

**EDITORIAL**

- 665 **¿Debemos hacer algo por la clínica?**  
*Manuel Ramiro H*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 667 **Síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika**  
*Erick M Ramírez-Rayón, Javier M Ávalos-Ríos, Francisco J García-Jiménez, José M Blancas-Cervantes, David Añorve-Clavel, Enrique García-Cuevas, Norberto Matadamas-Hernández, Diana F López-Velázquez*
- 678 **Remisión de síndrome metabólico con cirugía bariátrica**  
*Maricela Escalante-García, Federico López-Rosales, Víctor M Hernández-Escalante, Germán Martínez-Díaz, José L Torres-Escalante, Carlos J Castro-Sansores*
- 683 **Nivel de independencia funcional tras el alta de cuidados intensivos**  
*Julián Andrés Barragán-Becerra, Claudia María Moreno-Mojica, Nubia Esperanza Hernández-Bernal*
- 692 **Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un hospital de tercer nivel de Puebla**  
*José Carlos Herrera-García, José Sabino Montiel Castro, Christopherson Gengyny Caballero-López, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa Arellano*
- 697 **Comparación del rendimiento cognitivo entre pacientes con patrones circadianos anómalos y fisiológicos de presión arterial sistémica en una comunidad rural**  
*Francisco J Cáceres-Castro, Carlos J Castro-Sansores, Germán J Martínez-Díaz, Luis F Herrera-Sánchez*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 704 **El estado epiléptico no convulsivo en el paciente geriátrico**  
*Andrea Yosajany Morales-del Ángel, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, Joel Orozco-Paredes*
- 715 **Regla de predicción PERC y dímero D ajustado por edad: dos nuevas estrategias en el diagnóstico de embolia pulmonar aguda**  
*Jorge A Salazar-Arenas, Diana Agreda, Jorge Pulido-Arenas, Carlos Andrés Celis-Preciado*
- 730 **Anemia de Fanconi**  
*Alejandro Hernández-Martínez*
- 735 **Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico**  
*Luis Felipe Álvarez-Hernández, Laura Herrera-Almanza*
- 746 **Primera crisis epiléptica en pacientes adultos**  
*José de Jesús Vidal-Mayo*

**ARTÍCULOS DE OPINIÓN**

- 762 **Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente**  
*Jorge O Isaías-Camacho, Erika Salinas-Lezama, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene*
- 771 **Rafael Lucio Nájera (1819-1886)**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 780 **Derechos y obligaciones de los usuarios del servicio de salud**  
*Mauricio Reyna-Lara*

**CASOS CLÍNICOS**

- 792 **Fiebre de origen oscuro como manifestación de lupus eritematoso sistémico**  
*Laura Fuentes-Márquez, Mildreth Izquierdo-Pérez, Ronald Maestre-Serrano, Carlos Barrera-Guarín*
- 797 **Neurocisticercosis ventricular: manejo multimodal y revisión de la bibliografía**  
*Estefhany Soto-Cossio, Berenice Vicente-Hernández, Gerónimo Pacheco, Diego Méndez-Rosito*
- 804 **Ascitis por carcinoma lobulillar infiltrante bilateral de mama**  
*Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, Paulo Adrián Rodríguez-López, Patricia Ortega-González, Paulina Montaña-Asencio*
- 810 **Colocación de catéter Mahurkar ecoguiado con transductor convexo**  
*Diana Rentería-Oloño, Antonio Landaverde-López, Miguel Ángel Sosa-Medellín*
- 815 **Quilooascitis y quilotórax bilateral**  
*Mónica Silva, Johny Torres*

**CARTA AL EDITOR**

- 821 **Hiperactividad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas: enfermedad poco estudiada en México**  
*Israel Parra-Ortega, Alfredo Domínguez-Muñoz, Briceida López-Martínez*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 824 **Muerte contrarreloj**  
*Manuel Ramiro H*
- 824 **El murmullo de las abejas**  
*Manuel Ramiro H*
- 825 **La salud mental de quienes se dedican a curar**  
*Herlinda Dabbah Mustri*

# RovartalNF<sup>®</sup>

## Rosuvastatina

EL NIVEL  
**IDEAL**



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

Referencias: 1. Jones P.H., Davila-Roman C., Anwar A.E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR<sup>®</sup> Trial). The American Journal of Cardiology 2003; 92: 152-160 2. Colicchio F., Sternfeld C., Garza S. K. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the ARCHONATOR-combined clinical trials. CardioEconomics and Outcomes Research. 2015; 7: 555-565. 3. Nehman A. Comparison of Low-Dose Rosuvastatin with Atorvastatin in Lipid-Lowering Efficacy and Safety in a High-Risk Pakistani Cohort: An Open-Label Randomized Trial. Journal of Lipids. 2014; 1-5. 4. Barakat L., Jayyous A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. SPM Pharmacology. 2013; 1-7. 5. Chakraborty Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartline from Medscape. 2000; 1-7. 6. Yabon C., Changgang J., Mellin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Dis J Geriatr. 2014; 42(11): 910-915. 7. Ogawa H., Matsui K., Sato Y., et al. Differences between Rosuvastatin and Atorvastatin in Lipid-Lowering Action and Effect on Glucose Metabolism in Japanese Hypercholesterolemic Patients With Concurrent Diabetes. Circulation Journal. 2014; 78: 2512-2515. 8. Scott L.J., Curran M.P., Fyfe D.P. Rosuvastatin, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4 (2): 117-140. 9. Adams S., Sakhon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published, 2014; 11: 1-260. 10. Ulu M. U., Aygul N., Altunkeles B. B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL, and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. Atherosclerosis. 2015; 231: 439-443. 11. Fox K.M., Gandy S.K., Dhaliwal 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(10): S270-S275. 12. Precio Máximo al Público Junio'16.

# 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)

# 5

Volumen 34  
septiembre-octubre, 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

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

##### Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

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

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

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

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

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

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

# Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

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

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

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



Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

**Referencias:** 1. Setiawati A, 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, Zemmrich C. Candesartan Cilexetil 32 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg in Unselected Patients with High or Very High Cardiovascular Risk: Efficacy, Safety, and Metabolic Impact. *Springer International Publishing Switzerland* 2014; 1-9. 3. Mugellini A, Nieswandt V. Candesartan plus hydrochlorothiazide: an overview of its use and efficacy. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(18):2699-2709. 4. Mellan 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. Candesartan Medoxoni A Review of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239-1272. 8. Precio Máximo al Público Junio 2016.





## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 665 ¿Debemos hacer algo por la clínica?  
*Manuel Ramiro H*

### EDITORIAL

- 665 Should we do something for the clinic?  
*Manuel Ramiro H*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 667 **Síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika**  
*Erick M Ramírez-Rayón, Javier M Ávalos-Ríos, Francisco J García-Jiménez, José M Blancas-Cervantes, David Añorve-Clavel, Enrique García-Cuevas, Norberto Matadamas-Hernández, Diana F López-Velázquez*
- 678 **Remisión de síndrome metabólico con cirugía bariátrica**  
*Maricela Escalante-García, Federico López-Rosales, Víctor M Hernández-Escalante, Germán Martínez-Díaz, José L Torres-Escalante, Carlos J Castro-Sansores*
- 683 **Nivel de independencia funcional tras el alta de cuidados intensivos**  
*Julián Andrés Barragán-Becerra, Claudia María Moreno-Mojica, Nubia Esperanza Hernández-Bernal*
- 692 **Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un hospital de tercer nivel de Puebla**  
*José Carlos Herrera-García, José Sabino Montiel Castro, Christopherson Gengyng Caballero-López, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa Arellano*
- 697 **Comparación del rendimiento cognitivo entre pacientes con patrones circadianos anómalos y fisiológicos de presión arterial sistémica en una comunidad rural**  
*Francisco J Cáceres-Castro, Carlos J Castro-Sansores, Germán J Martínez-Díaz, Luis F Herrera-Sánchez*

### ORIGINAL ARTICLES

- 667 **Guillain-Barre syndrome associated with Zika virus infection**  
*Erick M Ramírez-Rayón, Javier M Ávalos-Ríos, Francisco J García-Jiménez, José M Blancas-Cervantes, David Añorve-Clavel, Enrique García-Cuevas, Norberto Matadamas-Hernández, Diana F López-Velázquez*
- 678 **Remission of metabolic syndrome with bariatric surgery**  
*Maricela Escalante-García, Federico López-Rosales, Víctor M Hernández-Escalante, Germán Martínez-Díaz, José L Torres-Escalante, Carlos J Castro-Sansores*
- 683 **Functional independence level after discharge from intensive care unit**  
*Julián Andrés Barragán-Becerra, Claudia María Moreno-Mojica, Nubia Esperanza Hernández-Bernal*
- 692 **Eosinophilia prevalence and clinical characteristics in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in a third-level hospital in Puebla**  
*José Carlos Herrera-García, José Sabino Montiel Castro, Christopherson Gengyng Caballero-López, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinosa Arellano*
- 697 **Comparison of cognitive performance among patients with abnormal and physiological circadian patterns of systemic blood pressure in a rural community**  
*Francisco J Cáceres-Castro, Carlos J Castro-Sansores, Germán J Martínez-Díaz, Luis F Herrera-Sánchez*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 704 **El estado epiléptico no convulsivo en el paciente geriátrico**  
*Andrea Yosajany Morales-del Ángel, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, Joel Orozco-Paredes*
- 715 **Regla de predicción PERC y dímero D ajustado por edad: dos nuevas estrategias en el diagnóstico de embolia pulmonar aguda**  
*Jorge A Salazar-Arenas, Diana Agreda, Jorge Pulido-Arenas, Carlos Andrés Celis-Preciado*
- 730 **Anemia de Fanconi**  
*Alejandro Hernández-Martínez*

### REVIEW ARTICLES

- 704 **Non convulsive epileptic status in the geriatric patient**  
*Andrea Yosajany Morales-del Ángel, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López, Joel Orozco-Paredes*
- 715 **PERC prediction rule and D-dimer adjusted for age: two new strategies in the diagnosis of acute pulmonary embolism**  
*Jorge A Salazar-Arenas, Diana Agreda, Jorge Pulido-Arenas, Carlos Andrés Celis-Preciado*
- 730 **Fanconi anemia**  
*Alejandro Hernández-Martínez*



- 735 **Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico**  
*Luis Felipe Álvarez-Hernández, Laura Herrera-Almanza*
- 746 **Primera crisis epiléptica en pacientes adultos**  
*José de Jesús Vidal-Mayo*

### ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 762 **Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente**  
*Jorge O Isaías-Camacho, Erika Salinas-Lezama, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene*
- 771 **Rafael Lucio Nájera (1819-1886)**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 780 **Derechos y obligaciones de los usuarios del servicio de salud**  
*Mauricio Reyna-Lara*

### CASOS CLÍNICOS

- 792 **Fiebre de origen oscuro como manifestación de lupus eritematoso sistémico**  
*Laura Fuentes-Márquez, Mildreth Izquierdo-Pérez, Ronald Maestre-Serrano, Carlos Barrera-Guarín*
- 797 **Neurocisticercosis ventricular: manejo multimodal y revisión de la bibliografía**  
*Estefhany Soto-Cossio, Berenice Vicente-Hernández, Gerónimo Pacheco, Diego Méndez-Rosito*
- 804 **Ascitis por carcinoma lobulillar infiltrante bilateral de mama**  
*Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, Paulo Adrián Rodríguez-López, Patricia Ortega-González, Paulina Montaña-Asencio*
- 810 **Colocación de catéter Mahurkar ecoguiado con transductor convexo**  
*Diana Rentería-Oloño, Antonio Landaverde-López, Miguel Ángel Sosa-Medellín*
- 815 **Quiloascitis y quilotórax bilateral**  
*Mónica Silva, Johny Torres*

### CARTA AL EDITOR

- 821 **Hiperactividad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas: enfermedad poco estudiada en México**  
*Israel Parra-Ortega, Alfredo Domínguez-Muñoz, Briceida López-Martínez*

### RINCÓN DEL INTERNISTA

- 824 **Muerte contrarreloj**  
*Manuel Ramiro H*
- 824 **El murmullo de las abejas**  
*Manuel Ramiro H*
- 825 **La salud mental de quienes se dedican a curar**  
*Herlinda Dabbah Mustri*

- 735 **Disseminated intravascular coagulation: Relevant aspects for the diagnosis**  
*Luis Felipe Álvarez-Hernández, Laura Herrera-Almanza*
- 746 **First seizures in adult patients**  
*José de Jesús Vidal-Mayo*

### OPINION ARTICLES

- 762 **Rational prescription of antibiotics: an urgent conduct**  
*Jorge O Isaías-Camacho, Erika Salinas-Lezama, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene*
- 771 **Rafael Lucio Nájera (1819-1886)**  
*Guillermo Murillo-Godínez*
- 780 **Rights and obligations of users of the health service**  
*Mauricio Reyna-Lara*

### CLINICAL CASES

- 792 **Fever of unknown origin as manifestation of systemic lupus erythematosus**  
*Laura Fuentes-Márquez, Mildreth Izquierdo-Pérez, Ronald Maestre-Serrano, Carlos Barrera-Guarín*
- 797 **Ventricular neurocysticercosis: multimodal management and bibliographic review**  
*Estefhany Soto-Cossio, Berenice Vicente-Hernández, Gerónimo Pacheco, Diego Méndez-Rosito*
- 804 **Ascites due to bilateral invasive lobular carcinoma of the breast**  
*Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, Paulo Adrián Rodríguez-López, Patricia Ortega-González, Paulina Montaña-Asencio*
- 810 **Placement of an ecoguided Mahurkar catheter with convex transducer**  
*Diana Rentería-Oloño, Antonio Landaverde-López, Miguel Ángel Sosa-Medellín*
- 815 **Chyloascites and bilateral chylothorax**  
*Mónica Silva, Johny Torres*

### LETTER TO THE EDITOR

- 821 **Platelet hyperactivity and sticky platelet syndrome: A little studied disease in Mexico**  
*Israel Parra-Ortega, Alfredo Domínguez-Muñoz, Briceida López-Martínez*

### THE INTERNIST'S CORNER

- 824 **Muerte contrarreloj**  
*Manuel Ramiro H*
- 824 **El murmullo de las abejas**  
*Manuel Ramiro H*
- 825 **La salud mental de quienes se dedican a curar**  
*Herlinda Dabbah Mustri*

# Potencia

ANTIHIPERTENSIVA<sup>1</sup>



**Presentaciones**

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



**Presentaciones**

80/12.5 mg con 14 y 30 tab.  
160/12.5 mg con 14 y 30 comp.  
160/25 mg con 14 y 30 comp.  
320/12.5 mg con 14 y 30 comp.  
320/25 mg con 30 comp.



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

NP4: MX1705647551  
No. Aviso SSA: 173300202C3556

**EXFORGE**  
betato de amlodipino/valsartán

**EXFORGE HCT**  
betato de amlodipino/valsartán



## 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

# Cortax®

## Celecoxib

### SIN INFLAMACIÓN SIN COMPLICACIÓN

#### Potente

⚙️ Acción antiinflamatoria y alta eficacia analgésica<sup>1-2</sup>

#### Eficaz

⚙️ En el alivio de los signos y síntomas de OA, AR, EA\* y dolor agudo<sup>2-4</sup>

#### Seguro

⚙️ Mejor tolerabilidad y menores efectos GI\*\* y renales al no interferir con los procesos fisiológicos de la COX-1<sup>5-9</sup>

Sin necesidad de gastroprotección<sup>7,10</sup>

#### Posología<sup>3</sup>

OA	1 cápsula de 200 mg al día
AR	1 – 2 cápsulas de 200 mg al día
EA	1 – 2 cápsulas de 200 mg al día
Dolor Agudo	2 cápsulas de 200 mg al día



\*OA: Osteoartritis, AR: Artritis Reumatoide, EA: Espondilitis Anquilosante

\*\* Gastrointestinales

Medicinal de grado para el profesional de la salud. Área de contacto Tel: 933300000

Referencias: 1. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 2. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 3. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 4. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 5. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 6. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 7. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 8. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 9. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10. 10. Navarro, A., Díaz, J., Tena, M. S., & López-Morales, T. J. (2006). Síntomas de síndrome antiinflamatorio complejo. Síntesis de evidencia de la evidencia. *Revista Española de Medicina Interna*, 12(1), 1-10.





## ¿Debemos hacer algo por la clínica?

### Should we do something for the clinic?

Manuel Ramiro H.

En los últimos editoriales de nuestra revista hemos estado intentando poner a discusión si la clínica sigue teniendo valor e importancia en la atención que el médico brinda a los enfermos.<sup>1-3</sup> Pudiera llegar a parecer, ante el avance meteórico de la tecnología, que la clínica es una disciplina obsoleta, esta impresión se ha ido difundiendo en muchos estratos; entre los propios médicos, entre las autoridades, gestores y administradores de los servicios de salud, incluso entre los enfermos, con frecuencia vemos pacientes que quieren que empecemos por la revisión de los resultados de la prueba sin perder mayor tiempo en aspectos de la entrevista. Muchos factores han contribuido a ello, los resultados siempre muestran datos objetivos, aparentemente son siempre más precisos, dejan constancia de los hechos, en sentido estricto son más sencillos de revisar, especialmente sí sólo se examina la opinión de quien los ha realizado. Para esto muchos factores han contribuido, desde luego que muchos de los auxiliares son realmente precisos, pero también los elogios que reciben, en ocasiones exagerados, por parte de los propios médicos, también de los fabricantes de los aparatos tecnológicos y que también son realizados por los medios de difusión científicos y no tanto. La *medicina defensiva* ha contribuido enormemente, la necesidad de dejar constancia ha vuelto indispensable el uso de la tecnología, aunque frecuentemente se hace una sobreutilización, con incremento de los costos de la atención y de los riesgos para el paciente.

La propuesta no intenta una competencia entre la clínica y la tecnología. Lo que intenta es una propuesta del nivel de complementariedad entre ambas, buscando mejores resultados en la atención de los enfermos.

Desde luego que aún después de realizar y revisar los exámenes solicitados se necesita que el médico tome decisiones que incluyen aspectos

Editor de *Medicina Interna de México*.

#### Correspondencia

Manuel Ramiro H  
manuel.ramiroh@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ramiro H. ¿Debemos hacer algo por la clínica? Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):665-666.

diagnósticos, de pronóstico y un planteamiento terapéutico, que en la situación actual debe comentar con el enfermo para que éste tome la mejor decisión, con frecuencia se necesita la ayuda del médico para tomar esta decisión, aunque los tiempos en que era el médico el que tomaba las decisiones han pasado, aunque es bueno decir que no todos los médicos están de acuerdo en ello.

Para que el enfermo genere confianza se requiere que ésta se haya ido desarrollando, lo que sólo se puede hacer durante la entrevista, antes interrogatorio, realizado en las consultas que se vayan llevando a cabo. No podemos dejar de decir que la selección de los auxiliares de diagnóstico debe ser individualizada, lo que sólo se puede hacer mediante el análisis de los datos clínicos, objetivos y subjetivos, que se obtienen en la consulta, pensar en una sistematización sin entrevista es muy aventurado. En la atención del paciente crónico quizá sea aún más claro, la vigilancia de la evolución, la repercusión de la enfermedad a lo largo del tiempo, las modificaciones en el curso de la enfermedad, además de hacerse con algunos exámenes que utilizan la tecnología, pueden hacerse con una entrevista adecuada y un examen físico cuidadoso, lo que además va demostrando el interés que el médico tiene en el enfermo y generando una confianza que mejora la relación médico-paciente.

Sí sigue siendo válido el concepto de que la medicina es una disciplina humanística y no sólo científica, ahora científico-tecnológica. El uso de la clínica puede ser la diferencia.

Comento finalmente algunos trabajos que me resultan especialmente llamativos, en uno se demuestra cómo la observación de la frecuencia cardíaca, los estertores pulmonares y el edema pueden tener el mismo valor que la ecocardiografía en la vigilancia de la evolución de la insuficiencia cardíaca crónica.<sup>4</sup> Otros demuestran cómo la exploración física de la rodilla tiene tanto valor como la resonancia magnética en ciertas lesiones, todo comprobado frente a los hallazgos artroscópicos, lo que hace que no se deba intervenir a un paciente sin haberle realizado una resonancia, pero tampoco sin haberlo explorado cuidadosamente.<sup>5,6</sup>

En un intento por continuar la discusión en el Colegio, buscaremos un espacio en el próximo Congreso Nacional, con el fin de buscar una opinión, colegiada (nunca mejor dicho) del valor actual de la clínica. Cuando lo vean anunciado los invitamos a asistir y a participar.

## REFERENCIAS

1. Ramiro M. Promoción y fortalecimiento de la clínica. *Med Int Méx* 2018;34(2):171-172.
2. Lifshitz A. El médico del futuro. *Med Int Méx* 2018;34(3): 357-358
3. Lifshitz A. Reivindicación de la clínica. *Med Int Méx* 2018;34(4):513-515.
4. Thibodeau JT, et al. The role of the clinical examination in patients with heart failure. Doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.005]
5. Siddiqui MA, et al. Clinical examination vs MRI: evaluation of diagnostic accuracy in detecting ACL and meniscal injuries in comparison to arthroscopy. *Pol Orthop Traumatol* 2013;18:78:59-63.
6. Felli L, et al. Comparison of clinical, MRI and arthroscopic assessments of chronic ACL injuries, meniscal tears and cartilage defects. *Musculoskelet Surg* 2016 Dec;100(3):231-238.

# Italdermol<sup>®</sup> G

*Triticum vulgare y Gentamicina*

**cicatrizante y regenerador**

**Líder en el mercado**

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

**Triple acción**

**Cicatrizante, Regeneradora, Antibiótica**



Tubo con 10 g



Tubo con 30 g

**Aplicar 2 veces al día.**

# 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, csp ..... 100 g

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS Italdermol® G es un

cicatrizante asociado a un antibiótico aminoglucósido, recomendado en heridas de la piel que requieran estimulación de los procesos de epitelización y cicatrización, que cursen con infección o sospecha de la misma. También se encuentra indicado en: abrasiones, quemaduras, escoriaciones, heridas quirúrgicas dehiscentes o con cicatrización retardada, cierre de heridas por segunda intención, úlceras varicosas y úlceras por decúbito.

CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe sustituir al tratamiento específico de heridas y quemaduras complicadas. No se administre en quemaduras de tercer grado o en aquellas cuya superficie corporal sea >20%.

PRECAUCIONES GENERALES El uso prolongado de productos de aplicación cutánea, pueden ocasionar dermatitis atópica. El uso de antibióticos tópicos ocasionalmente puede causar el crecimiento de microorganismos oportunistas. Si se desarrolla superinfección, el tratamiento debe ser suspendido e iniciar la terapia pertinente. En caso de uso en superficies corporales extensas, especialmente durante períodos 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@colepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@colepris.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. 14330023A10162. \*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. LXVII(11).

Aviso de Publicidad No.

173300202C0779

**Italmex**



## Síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika

### Guillain-Barre syndrome associated with Zika virus infection.

Erick M Ramírez-Rayón,<sup>1</sup> Javier M Ávalos-Ríos,<sup>1</sup> Francisco J García-Jiménez,<sup>2</sup> José M Blancas-Cervantes,<sup>2</sup> David Añorve-Clavel,<sup>3</sup> Enrique García-Cuevas,<sup>4</sup> Norberto Matadamas-Hernández,<sup>5</sup> Diana F López-Velázquez<sup>6</sup>

#### Resumen

**OBJETIVOS:** Comunicar una serie de casos de síndrome de Guillain-Barré y describir las características clínicas de una posible asociación con infección previa por virus Zika.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo de serie de casos en el que se recolectaron datos clínicos, bioquímicos y demográficos de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré tratados en el Hospital General Acapulco con antecedente reciente de síndrome viral agudo sospechoso de infección por virus Zika, del 24 de julio al 24 de agosto de 2016, con realización de estudio de líquido cefalorraquídeo y comprobación de disociación albúmino-citológica. Se estableció diagnóstico de certeza de síndrome de Guillain-Barré según los criterios de Asbury-Cornblath y Brighton.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 10 pacientes con síndrome de Guillain-Barré y antecedente reciente de síndrome viral agudo compatible con infección por virus Zika; la edad media de los sujetos en estudio fue de 47.8 años, 4 eran hombres. Los déficits motor y sensitivo sobrevivieron en una mediana de 4.5 y 4.3 días, respectivamente, después del inicio de los síntomas de infección viral. Hubo complicaciones, como neumonía asociada con ventilación mecánica, infección de vías urinarias en tres casos y disautonomía en dos casos.

**CONCLUSIONES:** Todos los casos de este brote de síndrome de Guillain-Barré tenían antecedente reciente de infección sospechosa por virus Zika, lo que refuerza la evidencia existente de la asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por virus Zika.

**PALABRAS CLAVE:** Virus Zika; síndrome de Guillain-Barré.

#### Abstract

**OBJECTIVES:** To communicate a series of cases of Guillain-Barre syndrome and to describe the clinical characteristics related to a possible association with previous infection due to Zika virus.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive study of series of cases in which clinical, biochemical and demographic data were collected from patients with Guillain-Barre syndrome treated at the Hospital General Acapulco with a recent history of acute viral syndrome suspected of infection due to Zika virus, performed from July 24 to August 24, 2016, with conducting study of cerebrospinal fluid and ascertainment of cytological albuminous dissociation. A certainty diagnosis was established for Guillain-Barre syndrome according to the criteria of Asbury-Cornblath and Brighton.

**RESULTS:** Ten patients with GBS and a recent history of acute viral syndrome compatible with Zika virus infection were included. The mean age was 47.8 years, 4 were male. The motor and sensitive deficits were developed at a median of 4.5 and 4.3 days, respectively after the onset of symptoms of viral infection. The complications found were ventilator-associated pneumonia, urinary tract infection and dysautonomia.

**CONCLUSIONS:** All cases of this outbreak of Guillain-Barre syndrome had a recent history of suspected infection due to Zika virus, reinforcing the evidence for the association between Guillain-Barre syndrome and infection due to Zika virus.

**KEYWORDS:** Zika virus; Guillain-Barre syndrome.

<sup>1</sup> Médico residente de tercer año de Medicina interna.

<sup>2</sup> Internista.

<sup>3</sup> Médico neurofisiólogo.

<sup>4</sup> Neurólogo.

<sup>5</sup> Cardiólogo.

<sup>6</sup> Médico residente de primer año de Medicina interna.

Hospital General de Acapulco, Acapulco de Juárez, Guerrero, México.

**Recibido:** 1 de noviembre 2017

**Aceptado:** 18 de junio 2018

#### Correspondencia

Erick M Ramírez Rayón  
erick\_ok1@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ramírez-Rayón EM, Ávalos-Ríos JM, García-Jiménez FJ, Blancas-Cervantes JM y col. Síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):667-677.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1778>

## ANTECEDENTES

El virus Zika es un virus ácido ribonucleico, arbovirus del género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*,<sup>1</sup> transmitido principalmente por artrópodos, asociado con otras enfermedades como el virus del dengue, chikunguña y fiebre amarilla, existentes en todo el mundo, lo que representa un alto riesgo de transmisión con mayor prevalencia en regiones costeras. El virus Zika se aisló por primera vez en un mono (*Rhesus centinela*) en 1947 en el bosque Zika, Uganda, y posteriormente, en 1954, se informó esa infección en humanos en Nigeria.<sup>2</sup>

Los síntomas de la enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 3 a 12 días y son similares a los de otras infecciones por arbovirus. Aproximadamente 80% de las infecciones son asintomáticas, mientras que el resto incluyen: erupciones cutáneas de aparición repentina tipo maculopapular pruriginosas (81%) que se extienden de manera céfalo-caudal,<sup>3</sup> fiebre leve que dura 4 a 7 días (58%), conjuntivitis hiperémica no purulenta (48%), mialgias y artralgias (74%), así como cefalea que tiende a durar 4 a 7 días; la adenopatía o linfadenopatía es rara.

En la actualidad se conoce la relación con trastornos neurológicos (síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, meningoencefalitis, parálisis facial, mielitis, microcefalia, oftalmopatías), que pueden ocurrir durante la fase aguda o convaleciente de la infección por virus Zika y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha considerado alerta epidemiológica con alto índice de asociación: 0.24-1.74 casos/100,000 habitantes, con incidencia global de síndrome de Guillain-Barré de 1 a 4 por cada 100,000 personas/año por diferentes causas.<sup>2</sup>

El síndrome de Guillain-Barré se ha asociado recientemente con infección por virus Zika en múltiples reportes de casos en todo el mundo.

El objetivo de este artículo es comunicar una serie de casos de síndrome de Guillain-Barré y describir las características clínicas de la posible asociación con infección previa por virus Zika.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo de serie de casos efectuado en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General Acapulco de la Secretaría de Salud, en el periodo comprendido del 24 de julio al 24 de agosto de 2016 en pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré concomitante con infección por virus Zika.

Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y demográficos de los casos incluidos en el estudio a través de los registros médicos, encuesta de signos y síntomas al paciente y familiares (**Cuadros 1 y 2**).

Se excluyeron los pacientes con los siguientes diagnósticos: neoplasia cerebral, metástasis a la columna torácica por cáncer de próstata, parálisis hipocalémica, encefalitis y mielitis transversa.

**Cuadro 1.** Características clínicas de los sujetos de estudio con infección por virus Zika

Síntomas absolutos	N = 10 (%)
Prurito	10 (100)
Fiebre	9 (90)
Erupción maculopapular	8 (80)
Conjuntivitis hiperémica	8 (80)
Cefalea	8 (80)
Artralgia	7 (70)
Mialgia	7 (70)
Edema periarticular	6 (60)
Eritema facial o de las extremidades	6 (60)
Dolor retroocular	5 (50)



**Cuadro 2.** Características clínicas de los sujetos de estudio con síndrome de Guillain-Barré

Síntomas absolutos	Núm. = 10 (%)
Hiporreflexia osteotendinosa o arreflexia	10 (100)
Alteraciones motoras	10 (100)
Alteraciones sensitivas	10 (100)
Disfagia	10 (100)
Disfonía	10 (100)
Parálisis facial central	9 (90)
Inestabilidad postural	8 (80)
Palpitaciones	8 (80)
Disnea	6 (60)
Ataxia	6 (60)
Dolor en las extremidades	3 (30)
Cefalea	3 (30)
Dolor lumbar	2 (20)
Diaforesis	3 (30)
Visión borrosa	5 (50)

El diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré se definió como antecedente de debilidad progresiva de las extremidades asociado con ausencia o disminución de los reflejos tendinosos profundos; se estableció mediante los criterios de Asbury-Cornblath y de Brighton, según los lineamientos actuales de la OMS (**Cuadro 3**).

Se estableció el diagnóstico serológico mediante determinación de IgG e IgM por ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) para dengue, chikunguña y virus Zika y de acuerdo con la definición operacional de los lineamientos de la OMS para enfermedad por virus Zika, realizado por el departamento de Epidemiología de nuestra unidad hospitalaria.

Se evaluó la funcionalidad de acuerdo con la gravedad clínica del padecimiento al momento del ingreso y egreso de la unidad hospitalaria con la escala de Hughes.

## RESULTADOS

Durante el tiempo del estudio, se identificaron y se trataron siete pacientes con nivel 2 de certeza diagnóstica y 3 pacientes con nivel de certeza 3, según los criterios de Asbury-Cornblath y de Brighton para síndrome de Guillain-Barré, que al igual cumplían con dos o más signos, síntomas o ambos de caso sospechoso de enfermedad por virus Zika según la recomendación de la OMS o una prueba de ELISA positiva para virus Zika, admitidos en el departamento de Medicina Interna durante el periodo de estudio.

Una visión general de las características demográficas de los pacientes se muestra en el **Cuadro 1**. La edad media de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré fue de 47.8 años (intervalo de 16 a 79 años) de los que 4 (40%) casos eran del sexo masculino. Todos los pacientes tuvieron inestabilidad postural antes del ingreso al departamento de Urgencias, que fue el motivo de internamiento. Al ingreso, un paciente (10%) se calificó con escala 1 de Hughes y 9 pacientes (90%) se encontraban en escala 4 de Hughes. La debilidad de las extremidades con reflejos tendinosos profundos ausentes afectó al 100% de los casos. Otras características, como parestesias, parálisis facial central y parálisis orofaríngea aguda estaban presentes en 10 (100%), 9 (90%) y 10 (100%) casos, respectivamente. También observamos presión arterial lábil en 8 casos (80%), disnea en 6 (60%), visión borrosa en 5 (50%) y diaforesis en 3 (30%). **Cuadro 2.**

En esta serie todos los pacientes tenían antecedente reciente de síndrome viral agudo compatible con la infección sospechosa por virus Zika con mediana de 4.5 días (intervalo de 2-10) antes de la aparición de las manifestaciones neurológicas motoras y mediana de 4.3 días (intervalo de 2-12) antes de la aparición de las manifestaciones neurológicas sensitivas. De los

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos de Brighton de síndrome de Guillain-Barré

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
Debilidad bilateral y flácida de las extremidades	Debilidad bilateral y flácida de las extremidades	Debilidad bilateral y flácida de las extremidades
Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades débiles	Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades débiles	Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en las extremidades débiles
Patrón de la enfermedad monofásica con intervalo entre el inicio y el punto más bajo de debilidad entre 12 horas y 28 días; y posterior estabilización del cuadro	Patrón de la enfermedad monofásica con intervalo entre el inicio y el punto más bajo de debilidad entre 12 horas y 28 días; y posterior estabilización del cuadro	Patrón de la enfermedad monofásica con intervalo entre el inicio y el punto más bajo de debilidad entre 12 horas y 28 días; y posterior estabilización del cuadro
Ausencia de diagnóstico alternativo identificado por debilidad	Ausencia de diagnóstico alternativo identificado por debilidad	Ausencia de diagnóstico alternativo identificado por debilidad
Disociación citoalbumínica (es decir, elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en el LCR < 50 cél/μL	Cifra total de leucocitos en el LCR < 50 cél/μL (con o sin elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio) o, bien, estudios electrofisiológicos compatibles con síndrome de Guillain-Barré en caso de que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de los resultados	
Datos electrofisiológicos compatibles con síndrome de Guillain-Barré		

LCR: líquido cefalorraquídeo.

síntomas, como antecedentes de infección por virus Zika se encontró: erupción cutánea en 8 casos (80%), fiebre en 9 (90%), prurito en 9 (90%), artralgia en 7 (70%), conjuntivitis en 8 (80%), mialgias en 7 (70%), edema periarticular en 6 (60%), eritema facial o en las extremidades en 6 (60%), cefalea en 6 (60%) y dolor retroocular en 5 casos (50%). **Cuadro 1.** Ocho pacientes tenían afecciones crónicas subyacentes: hipertensión arterial sistémica (n = 6), diabetes mellitus tipo 2 (n = 2), dislipidemia (n = 2) e hipotiroidismo quirúrgico (n = 1). **Cuadro 4.**

La punción lumbar se realizó en 7 pacientes, con intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la toma de líquido cefalorraquídeo (LCR) con mediana de 16.8 días (intervalo de 11 a 21 días). El LCR mostró disociación albúmino-citológica en 6 casos (60%). Se determinaron IgG e IgM mediante ELISA para virus Zika, dengue y chikunguña sólo en un caso, con resultado

positivo para virus Zika para IgG e IgM, en el resto de las pacientes (90%) las pruebas fueron negativas (**Cuadro 4**).

El intervalo del inicio de los síntomas neurológicos hasta su meseta o inicio de apoyo mecánico ventilatorio fue de 3 a 34 días, con media de 11. En el transcurso de la enfermedad, 20% de los pacientes requirieron asistencia respiratoria y fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos. Dos casos recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y 8 pacientes recibieron tratamiento sintomático y soporte. La duración media de la hospitalización fue de 11.8 días (intervalo: 4-21) en todos los pacientes, sin reportarse defunciones. Las complicaciones reportadas en el grupo de estudio fueron neumonía asociada con ventilación mecánica (n = 2), infección de las vías urinarias (n = 3), disautonomía (n = 2), hiponatremia (n = 3) e hipocalcemia (n = 1). **Cuadro 4**



**Cuadro 4.** Características generales de los sujetos de estudio

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Edad (años)	16	38	71	60	79	61	31	39	55	28
Sexo	Fem	Fem	Fem	Masc	Fem	Fem	Masc	Masc	Masculino	Femenino
Enfermedades crónicas concomitantes		HAS	Hipotiroidismo quirúrgico, hipertensión arterial sistémica	Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia	Hipertensión arterial sistémica	Diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia	Hipertensión arterial sistémica		Hipertensión arterial sistémica	Prediabetes
Intervalo de infección viral hasta síntomas motores (días)	2	2	7	7	2	5	5	10	2	3
Intervalo de infección viral hasta síntomas sensitivos (días)	2	2	4	7	3	5	3	12	2	3
Intervalo de inicio de los síntomas neurológicos hasta meseta o inicio de apoyo mecánico ventilatorio (días)	34	6	11	13	3	11	3	23	6	30
Brighton	3	2	3	2	3	2	2	2	2	2
Días libres de ventilación mecánica	4	13	4	11	4	16	8	6	21	7
Días de hospitalización	4	13	19	11	4	16	8	14	21	7
Complicaciones (disautonomía/infecciones/hiponatremia)		Infección de vías urinarias Hiponatremia	Neumonía asociada a ventilación Hiponatremia	Disautonomía Infección de vías urinarias		Infección de vías urinarias Neumonía asociada a ventilación			Hiponatremia Infección de vías urinarias	Hipocalcemia
Tratamiento	Sintomático	Sintomático	Immunoglobulina	Sintomático	Sintomático	Sintomático	Sintomático	Sintomático	Immunoglobulina	Sintomático
Escala de Hughes al ingreso	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Escala de Hughes al egreso	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Durante el estudio se realizaron análisis de laboratorio básicos a su ingreso; se encontró hemoconcentración en todos los pacientes (intervalo de hematócrito: 37-49.6%), leucocitosis en 9 pacientes (intervalo: 10,500-14,900), sin alteración plaquetaria (intervalo: 176,000-422,000), ni en las concentraciones de potasio sérico (intervalo: 3.3-4.7 mmol/L).

**Cuadro 5**

Al alta, 9 pacientes (90%) estaban en escala de Hughes de discapacidad 4 y un paciente fue transferido a otro hospital de la ciudad, y a su egreso todos los pacientes continuaron terapia física y rehabilitación. El tratamiento con inmunoglobulina, confirmación RT-PCR para virus Zika y pruebas electrofisiológicas no estaban disponibles para los pacientes en el momento del estudio debido a las limitaciones de infraestructura y económicas.

**DISCUSIÓN**

El virus Zika es una infección con amenaza global emergente y problemática en salud pública. Hasta hace poco se consideraba un agente infeccioso de importancia relativamente menor; sin embargo, su rápida transmisión y su vinculación con complicaciones neurológicas graves e implicaciones económicas han hecho que su relevancia no sea minimizada.<sup>4</sup>

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía inmunomediada que ocurre típicamente después de las infecciones virales y bacterianas de menor importancia. Entre los mecanismos moleculares que contribuyen a la patogénesis del síndrome de Guillain-Barré están la amplia gama de anticuerpos IgG antiglicolípidos dirigidos a los gangliósidos, que producen neurotoxicidad, que relaciona el des-

**Cuadro 5.** Características bioquímicas de los sujetos en estudio

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Hemoglobina (g/dL)	12.3	15.3	12.60	12.1	14.4	14.6	15.7	16.10	15.4	14.8
Hematócrito (%)	38.6	48.2	37	45.8	44.3	46.3	45.4	49.6	46.6	44.7
Leucocitos	10,600	13,400	11,000	12,100	10,500	8,600	8,500	14.9	13,000	12.2
Plaquetas	395	296	296	197	176	295	297	201	422	247
Glucemia (mg/dL)	73	106	112	242	160	96	81	99	126	78
Urea (mg/dL)	17.12	42.	27.82	23.54	98.44	34.24	19.26	32.1	44.94	21.4
Creatinina (mg/dL)	0.19	0.59	0.36	0.55	0.64	0.68	0.89	0.54	0.77	0.38
Sodio (mEq/24 h)	139	141	119	137	139	137	116	137	137	136
Potasio (mmol/L)	4.5	4.1	3.7	4.1	3.9	4.1	3.3	4.7	4.5	3.4
LCR proteínas (mg/100 mL)	-	369	-	456	-	30	124	200	255	127
LCR leucocitos (cél/μL)	-	1	-	1	-	2	2	6	8	2
Diagnóstico serológico	Negativo	Positivo IgG/IgM	Negativo							

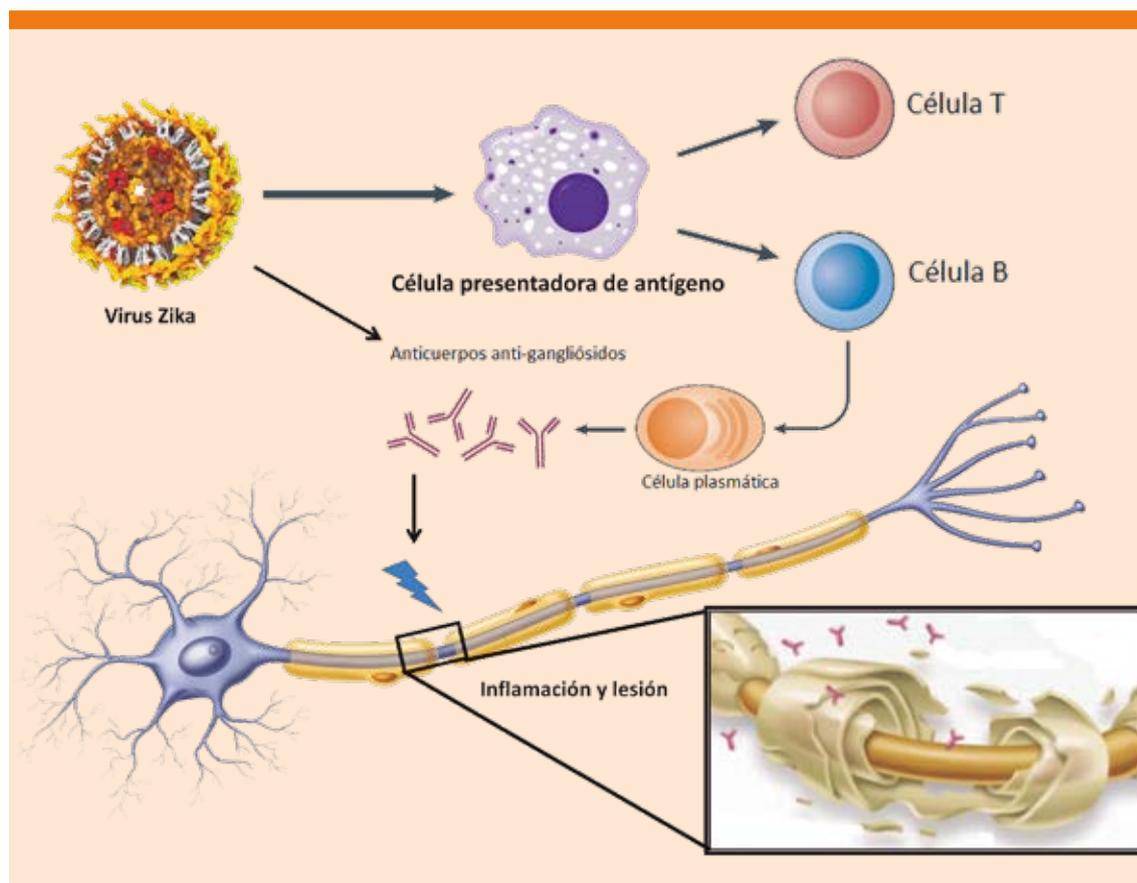
encadenamiento de este síndrome con el grupo étnico del paciente (**Figura 1**).<sup>2</sup>

Los fibroblastos y queratinocitos parecen jugar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, porque es probable que sirvan como puerta de entrada a la infección; las células dendríticas son las más susceptibles a la infección por virus Zika. Otro hallazgo notable es que el virus Zika promueve la apoptosis, lo que lleva a la disminución de la respuesta inmunitaria, la misma estrategia utilizada por el virus del dengue (**Figura 1**).<sup>2</sup>

El diagnóstico clínico del síndrome de Guillain-Barré suele basarse en los criterios de

Asbury-Cornblath y de Brighton, que fueron utilizados en este estudio (**Cuadros 3 y 6**). De igual forma, los estudios electrofisiológicos (electromiografía) en dos o más nervios se indican a partir de la segunda semana de la enfermedad; a fin de establecer el subtipo neurofisiológico del síndrome, así como descartar otras enfermedades.<sup>5</sup>

El tratamiento de la infección por virus Zika es sintomático. Sin embargo, debido a una posible similitud con otros flavivirus relacionada con complicaciones hemorrágicas, la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroides se ha contraindicado para el tratamiento del dolor y



**Figura 1.** Fisiopatología de infección por virus Zika asociada con síndrome de Guillain-Barré. Ramírez y col.

**Cuadro 6.** Criterios diagnósticos de Asbury-Cornblath y modificados por Ropper

<b>Criterios requeridos para el diagnóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad progresiva en más de una extremidad</li> <li>• Arreflexia o hiporreflexia osteotendinosa</li> </ul>
<b>Hallazgos que apoyan fuertemente el diagnóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión de los síntomas hasta un máximo de 4 semanas</li> <li>• Simetría relativa de los síntomas (la simetría absoluta es rara, pero si un miembro está afectado, es muy probable que el otro también lo esté en mayor o menor grado)</li> <li>• Síntomas o signos sensitivos ligeros</li> <li>• Afectación de los nervios craneales, especialmente parálisis facial bilateral</li> <li>• Comienzo de la recuperación entre dos y cuatro semanas después de cesar la progresión</li> <li>• Disfunción autonómica</li> <li>• Ausencia de fiebre al inicio de la enfermedad</li> <li>• Elevación de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo con menos de 10 células/mm<sup>3</sup></li> <li>• Hallazgos típicos en los estudios neurofisiológicos</li> </ul>
<b>Hallazgos dudosos para el diagnóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existencia de nivel sensitivo</li> <li>• Asimetría marcada y persistente de los síntomas o de los signos</li> <li>• Disfunción esfinteriana persistente y grave</li> <li>• Más de 50 células/mm<sup>3</sup> en el líquido cefalorraquídeo</li> </ul>
<b>Hallazgos que excluyen el diagnóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de botulismo, miastenia grave, poliomielitis o neuropatía tóxica</li> <li>• Trastornos en el metabolismo de las porfirinas</li> <li>• Difteria reciente</li> <li>• Síndrome sensitivo puro sin debilidad</li> </ul>

la fiebre. Se recomiendan antihistamínicos para tratar la erupción pruriginosa y actualmente no hay vacuna disponible.<sup>2</sup>

La plasmaféresis y la inmunoglobulina representan los tratamientos agudos del síndrome de Guillain-Barré basados en la evidencia clínica de directrices elaboradas por la Academia Americana de Neurología que sugieren que estos dos tratamientos tienen eficacia equivalente y recibir ambos tratamientos no confiere beneficio adicional. La inmunoglobulina intravenosa administrada a dosis de 0.4 g/kg/día durante

cinco días se recomienda durante los primeros cinco días después del inicio de los síntomas; puede ofrecer beneficio hasta cuatro semanas de iniciados los síntomas neuropáticos.<sup>5</sup>

La gran mayoría de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré requieren terapia física y ocupacional en el ámbito agudo hospitalario, así como después del alta. En los casos graves de síndrome de Guillain-Barré, la recuperación de la capacidad de caminar puede tomar incluso varios meses. Hasta 20% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré severo son incapaces de caminar de forma independiente durante seis meses después del inicio de los síntomas (**Figura 2**). El pronóstico de estos pacientes es favorable, a pesar del inicio rápido y fase de meseta corta, con morbilidad secundaria a hipoestatismo; no se ha registrado ningún fallecimiento.

El método diagnóstico utilizado para documentar infección por virus Zika fueron pruebas serológicas con determinación de IgM e IgG anti-virus Zika y por la reactividad cruzada que se presenta con otros virus del género Flavivirus; para el diagnóstico diferencial, se realizó conjuntamente la determinación de IgM mediante ELISA para el virus dengue y chikunguña.<sup>3</sup> La técnica de RT-PCR para detectar ARN viral sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de la infección aguda por virus Zika (**Figura 3**), detectado en suero con mayor frecuencia dentro de los cinco días del inicio de los síntomas y en algunos casos hasta el séptimo día; se recomienda obtener una segunda muestra en una a dos semanas posterior a la obtención de la primera muestra y documentar la seroconversión (negativo a positivo) o una titulación de anticuerpos  $\geq 4$  veces (prueba cuantitativa).<sup>3</sup> Asimismo, en algunos casos de cargas virales altas se han detectado en la orina durante un tiempo prolongado durante la fase aguda (menor de 15 después del inicio de los síntomas).<sup>2</sup>

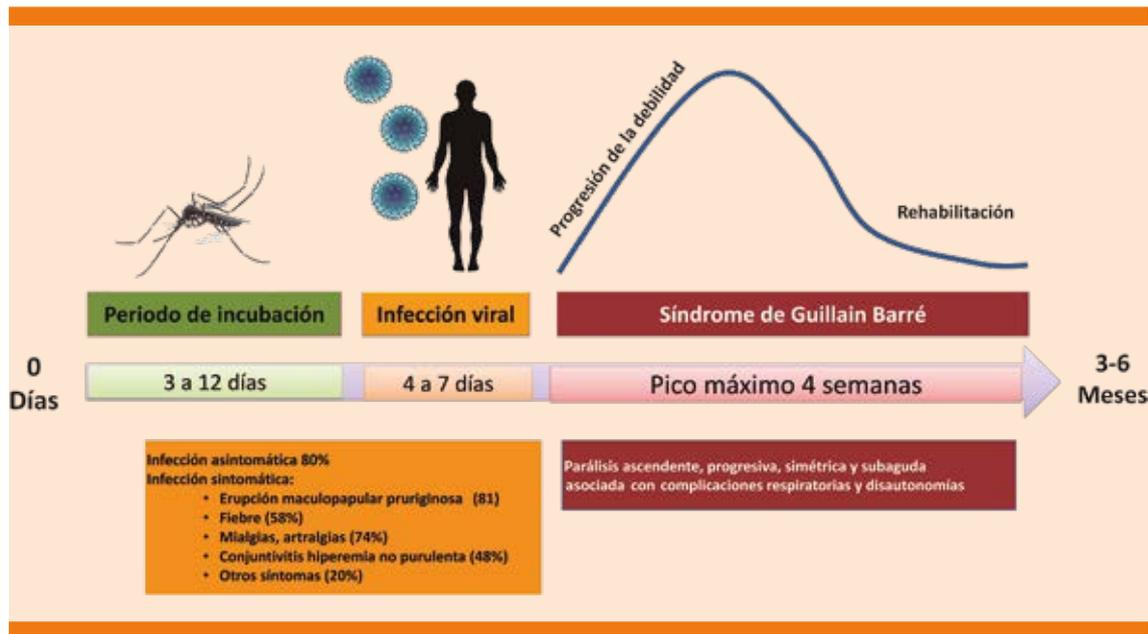


Figura 2. Descripción clínica de infección por virus Zika y síndrome de Guillain-Barré. Ramírez y col.

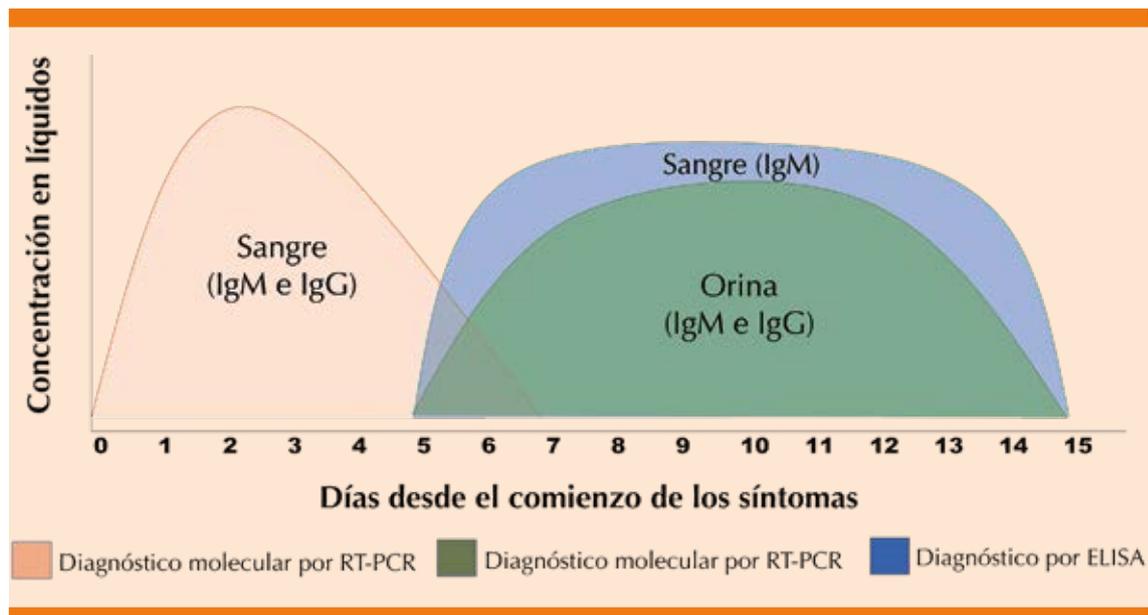


Figura 3. Indicaciones diagnósticas de acuerdo con el día de aparición de los síntomas y el tipo de muestra. ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas; RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa. Ramírez y col.

La problemática de infección por virus Zika en la oleada de 2016, específicamente en la población del municipio de Acapulco del estado de Guerrero, fue alarmante, con incremento de casos sospechosos de infección por virus Zika estimada en 30% de la población, con un total de 411 casos positivos registrados según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), con alto índice de casos sospechosos de complicaciones neurológicas. El primer caso de síndrome de Guillain-Barré ocurrió en la semana epidemiológica núm. 30, semana 04 del brote de infección por virus Zika. Llama la atención el aumento en la incidencia de casos de síndrome de Guillain-Barré, de acuerdo con el seguimiento epidemiológico de años anteriores, con tasa de incidencia de 0.24 casos por 100,000 habitantes/año, hasta llegar a una tasa de incidencia actual de 1.25 casos por 100,000 habitantes/año como seguimiento monocéntrico durante el mes de estudio, con una población total estudiada de 810,669 habitantes de la ciudad de Acapulco, de acuerdo con la encuesta de población de INEGI 2015, asociada de forma correlativa con incremento de casos de infección por virus Zika, lo que determina la posible mayor asociación con infección por virus Zika. Además, la OMS informó la alerta epidemiológica y recomendó mejorar la vigilancia e investigación de la relación de la infección con trastornos neurológicos.<sup>3,6-10</sup> Durante el brote epidemiológico se realizó determinación de IgG e IgM para virus Zika, dengue y chikunguña por parte del servicio de Epidemiología de nuestro hospital para mayor precisión diagnóstica y por asociación de población endémica de otros arbovirus.<sup>11-15</sup>

Con el interés de esta relación descrita en todo el mundo, se realizó la investigación de casos de infección por virus Zika asociado con datos clínicos de síndrome de Guillain-Barré con reporte de 10 casos. Los síntomas relacionados con síndrome de Guillain-Barré fueron inestabilidad

postural, debilidad de las extremidades con reflejos tendinosos profundos ausentes, parestesia, parálisis facial y parálisis orofaríngea aguda; de los signos, la presión arterial lábil fue la más alterada. De los estudios de laboratorio básico que se efectuaron a los pacientes, la hemoconcentración fue uno de los datos más característicos al momento del ingreso y la duración del inicio de los síntomas neurológicos hasta meseta o necesidad de apoyo mecánico ventilatorio tuvo media de 11 días. A su egreso los pacientes se encontraban en escala de Hughes de discapacidad IV y hubo defunciones.<sup>16-19</sup>

La vigilancia para la detección oportuna y el seguimiento de la infección por virus Zika, detección de microcefalia y síndrome de Guillain-Barré será esencial para guiar una respuesta de salud pública, en consecuencia, se recomienda que en países afectados por esta problemática se garantice la capacidad de cuidados intensivos adecuados para tratar a los pacientes con síndrome de Guillain-Barré.<sup>20-22</sup>

Por el interés de esta asociación, continúa la vigilancia epidemiológica en nuestro centro hospitalario a largo plazo, mejorando los métodos diagnósticos con variables vinculadas para reforzar la evidencia existente entre asociación del síndrome de Guillain-Barré y virus Zika, para su posterior contribución a la bibliografía en cuanto a síntomas, manejo intrahospitalario y seguimiento a largo plazo.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS

1. Nirmal Kandel, et al. Detecting Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus using systems developed for polio surveillance. Bull World Health Organization; Type: Perspectives, 5 July 2016.
2. Paploski I, et al. Time lags between exanthematous illness attributed to Zika virus, Guillain-Barré syndrome and microcephaly, Salvador, Brazil. Emerg Infect Dis 2016;22(8):1438-1444.
3. Identification and management of Guillain Barré syndrome in the context of Zika virus, WHO, 2016.



4. Araujo L, et al. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2016;74(3):253-255.
5. Arias A, et al. Guillain-Barré syndrome in patients with a recent history of Zika in Cúcuta, Colombia: A descriptive case series of 19 patients from December 2015 to March 2016. *J Crit Care* 2017;37:19-23.
6. Oehler E, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia. December 2013. *Eurosurveillance* 2014;19(9):20720.
7. Guidelines for surveillance of Zika Virus disease and its complications. PAHO WHO 2016.
8. Thiery G, et al. Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome: a warning for critical care physicians. *Intensive Care Med* 2016.
9. Gold C, et al. Anticipating the challenges of Zika virus and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurology* 2016;73(8):905.
10. Anaya J, et al. Zika virus and neurologic autoimmunity: the putative role of gangliosides. *BMC Medicine* 2016;14(1).
11. Kassavetis P, et al. Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome variant in Haiti. *Neurology* 2016;87(3):336-337.
12. Brasil P, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet* 2016;387(10026):1482.
13. Malkki H. CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barré syndrome. *Nature Rev Neurol* 2016;12(4):187-187.
14. Baden L, et al. Zika virus. *N Engl J Med* 2016;374(16):1552-1563.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update) 21 January 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
16. Oehler E, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19(9):pii=20720.
17. Araujo A, et al. Zika virus-associated neurological disorders: a review. *Brain* 2016;139(8):2122-2130.
18. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *Rev Neurol* 2016;62:317-28.
19. Wise J. Study links Zika virus to Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 2016;i1242.
20. Malkki H. CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barré syndrome. *Nature Rev Neurol* 2016;12(4):187-187.
21. Alvarado-Socarras JL, et al. Importancia del diagnóstico de laboratorio de Zika durante el embarazo y su posible asociación con el síndrome de Guillain-Barré. *Med Clin (Barc)* 2016.
22. Khan AW, et al. Zika virus infection: Some issues of urgent attention. *Infection, Disease & Health* 2016.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



# neocholal-s<sup>®</sup>

*Silybum marianum*

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

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



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



Cápsulas de gelatina blanda

Italmex  
P H A R M A



# neocholal-s

Complejo silibina + fosfatidilcolina  
Cápsulas de gelatina blanda

NEOCHOLAL-S®

Silybum marianum

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas FÓRMULA: Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Polvo del fruto de Silybum marianum (Cardo mariano o Silimarina)

en forma de complejo de fosfatidilcolina-silibina (80-120:1).....151.5 mg

equivalentes a 38.25 – 51.75 mg de Silibinas.

Excipiente cbp..... 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Coadyuvante en los padecimientos que cursan con hepatitis aguda y crónica. CONTRAINDICACIONES. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con hipertensión arterial, bajo tratamiento con antidepresivos (inhibidores de monoaminooxidasas o IMAO) y Metrodinazol. PRECAUCIONES GENERALES. Ninguna. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. No se use durante el embarazo y lactancia. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS. Tiene un excelente perfil de seguridad. Se ha observado un posible efecto laxante y otras afecciones gastrointestinales como distensión abdominal, náusea. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO. La administración concomitante de silibina y metronidazol acelera significativamente la depuración de metronidazol al inducir la p-glicoproteína intestinal y por lo tanto su efectividad. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD. Ninguna reportada a la fecha. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN. Vía de administración: Oral. Dosis: Tomar 1 o 2 cápsulas cada 24 hrs dependiendo de la severidad del caso. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. No hay información con respecto a sobredosificación en seres humanos. PRESENTACIÓN. Caja con 14, 28 o 42 cápsulas. LEYENDAS DE PROTECCIÓN. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx LABORATORIO Hecho en México por: Gelpharma, S.A. de C.V. Av. Paseo del Pacífico No. 380, Guadalajara Technology Park C.P. 45010, Zapopan, Jalisco. México. Acondicionado y Distribuido por: Italmex, S.A. Calzada de Tlalpan No. 3218 Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850, Deleg. Coyoacán, D.F. México. REGISTRO Reg. No. 026P2015 SSA IV IPP No. 153300CT060034 © Marca Registrada Aviso No. 163300202C2954 SSA.

**Italmex**  
FARMACIA



## Remisión de síndrome metabólico con cirugía bariátrica

### Remission of metabolic syndrome with bariatric surgery.

Maricela Escalante-García,<sup>1</sup> Federico López-Rosales,<sup>2</sup> Víctor M Hernández-Escalante,<sup>1</sup> Germán Martínez-Díaz,<sup>1</sup> José L Torres-Escalante,<sup>1</sup> Carlos J Castro-Sansores<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar el alivio de comorbilidades en pacientes a los que se les practicó cirugía bariátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo observacional efectuado de 2011 a 2014, en el que se incluyeron pacientes con índice de masa corporal  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades a quienes se les efectuó cirugía bariátrica. Los criterios diagnósticos de síndrome metabólico fueron los de la Federación Internacional de Diabetes válidos para población mexicana.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 67 pacientes a los que se les hizo cirugía bariátrica (*bypass* gástrico en Y de Roux por laparoscopia); 79% eran mujeres, el rango de edad fue de 19-55 años con media de  $36.5 \pm 8.2$  años. El promedio de peso antes de la cirugía fue de  $119.4 \pm 20$  kg. El promedio del porcentaje de pérdida de peso posoperatorio fue de 19.8, 27.9 y 34.3% a 3, 6 y 12 meses. La media del peso, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, LDL, HDL y glucosa disminuyeron significativamente ( $p < 0.001$ ) un año después de la intervención quirúrgica. Los porcentajes de remisión fueron: síndrome metabólico, diabetes mellitus y col-HDL bajo: 100%, hipertensión arterial: 94.1%, hipertrigliceridemia: 60.9%.

**CONCLUSIÓN:** A 12 meses de la intervención quirúrgica, las remisiones de síndrome metabólico, diabetes mellitus y HDL bajo fueron del 100% y mayores a 60% en los otros componentes del síndrome metabólico.

**PALABRAS CLAVE:** Cirugía bariátrica; síndrome metabólico; obesidad mórbida.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the relief of comorbidities in patients undergoing bariatric surgery of metabolic syndrome in the Regional Hospital of High Specialty of the Yucatan Peninsula, Mexico.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective observational study was done from 2011 to 2014 in patients with a body mass index (BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with comorbidities undergoing bariatric surgery. The diagnostic criteria of the metabolic syndrome were those of the International Diabetes Federation applied to the Mexican population.

**RESULTS:** A total of 67 patients undergoing bariatric surgery (laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass) were included in the study; 79% were women, the age range was 19-55 years with an average of  $36.5 \pm 8.2$  years. The average weight before surgery was  $119.4 \pm 20$  kg. The average percentage of postoperative weight loss was 19.8%, 27.9% and 34.3% at 3, 6 and 12 months, respectively. The mean weight, BMI, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL, HDL and glucose decreased significantly ( $p < 0.001$ ) one year after surgery. The percentages of remission were: metabolic syndrome, diabetes mellitus and low HDL-cholesterol: 100%, arterial hypertension: 94.1%, hypertriglyceridemia: 60.9%.

**CONCLUSION:** At twelve months, the remissions of metabolic syndrome, diabetes mellitus and low HDL were 100%, being greater than 60% in the other components of the metabolic syndrome.

**KEYWORDS:** Bariatric surgery; Metabolic syndrome; Obesity, Morbid.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

<sup>2</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

**Recibido:** 27 de febrero 2018

**Aceptado:** 6 de abril 2018

#### Correspondencia

Maricela Escalante García  
maris\_mpm@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Escalante-García M, López-Rosales F, Hernández-Escalante VM, Martínez-Díaz G y col. Remisión de síndrome metabólico con cirugía bariátrica. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):678-682.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2026>



## ANTECEDENTES

En Yucatán, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres fue de 82% y en hombres de 78.6% y en el periodo comprendido entre 2006 y 2012 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en conjunto ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) se incrementó 7.8 y 5.0 puntos porcentuales en hombres y en mujeres, respectivamente.<sup>1</sup> La cirugía bariátrica ha surgido como tratamiento contra la obesidad mórbida en pacientes con alto riesgo de comorbilidades,<sup>2-4</sup> reduciendo varios aspectos del síndrome metabólico, como la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial y la dislipidemia. Esta reducción generalmente se relaciona con disminución en la masa de tejido adiposo visceral, así como en los cambios con las incretinas de origen intestinal.<sup>5-7</sup> La pérdida de peso lograda con la cirugía disminuye la mortalidad global y reduce el riesgo relativo de muerte de forma importante en comparación con pacientes no tratados, lo que se traduce en reducción de 89% si se mantiene una pérdida sostenida de peso igual o mayor a 67%.<sup>8-9</sup> Recientes revisiones sistemáticas con metanálisis<sup>10-12</sup> señalan los importantes beneficios de la cirugía bariátrica en la disminución de las complicaciones de la obesidad mórbida; sin embargo, puede observarse una gran variabilidad en los resultados, en los beneficios y en las complicaciones quirúrgicas. El análisis de costo-beneficio también favorece a la opción quirúrgica en pacientes con obesidad mórbida.<sup>13</sup> Las complicaciones posoperatorias a corto plazo incluyen fugas de anastomosis o líneas de grapeo, infección de herida, úlceras marginales y estenosis de la anastomosis, mientras que las complicaciones a largo plazo incluyen síndrome de vaciamiento rápido, deficiencias nutricionales, colelitiasis y hernias internas.<sup>14</sup>

Existe gran interés por evaluar los resultados de las intervenciones quirúrgicas bariátricas en cuanto a alivio de comorbilidades; por ello, el objetivo de este estudio fue determinar el alivio

de comorbilidades en pacientes posoperados de cirugía bariátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes posquirúrgicos de algún tipo de cirugía bariátrica de 2011 a 2014 del Hospital Regional de Alta Especialidad del estado de Yucatán, con índice de masa corporal ( $IMC$ )  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  o  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidades. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con anomalías congénitas del tubo gastrointestinal, con neoplasia en el sistema digestivo, con administración regular de antiinflamatorios no esteroides y esteroides, con abuso de alcohol o pacientes embarazadas.

Los criterios diagnósticos de síndrome metabólico fueron los de la Federación Internacional de Diabetes válidos para población mexicana;<sup>15</sup> se consideró remisión de la diabetes mellitus cuando la glucemia en ayuno era  $< 126 \text{ mg/dL}$  con retiro total de fármacos antidiabéticos.<sup>16</sup> La remisión de hipertensión arterial se consideró cuando la presión arterial sistólica fue menor de  $140 \text{ mm/Hg}$  y la diastólica menor de  $90 \text{ mm/Hg}$  con retiro total de fármacos antihipertensivos.<sup>17</sup> La remisión de hipertrigliceridemia fue con cifras  $< 150 \text{ mg/dL}$  y de col-HDL bajo con  $> 40 \text{ mg/dL}$  en hombres y  $> 50 \text{ mg/dL}$  en mujeres con retiro total de fármacos. El cálculo de col-LDL se hizo con la fórmula de Friedwald:  $\text{col-LDL} = \text{colesterol total mg/dL} - (\text{col-HDL mg/dL} + \text{triglicéridos mg/dL}/5)$ , siempre y cuando los triglicéridos fueran  $< 400 \text{ mg/dL}$ . Las mediciones se realizaron a 0, 3, 6 y 12 meses de la cirugía.

### Análisis estadístico

Se utilizó ANOVA para comparar medias entre más de dos muestras relacionadas o repetidas (pareadas) en el caso de antes, a 3, a 6 y 12 meses

de la operación, porcentaje de exceso de peso perdido, glucemia, presión arterial, triglicéridos, colesterol total, col-HDL y col-LDL; la prueba *post hoc* usada fue Tukey. En caso de no haber distribución normal se usó la prueba de Kruskal-Wallis; también  $\chi^2$  para determinar asociación del alivio de las comorbilidades.

### Consideraciones éticas

La revisión de expedientes fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

## RESULTADOS

Un total de 67 pacientes se atendieron de enero de 2011 a diciembre de 2014 en el servicio de Cirugía bariátrica; 79% eran mujeres y el intervalo de edad fue de 19-55 años con media de  $36.5 \pm 8.2$  años. En todos los pacientes se realizó *bypass* gástrico en Y de Roux por laparoscopia, a dos se les realizó, además, gastrostomía y a uno resección intestinal. El promedio de peso antes de la cirugía fue de  $119.4 \pm 20$  kg. El promedio del porcentaje de pérdida de peso posoperatorio fue de  $19.8 \pm 6.19\%$ ,  $27.9 \pm 6.94\%$  y  $34.3 \pm 7.63\%$  3, 6 y 12 meses posteriores a la cirugía bariátrica, respectivamente.

La media del peso, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total, LDL, HDL y glucosa disminuyeron significativamente ( $p < 0.001$ ) un año después de la intervención quirúrgica (**Cuadro 1**).

A los 12 meses únicamente un paciente (1.5%) seguía con obesidad mórbida. Las principales comorbilidades que tenían los pacientes al inicio del estudio fueron: diabetes, hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, dislipidemia y síndrome metabólico. Los porcentajes

de remisión fueron altos (**Cuadro 2**). Antes de la cirugía 76.1% tenían col-HDL bajo, 71.4% de los hombres y 77.3% de las mujeres; a 12 meses, nadie tenía col-HDL bajo.

En cuanto a las complicaciones, 23 pacientes (34%) tuvieron alguna, de las que la colecistitis crónica litiásica y la estenosis de la anastomosis fueron las más frecuentes, con 7% cada una. Otras complicaciones menos comunes fueron: fuga gastro-yeyunal, quemadura por colchón con rhabdomiólisis, vértigo postural, sangrado de la línea de grapas, infección en el sitio de colocación de catéter central y desgarro del íleon con sangrado de mesenterio.

## DISCUSIÓN

A 12 meses de la intervención quirúrgica ningún paciente tuvo síndrome metabólico, con notables beneficios en todos los demás criterios diagnósticos. En otros estudios también se reportan beneficios similares en la reducción significativa en la frecuencia de síndrome metabólico.<sup>18-20</sup> Incluso, en el estudio más reciente efectuado con 266 pacientes<sup>19</sup> el síndrome metabólico se redujo de 88.7% al inicio a 51.1% a cuatro años. En cuanto a estudios efectuados en Latinoamérica, en 35 pacientes de Brasil la reducción de síndrome metabólico fue de 77.1% al inicio a 5.7% a 15 meses.<sup>20</sup>

Todos los pacientes con diabetes mellitus mostraron remisión; en México, un estudio desarrollado entre 2011 y 2015 en 150 pacientes reportó remisión de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial de 70 y 50%, respectivamente, con valores a 12 meses de índice de masa corporal, glucosa, colesterol, triglicéridos y col-HDL de 30.3 kg/m<sup>2</sup>, 82 mg/dL, 158 mg/dL, 83 mg/dL y 55 mg/dL, respectivamente, con diabetes mellitus de inicio 30% de los pacientes operados.<sup>21</sup> Otro estudio más pequeño efectuado con 43 pacientes mexicanos reportó remisión

**Cuadro 1.** Parámetros clínicos y bioquímicos antes y después de los procedimientos quirúrgicos.

Variable	0 meses	3 meses	6 meses	12 meses
Peso (kg)	119.4 ± 20.0	95.8 ± 17.1	85.8 ± 15.4	78.1 ± 14.2*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	46.0 ± 6.2	36.9 ± 5.2	33.1 ± 4.9	30.1 ± 4.9*
Presión arterial sistólica (mmHg)	124.0 ± 14.0	113.1 ± 13.5	112.6 ± 11.3	111.0 ± 9.4*
Presión arterial diastólica (mmHg)	80.6 ± 10.8	74.4 ± 10.0	72.7 ± 9.2	71.7 ± 7.9*
Colesterol	191.1 ± 35.3	159.6 ± 37.6	163.4 ± 29.7	162.5 ± 25.1*
LDL	122.6 ± 28.5	106.8 ± 23.8	100.9 ± 20.3	96.2 ± 22.4*
HDL	43.0 ± 12.5	41.6 ± 9.0	48.2 ± 9.9	58.0 ± 11.6*
Triglicéridos	146.3 ± 53.2	127.7 ± 31.0	119.0 ± 31.4	101.4 ± 35.9*
Glucosa	112.7 ± 34.3	87.3 ± 12.5	84.1 ± 10.0	83.2 ± 8.0*

\* p < 0.001 ANOVA y Tukey comparando entre 0 y 12 meses.

**Cuadro 2.** Frecuencia de síndrome metabólico y sus componentes antes y un año después de la cirugía.

Variable	Prequirúrgicos núm. (%)	Doce meses núm. (%)	Porcentaje de remisión
Síndrome metabólico	14 (20.9)	0	100
Diabetes mellitus	16 (23.9)	0	100
Hipertensión arterial	17(25.4)	1 (1.5)	94.1
Hipertrigliceridemia	23 (34.3)	9 (13.4)	60.9
HDL bajo	51 (76.1)	0	100

p < 0.001.

de la diabetes mellitus en 68.7% de los sujetos intervenidos.<sup>22</sup> Nuestro grupo de estudio (n = 67) mostró menor frecuencia de síndrome metabólico (20.8%) y de diabetes mellitus (23.8%) que la mayor parte de los otros estudios, por lo que posiblemente se alcanzaron remisiones del 100%. Sin embargo, las concentraciones de triglicéridos, col-HDL, presión arterial diastólica y sistólica iniciales en nuestro estudio fueron similares a las de otros estudios.<sup>21,23</sup> El LDL a 12 meses fue < 100 mg/dL, similar a lo encontrado en dos estudios mexicanos previos.<sup>21,22</sup>

Otra mejoría relevante fue que a 12 meses de la cirugía ningún paciente tuvo col-HDL menor a lo recomendado (40 mg/dL en mujeres y 50 mg/dL en hombres). Previo a la cirugía la frecuen-

cia de col-HDL bajo fue de 76.1%, similar a lo reportado por Nassour,<sup>19</sup> con concentraciones de 43 mg/dL, similar a otro estudio reciente realizado en población mexicana,<sup>21</sup> que mostró 38 mg/dL y una proporción de mujeres cercana a la de nuestro estudio (60%).

El 94% de los hipertensos tuvieron cifras de presión arterial sistólica y diastólica menores de 140 y 90 mmHg, respectivamente, con remisión de la misma de acuerdo con la definición usada en este estudio.<sup>17</sup> Los hallazgos de este estudio son comparativamente mayores a lo encontrado en otros estudios, como el de Schiavon y colaboradores,<sup>24</sup> que obtuvieron disminución de 51% usando la misma definición de remisión de la hipertensión arterial que nuestro estudio y similar

a lo obtenido por Molina y su grupo que reportan remisión de la hipertensión arterial de 50%, aunque definieron remisión con cifras menores de 130/80 mmHg.<sup>21</sup> Los descensos de triglicéridos e índice de masa corporal en este estudio fueron similares a lo encontrado en la mayor parte de los otros estudios,<sup>19,21,23</sup> con descensos de 50% de los pacientes con hipertrigliceridemia y concentraciones iniciales de alrededor de 145 mg/dL. Algunos estudios a dos años<sup>23</sup> y a cuatro años<sup>19</sup> reportan que estos efectos permanecen de manera importante en la mayoría de los pacientes a quienes se les efectuó cirugía bariátrica.

## CONCLUSIÓN

En este estudio encontramos remisión del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus en todos los pacientes a los que se les practicó cirugía bariátrica que los padecían antes del procedimiento, con remisiones de cada uno de los criterios diagnósticos de manera similar e incluso algo mayores que lo encontrado en otros estudios, sobre todo en relación con la hipertensión arterial y el col-HDL bajo.

## REFERENCIAS

- Gutiérrez JP y col. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012 resultados por entidad federativa. Yucatán. Resultados Nacionales Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012;1:112.
- Scheen AJ. Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. *Diab Metab* 1998;23:116-123.
- Pories WJ, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg* 1992;215:633-643.
- Pories WJ, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-352.
- Laferrère B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? Doi: 10.1038/ijo.2011.143.
- Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. Doi: 10.1016/j.numecd.2008.07.004.
- Bose M, et al. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? Doi: 10.1007/s11695-008-9696-3. *Epub* 2008 Sep 27.
- Kini S, Herron DM, Yanagisawa RT. Bariatric surgery for morbid obesity - a cure for metabolic syndrome? *Med Clin North Am* 2007;91:1255-71.
- Christou NV, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240:416-24.
- Kang JH, et al. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Doi: 10.1097/MD.00000000000008632.
- Chang S, et al. Bariatric surgery: an updated systematic review and metaanalysis, 2003-2012. Doi:10.1001/jama-surg.2013.3654.
- Padwal R, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network metaanalysis of randomized trials. *Obes Rev* Mar 28, 2011.
- Fouse T, et al. The socioeconomic impact of morbid obesity and factors affecting access to obesity surgery. Doi: 10.1016/j.suc.2016.03.002.
- Tello-Mendoza TA, et al. Comparación del estado metabólico antes y después de la cirugía bariátrica en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Rev Endoc y Nut* 2009;107-114.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: <https://www.idf.org>.
- Dixon JB, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-3.
- Hinojosa MW, et al. Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2009;13:793-7.
- Nugent C, et al. Metabolic syndrome after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 2008 Oct;18(10):1278-86.
- Nassour I, et al. Metabolic syndrome remission after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017 Sep 20;10:393-402.
- Junior FCM, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on the prevalence of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6):435-9.
- Molina-Ayala M y col. Características clínicas y bioquímicas de pacientes con obesidad extrema al ingreso y un año después de someterse a cirugía bariátrica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54 Suppl 2:S118-23.
- Ramírez-Avilés E, et al. Evolution of type 2 diabetes and carbohydrate intolerance following bariatric surgery in a Mexican mestizo population. *Cir Cir* 2017;85(2):135-42.
- Oller I y col. Gastrectomía vertical laparoscópica calibrada con 50F: Efectos ponderales y metabólicos a medio plazo. *BMI* 2014;42:179-85.
- Schiavon CA, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: The GATEWAY randomized trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130. [Epub ahead of print]



# Gantena®

(Rosuvastatina)

*Controla eficazmente*



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

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



Indicado en:

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

**Gantena®**  
(Rosuvastatina)

*Controla eficazmente*



# Gantena®



## Gantena

Tabletas. Hipocolesterolemizante. Rosuvastatina

**Forma farmacéutica y formulación:** Cada tableta contiene: Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. Rosuvastatina cálcica equivalente a 20 mg de rosuvastatina. Excipiente, c.b.p. 1 tableta. **Indicaciones terapéuticas:** Gantena está indicado en pacientes con hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia aislada (incluyendo Fredrickson Tipo III, IIb y IV e hipercolesterolemia familiar heterocigótica), como coadyuvante cuando sea inadecuada la respuesta a la dieta y el ejercicio. Gantena reduce el colesterol-LDL (C-LDL) elevado, colesterol y triglicéridos totales y aumenta el colesterol-HDL (C-HDL). Gantena disminuye también: ApoB, colesterol-no HDL, colesterol-VLDL, VLDL-TG, así como los índices C-LDL/C-HDL, colesterol total/C-HDL, C-no HDL/C-HDL, ApoB/ApoA-1 e incrementa la ApoA-1. **Contraindicaciones:** Gantena está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula, enfermedad hepática activa, embarazo, lactancia y en mujeres con potencial de concebir que no utilicen medidas anticoncepcionales adecuadas. **Precauciones generales:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Gantena debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan una historia de enfermedad hepática, mialgia no complicada y miopatía en pacientes tratados con Gantena 10-40 mg. Deben medirse los niveles de CK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugerente de miopatía. La administración de Gantena debe suspenderse si los niveles de CK son considerablemente elevados ( $> 10 \times \text{ULN}$ ) o si se diagnostica o sospecha miopatía, se ha observado mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que han recibido otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fibrílico, incluyendo gemfibrozil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos. Gantena debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición seria aguda sugerente de miopatía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y electrolíticas o convulsiones no controladas). **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** No se administre durante el embarazo y la lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** Gantena es generalmente bien tolerado. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones medicamentosas adversas tiende a aumentar con dosis mayores. Los eventos adversos observados son leves y transitorios. Comunes ( $> 1/100 < 1/10$ ): cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareo, náuseas, dolor abdominal. Raras ( $> 1/10,000 < 1/1,000$ ): miopasia. Se han reportado casos raros de rabdomiólisis en sujetos que recibieron rosuvastatina 80 mg en estudios de investigación clínica, los cuales se asociaron ocasionalmente con deterioro de la función renal. Todos los casos mejoraron al suspender la terapia. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Warfarina: la farmacocinética de warfarina no se afecta considerablemente después de la coadministración con Gantena. Sin embargo, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de Gantena y warfarina puede dar como resultado un aumento en INR (International Normalized Ranges) o tiempos de coagulación, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo de INR, tanto al inicio como al término de la terapia con Gantena o después de un ajuste de la dosis. Ciclosporina: la coadministración de Gantena con ciclosporina dio como resultado cambios no significativos en la concentración plasmática de ciclosporina. Sin embargo, el AUC en estado estable de rosuvastatina aumento hasta 7 veces más que lo observado en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis. Para el rango de dosis de Gantena de 10-40 mg no se recomienda esta combinación. Gemfibrozil: el uso concomitante de Gantena y gemfibrozil dio como resultado un aumento de 2 veces en C<sub>max</sub> y AUC de rosuvastatina. Los pacientes que reciben esta combinación deben iniciar la terapia con Gantena 10 mg una vez al día y no deben exceder una dosis de 20 mg una vez al día. Anticídicos: La administración simultánea de Gantena con una suspensión antiácida que contenga hidróxido de aluminio y magnesio da como resultado una disminución en la concentración plasmática de rosuvastatina aproximadamente 50%. Este efecto se mitigó cuando el antiácido se administró 2 horas después de Gantena. Enzimas del citocromo P450: los datos in vitro e in vivo indican que la rosuvastatina no tiene interacciones con el citocromo P450 clinicamente significativas. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad genética, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. **Dosis y vía de administración:** Se recomienda Gantena en un rango de dosis de 10 - 40 mg por vía oral una vez al día, pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Sin embargo, si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis después de 2 semanas. Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), hipercolesterolemia familiar homocigótica puede considerarse una dosis inicial de 20 mg. Para pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis de Gantena no debe exceder de 10 mg al día. En pacientes con insuficiencia hepática severa deben iniciar una terapia con Gantena de 10 mg. Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina, por lo que debe valorar cuidadosamente el uso de dosis mayores de 10 mg. La experiencia en niños es limitada (8 años de edad en adelante), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. **Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental:** Hasta el momento no se ha reportado, sin embargo debe tratarse al paciente de manera sintomática y medidas generales. **Presentaciones:** Caja con 30 tabletas de 10 mg. Caja con 30 tabletas de 20 mg. **Leyendas de protección:** No se use en el embarazo ni en la lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. Hecho en México por: **Laboratorios Senosian S.A. de C.V.** Camino a San Luis Rey No. 221, Ex-Hacienda Santa Rita, CP 38137 Celaya, Guanajuato, México.

Registro No. 193M2014 SSA/IV

No. de entrada: 173300202C2341

GANT-01A-17

Cetus

Senosian®



## Nivel de independencia funcional tras el alta de cuidados intensivos

### Functional independence level after discharge from intensive care unit.

Julián Andrés Barragán-Becerra,<sup>1</sup> Claudia María Moreno-Mojica,<sup>2</sup> Nubia Esperanza Hernández-Bernal<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La supervivencia y el nivel de independencia funcional inciden en la calidad de vida de las personas egresadas de unidades de cuidados intensivos y afectan significativamente su reinserción a la sociedad.

**OBJETIVO:** Determinar la supervivencia y nivel de independencia funcional en pacientes tras el alta de una unidad de cuidados intensivos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo retrospectivo realizado en pacientes que egresaron de una unidad de cuidados intensivos de Boyacá, Colombia, de agosto de 2015 a agosto de 2016. Se realizó seguimiento telefónico mediante la aplicación de un instrumento basado en los criterios de resultados de enfermería NOC.

**RESULTADOS:** Egresaron con vida 186 personas, con mortalidad de 31% en los 38 días posegreso. En los pacientes que sobrevivieron las alteraciones metabólicas, enfermedades infecciosas y cardiovasculares fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad; respecto del nivel de independencia, los hallazgos mostraron que 7% era aún dependiente, 20% necesitaba asistencia para la realización de actividades de la vida diaria y 73% era independiente.

**CONCLUSIONES:** Existe supervivencia de 69% de los pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos en el siguiente mes del alta, de los que 73% muestran un grado significativo de independencia.

**PALABRAS CLAVE:** Supervivencia; alta del paciente; cuidados críticos.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Survival and functional independence level impacts on quality of life of persons discharged from intensive care units and affects significantly their reinsertion to society.

**OBJECTIVE:** To determine the survival and the level of functional independence in patients after discharge from an intensive care unit.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective and descriptive study conducted on patients who discharged from an intensive care unit in Boyacá, Colombia, from August 2015 to August 2016. Telephone follow-up was performed through the application of an instrument based on the NOC nursing outcomes criteria.

**RESULTS:** 186 people survived, with a mortality of 31% within the next 38 days after discharge. The metabolic alterations, infectious and cardiovascular diseases were the main causes of morbidity and mortality; about the level of independence, the findings showed that 7% were still dependent, 20% needed assistance to carry out activities of daily living and 73% were independent.

**CONCLUSIONS:** There is a survival of 69% of the patients treated in the intensive care unit within the following month of discharge, of which 73% present a significant degree of independence.

**KEYWORDS:** Survival; Patient discharge; Critical care.

<sup>1</sup> Candidato a Doctor en Educación, Universidad La Salle. Magíster en Enfermería UNAL. Docente, Escuela de Enfermería y Coordinador del Grupo de Investigación Calidad y Cuidado.

<sup>2</sup> Magíster en Pedagogía USTA. Magíster en Enfermería U. Sabana. Docente, Escuela de Enfermería.

<sup>3</sup> Magíster en Enfermería U Sabana. Docente, Escuela de Enfermería. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia-UPTC, Tunja, Colombia.

**Recibido:** 18 de febrero 2018

**Aceptado:** 8 de mayo 2018

#### Correspondencia

Julián Andrés Barragán Becerra  
julian.barragan@uptc.edu.co

#### Este artículo debe citarse como

Barragán-Becerra JA, Moreno-Mojica CM, Hernández-Bernal NE. Nivel de independencia funcional tras el alta de cuidados intensivos. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):683-691. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2027>

## ANTECEDENTES

La atención sanitaria y la supervivencia de las personas críticamente enfermas han mejorado notablemente en los últimos años; sin embargo, el manejo clínico, la condición de la enfermedad que padecen y las secuelas generan deterioro funcional significativo, consecuente con disminución de la calidad de vida a mediano y largo plazos. A su vez, el denominado síndrome de descondicionamiento post-UCI, caracterizado por desnutrición y alteración integral que se generan en la persona en tratamiento, es poco evaluado<sup>1</sup> si se tiene en cuenta la dificultad de seguimiento al egreso hospitalario y sus implicaciones en la condición de salud de la persona a corto y mediano plazos.

La medición de los resultados de la atención en las personas en la UCI evalúa principalmente indicadores de mortalidad, estancias de cuidado y costos derivados de los tratamientos prescritos, lo que ofrece un panorama de la utilidad de los procesos y recursos invertidos en la recuperación de la salud y mantenimiento de la vida. Aún así, es evidente la necesidad de evaluar la independencia funcional de las personas tras el egreso de las unidades de cuidados intensivos, aspecto que facilita la identificación de condiciones de la persona y la calidad en la prestación de servicios de salud.<sup>2</sup>

La independencia funcional determina la calidad de vida de la persona tras el egreso hospitalario, si se tiene en cuenta que incide en la duración de la vida, que es modificada por deficiencias, el estado funcional, la percepción de salud y la oportunidad social debido a una enfermedad, accidente o tratamiento que cursa la persona y en el que intervienen profesiones de la salud.<sup>3</sup>

Las personas que ingresan a las unidades de cuidados intensivos son en su mayoría adultos maduros o mayores con diagnósticos principa-

les relacionados con enfermedades crónicas no transmisibles. Las personas con enfermedades crónicas tienen limitaciones de causa multifactorial para el ejercicio físico y para las actividades de la vida diaria; la incapacidad al ejercicio físico aumenta los síntomas y tiene repercusión en el desarrollo de la vida diaria.<sup>4</sup> Desde el punto de vista de la adaptación, el restablecimiento progresivo de la función fisiológica implica suplir necesidades básicas del organismo que incluye la oxigenación, la nutrición, la eliminación, la actividad y el descanso, la integridad de la piel, el equilibrio de los líquidos y electrolitos y la función neurológica, endocrina, así como la función del papel que se relaciona con las conductas de la persona para desenvolverse en la sociedad y asumir su independencia.<sup>5</sup>

A partir de estas condiciones y desde el punto de vista económico, las instituciones hospitalarias invierten acciones y recursos importantes para mantener y restablecer la salud de la persona, mismas que se espera, deben resultar costo-efectivas, si se tiene en cuenta que existen implicaciones futuras, sociales y familiares de la dependencia funcional en las personas que egresan de la UCI.<sup>6</sup>

El objetivo de este estudio es describir la supervivencia y el nivel de independencia funcional de pacientes atendidos en una UCI de Boyacá, Colombia, mediante la aplicación de un instrumento diseñado a partir de las dimensiones de vida y resultados de enfermería NOC<sup>7</sup> en el periodo de un año.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo efectuado en pacientes egresados vivos de la UCI de un hospital de Boyacá, Colombia, de agosto de 2015 a agosto de 2016. La población fue de 360 pacientes atendidos en el periodo, para la que se calculó un tamaño de muestra  $n = 186$ ,



con intervalo de confianza de 95%, mediante muestreo aleatorio simple. Se buscó determinar la mortalidad posegreso y el nivel de independencia funcional, mediante la aplicación de un instrumento construido a partir de la clasificación de criterios de resultados de enfermería NOC. Se realizó seguimiento vía telefónica, para lo que se tuvo acceso a la base de datos de egresos de la institución.

El instrumento consta de tres partes: la primera permite indagar datos sociodemográficos y condición actual de la persona; la segunda pregunta por el nivel general de independencia y la tercera incluye una escala de dominios enfermeros, actividades de la vida diaria, control de esfínteres, ambulación, comunicación y conexión, para conocer el nivel de dependencia alcanzado tras el alta. A los dominios se asignaron indicadores *Nursing Outcomes Classification* (NOC) validados y con confiabilidad suficiente, así como afirmaciones pertinentes y neutras que reflejan los estados de la persona. La puntuación se realizó mediante una escala para el nivel de: *independiente, con ayuda o totalmente dependiente*. Los códigos utilizados fueron: Baño 1610, Vestir 1613, Alimentación 1050, Higiene 1801, Eliminación intestinal 0501, Eliminación urinaria 0503, Movilidad 0208, Realizar transferencias 0210, Orientación cognitiva 0901, Comunicación 0902 y Habilidades de interacción social 15023.

La recolección de información se estructuró con base en el seguimiento telefónico, se abordó a cada persona o familiar responsable y se preguntó por el estado actual y posteriormente se solicitó su disposición y autorización para la aplicación del instrumento mediante la realización de las preguntas. En el caso de los pacientes que habían fallecido se preguntó por la fecha y se comprobó en los registros institucionales y certificados de defunción. Los datos se recogieron durante un periodo de tres meses, se realizó una base de datos que se analizaron en SPSS 20.0®.

Se obtuvo la aprobación de la institución para el desarrollo del proyecto, que fue socializado en la institución y aprobado por el comité de ética. Se respetaron los principios de autonomía, beneficencia y confidencialidad establecidos en la Ley 911 de 2004 y se omitió información personal, que sólo se comprobó para verificar la identidad del paciente atendido y el familiar responsable, así como la autorización para la protección de la Ley de Abeas Data en Colombia. El estudio se consideró investigación con riesgo mínimo, al tratarse de recolección de datos e información.

## RESULTADOS

Se incluyeron 186 personas y familiares abordados, 69% de los pacientes se encontraban con vida y 31% había fallecido en los siguientes 38 días del alta, debido a complicaciones asociadas con la enfermedad de base en 19.2% y por causas sin especificar en 11.8%. El **Cuadro 1** muestra las características sociodemográficas de la muestra analizada, en las que sobresale el género con un porcentaje equitativo entre uno y otro sexo, con media de edad de 56.8 años. La edad máxima fue de 95 años y la mínima de 16. La población se concentró en mayores de 60 años (47.7%), seguida del grupo de 31 a 59 años con 40.6%. Los pacientes provenían prioritariamente de la región del Tundama (68%), Sugamuxi (26%) y Valderrama (10%), pertenecientes al régimen subsidiado en 75.8%.

La morbilidad se asoció por eventos, debido a la diversidad de diagnósticos encontrados; se observó que 27.3% de los casos se relacionaron con enfermedades metabólicas, seguidos del choque (24.8%), enfermedades infecciosas (15.2%) y cardiovasculares (14.5%). Sobresalieron principalmente diagnósticos de complicaciones asociadas con diabetes mellitus, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal crónica, infarto agudo de miocardio y sepsis de diversos orígenes. El promedio de hospitalización encontrado fue de

**Cuadro 1.** Datos sociodemográficos

Pacientes atendidos n = 186	Vivos	Fallecidos
	128	58
Género	Mujeres: 64 Hombres: 64	Mujeres: 31 Hombres: 27
Edad promedio	56.8	70
Intervalo de edad	16-95	20-97
<b>Procedencia por provincias</b>		
Tundama	53.1%	67.2%
Sugamuxi	20.3%	17.2%
Valderrama	7.8%	1.7%
Gutiérrez	2.3%	3.4%
Norte	7.0%	1.7%
Occidente	1.6%	0%
Centro	4.7%	1.7%
La Libertad	0%	6.9%
Otro departamento	3.1%	0%
<b>Seguridad Social</b>		
Contributivo	21.1%	28.1%
Subsidiado	75.8%	71.9%
Régimen especial	3.1%	0%
Promedio de días de estancia en UCI	7.8	11.4

7.8 días. La supervivencia y morbilidad asociadas se compararon mediante  $\chi^2$  y t de Student, que resultaron no significativas para los casos de edad ( $p = 0.75$ ) y género ( $p = 0.15$ ). **Cuadro 2**

**Cuadro 2.** Morbilidad

Padecimiento	Porcentaje
Enfermedades metabólicas	27.3
Choque	24.8
Enfermedades infecciosas	15.2
Enfermedades cardiovasculares	14.5
Traumatismo	9.7
Intoxicación	3.6
Hemorragia	3.6
Convulsiones	1.3

Respecto de la independencia funcional, los resultados evidencian que del total de pacientes vivos, 73% eran independientes y estaban en capacidad de realizar las actividades cotidianas y de autocuidado por sí mismos; 20% de los pacientes requerían ayuda o asistencia para su desarrollo especialmente en el baño y aseo; el restante 7% tenía dependencia total de algún familiar para atender sus actividades básicas (**Cuadro 3**).

Al evaluar el seguimiento por parte del personal de salud en casa tras el alta, se encontró que sólo 16% (21 personas) recibieron algún tipo de asistencia, como terapia física, respiratoria, de enfermería o medicina; las restantes 107 personas (84%) no recibieron ningún tipo de asistencia en salud. Al indagar acerca de la percepción del cuidador directo respecto del estado de salud de su familiar, se encontró que 57% lo consideraban bueno, 39.4% lo consideraban regular y 5.2% lo consideraban malo, aspectos coincidentes con el nivel de dependencia.

Del total de pacientes, menos de la mitad (47.7%) retomaron las actividades que realizaban antes de la hospitalización en la UCI, el restante 52.3% no logró retomarlas. El **Cuadro 4** muestra los resultados de la medición realizada

**Cuadro 3.** Retorno a las actividades y percepción del estado de salud

<b>Recibió visita por parte del personal de salud en la casa</b>	
Sí	21 (16%)
No	107 (84%)
<b>Estado de salud actual</b>	
Bueno	76 (59)
Regular	46 (36)
Malo	6 (5)
<b>Retorno a las actividades previas a la UCI</b>	
Sí	61 (47.7)
No	67 (52.3)



a las dimensiones propuestas por el instrumento, respecto a la capacidad para: el baño diario, vestirse, alimentarse, mantener la higiene, realizar higiene bucal, eliminación urinaria, eliminación intestinal, movilidad y transferencias, es decir, movimientos voluntarios. Destacaron como actividades que requerían mayor asistencia la eliminación urinaria, el baño diario, ambulación y las transferencias entre quienes tenían dependencia total o quienes requerían algún tipo de ayuda. El **Cuadro 4** evidencia los resultados por dimensión.

De 20% de los pacientes que necesitaban asistencia en las actividades se requería el uso de órtesis o prótesis, sillas de baño y apoyo para el desplazamiento. Respecto a vestirse, 75% lo realizaba solo, se vestía y desvestía, abotonaba y desabotonaba, manejaba por sí mismo los elementos; el restante 18% requería asistencia y 7% eran totalmente dependientes.

En cuanto a la alimentación 79% la realizaban solos, podían utilizar elementos de ayuda sin problemas y eran seguros al momento de realizar la actividad. El 18% requería apoyo para la realización de la actividad o vigilancia, consumían alimentos de consistencia de papilla y requerían mayor tiempo para la finalización; el restante 3% eran totalmente dependientes, tenían gastrostomía, sonda nasogástrica u orogástrica.

En cuanto a mantener la higiene general y bucal, se encontró que 79% no requería ayuda, 15% requería asistencia o supervisión y 6% de las personas eran totalmente dependientes en la realización de la actividad.

En cuanto a la eliminación intestinal se encontró que 86% usaba el inodoro por sí mismo, 10% necesitaba asistencia para la acción, la persona avisaba al cuidador para que le colocara un elemento de recolección y 4% era totalmente dependiente, requería el uso de dispositivos como ostomías que les facilitaba el drenaje del contenido urinario o fecal. Para la eliminación urinaria 80% usaba el inodoro por sí mismo, 9% requería asistencia y el restante 11% eran dependientes al utilizar pañal o sonda vesical.

En la capacidad de movilizarse se encontró que 48% podía caminar sin dificultad, 46% requería asistencia, vigilancia, supervisión o realizaba la actividad y requería mayor tiempo y 5% eran dependientes al no lograr desplazarse por sí mismos a ningún lugar, por estar en estado vegetativo o estado de coma.

Respecto a la realización de transferencias, como la capacidad de cambiar la localización corporal con o sin mecanismos de ayuda, se encontró que 56% realizaba diversos movimientos de flexión, extensión, aducción, abducción sin dificultad;

**Cuadro 4.** Independencia funcional

Actividad cotidiana	Dependiente	Requiere asistencia	Independiente
Baño diario	11 (8.6)	25 (19.5)	92 (71.9)
Vestirse	9 (7)	23 (18)	96 (75)
Comer	4 (3.1)	23 (18)	101 (78.9)
Mantener higiene general	8 (6)	19 (15)	101 (78.9)
Higiene bucal	7 (5.5)	11 (8.6)	110 (85.9)
Eliminación intestinal	5 (3.9)	13 (10.2)	110 (85.9)
Eliminación urinaria	14 (10.9)	11 (8.6)	103 (80.5)
Ambulación	7 (5.5)	59 (46.1)	62 (48.4)
Transferencias	7 (5.5)	49 (38.3)	72 (56.3)

38% podía cambiar de posición corporal con asistencia y sólo 5% no podía realizar por sí mismo ningún cambio de posición.

En cuanto a la dimensión *capacidad cognitiva, de comunicación y conexión*, se encontró que 94.5% de los pacientes reconocía a su familia, 3.1% (n = 4) a veces y 2.3% no la reconocía. Respecto a la ubicación del día y la fecha actual, 89.1% la mencionaban correctamente, 7% a veces y 3.9% no la mencionaban. El 89.9% de las personas hablaba, escribía o se comunicaba por medio de gestos, 8.6% algunas veces y 2.3% no podía comunicarse o emitir sonidos; la comunicación se mantenía fluida en 86.7% de los casos (**Cuadro 5**).

En el caso de la dimensión de *conexión* se encontró que 68% de los pacientes tenían amigos o participaban en grupos de interacción social, 29.7% sólo se relacionaba con su familia y 2.3% sólo tenía relación con el cuidador.

## DISCUSIÓN

La efectividad de la atención y del manejo clínico en las unidades de cuidados intensivos depende de factores asociados no solamente con aspectos técnicos y científicos, sino en muchos casos, con la condición de salud de los pacientes, la calidad de vida y el entorno familiar y social en el que se desenvuelve. Determinar la dependencia funcional es un aspecto que

demuestra la condición de supervivencia de las personas tras el alta de las unidades de cuidados intensivos y el efecto que genera en la calidad de vida.

En este estudio se evidenció que un número significativo de pacientes atendidos en una unidad de cuidados intensivos logró recuperar la independencia funcional durante el transcurso de un año tras el alta. La supervivencia fue cercana a 70%, aspecto que evidencia el efecto que tiene la atención crítica en la población y que requiere alta inversión en talento humano y tecnología.

Estudios similares evidencian que la mortalidad en las unidades de cuidados intensivos es de 5 a 40% y es difícil establecer un porcentaje aceptable,<sup>8,9</sup> dadas las condiciones de cada institución y la población atendida que influyen en los comportamientos y los hallazgos.

Los hallazgos relacionados con la morbilidad evidencian que está asociada directamente con las afecciones metabólicas, choque, enfermedades infecciosas, respiratorias y cardiovasculares principalmente, lo que coincide con otras investigaciones.<sup>10-14</sup> En el caso de los adultos mayores, las complicaciones asociadas y el pronóstico se vinculan directamente con mayor mortalidad, como la neumonía y otros padecimientos como el cáncer.<sup>6</sup> En la población joven, la morbilidad se relaciona con traumatismos e infecciones en las que prevalecen el politraumatismo, el

**Cuadro 5.** Estado mental

Variable	Nunca núm. (%)	Algunas veces núm. (%)	Siempre núm. (%)
Reconoce a la familia	3 (2.3)	4 (3.1)	121 (94.5)
Sabe el día y la fecha	5 (3.9)	9 (7)	114 (89.1)
Reconoce en qué lugar está	5 (3.9)	10 (7.8)	113 (88.3)
Habla, escribe o hace gestos	3 (2.3)	11 (8.6)	114 (89.1)
Mantiene una conversación fluida	4 (3.1)	13 (10.2)	111 (86.7)
Entiende y ejecuta órdenes	3 (2.3)	7 (5.5)	118 (92.2)



traumatismo cráneo-encefálico y la insuficiencia multiorgánica.<sup>15</sup> En este caso, es mayor en el género masculino y en las mujeres se asocia con infarto agudo de miocardio, septicemia y diabetes mellitus.<sup>16</sup> En la muestra de pacientes observados no se encontraron diferencias en mayor proporción entre el género femenino y masculino.

Un hallazgo importante en el estudio es la falta de seguimiento posterior al egreso, que es baja si se considera que la recuperación posterior depende del grado de afectación sistémica y del síndrome de desacondicionamiento físico, que surge por la inmovilidad, el desuso y el reposo.<sup>17</sup> Si bien el sistema de salud colombiano contempla acciones concretas para la rehabilitación, éstas son limitadas para los usuarios del régimen subsidiado. Es fundamental asumir el manejo posterior dado que los pacientes egresados de la unidades de cuidados intensivos regresan al hogar con bajo nivel de rehabilitación, deterioro o alteraciones físicas, psíquicas y cognitivas, que se relacionan con las enfermedades de base, el entorno familiar, social y laboral.<sup>18</sup>

Otros estudios demuestran que la rehabilitación no se prevé y no es coordinada interdisciplinariamente tras el egreso.<sup>1</sup> Muchos pacientes son dados de alta sin la planeación, seguimiento y acompañamiento adecuado por parte de la entidad aseguradora.

Los cuidados brindados en las unidades de cuidados intensivos son costo-efectivos, si se tiene en cuenta el nivel de restablecimiento de la independencia funcional, especialmente para la realización de actividades básicas para la vida diaria, como comer, usar el retrete, contener esfínteres y los inmediatamente superiores, como asearse, vestirse y caminar, que constituyen las actividades esenciales para el autocuidado.<sup>18</sup> Respecto del estado cognitivo, es difícil estable-

cer una diferencia entre el deterioro generado por la alteración crónica o crítica y el proceso normal de envejecimiento en el caso de los adultos mayores.

En la función fisiológica y del rol, resulta evidente que los patrones de oxigenación, actividad, sentidos y neurológicos son los más implicados, cuya afectación puede generar en la persona dependencia funcional, que lo lleva a asumir un rol diferente en la sociedad con algún grado de asistencia. Este proceso de transición requiere respuestas adaptativas apoyadas, que promuevan metas de adaptación e integridad del paciente.

Asimismo, se evidencia que existen subregistros en los diagnósticos relacionados con complicaciones asociadas con la atención en los servicios de hospitalización posterior del paciente, lo que conlleva a datos de mortalidad no identificados. Por lo general, los hallazgos de este tipo de eventos se vinculan con sepsis urinaria, bacteremia, insuficiencia renal, necesidad de fármacos vasoactivos e inestabilidad hemodinámica.<sup>19,20</sup> Caballero y su grupo<sup>21</sup> demostraron que existe mayor probabilidad de muerte posegreso de unidades de cuidados intensivos en las personas sometidas a ventilación mecánica durante 48 horas o más, tratamiento prescrito a pacientes con enfermedades respiratorias.<sup>22,23</sup> En el caso de infecciones relacionadas con el manejo de equipos y dispositivos, la evidencia demuestra que es mayor en procedimientos invasivos, como el caso de inserciones de catéter intravascular, sonda vesical, heridas quirúrgicas,<sup>21,24</sup> aunque no existe relación conocida entre la inserción, manejo y fallecimiento.<sup>25</sup>

En relación con el régimen de salud, las unidades de cuidados intensivos atienden mayor número de pacientes de régimen subsidiado, aspecto que demuestra una inversión alta del sistema de salud en esta población en Colombia.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

La atención de pacientes en la unidad de cuidados intensivos resulta costo-efectiva y se evidencia por el restablecimiento de la independencia funcional de las personas durante el transcurso del primer año tras el egreso. Sin embargo, el tiempo que conlleva la recuperación, especialmente de las actividades previas, requiere seguimiento y acompañamiento para la rehabilitación. Las cifras del comportamiento de eventos y la supervivencia son fundamentales para determinar la efectividad de los tratamientos prescritos y la consecuente recuperación de los pacientes tras el alta, para alcanzar nuevamente el estado funcional adecuado.

Se encontró bajo seguimiento interdisciplinario y apoyo al familiar cuidador tras el alta, especialmente para recuperar la capacidad funcional. Los eventos que requirieron mayor capacidad se relacionaron con la recuperación de la movilidad, realización de tareas de higiene, alimentación y manejo de equipos o dispositivos de eliminación. La capacidad cognitiva se recuperó en la mayoría de los casos.

Las unidades de cuidados intensivos requieren un manejo complejo de los pacientes, inversión en tecnología y personal, que se traduce en el logro de la supervivencia de los mismos y la efectividad de los recursos invertidos en su atención.

## Agradecimientos

Al médico especialista Ernesto Giraldo de la UCI Salud Vital Duitama, a las estudiantes de enfermería Deicy Merchán y Sonia Pérez por la contribución y recolección de la información.

## REFERENCIAS

1. Vásquez B, Veronessi M. Importancia de la rehabilitación interdisciplinaria pos-uci. *Rev Silabus* 2013;30(3):154-155.
2. Ramírez C, Perdomo A, Galán E. Evaluación de la calidad del cuidado de enfermería en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Av Enferm* 2013;1:42-51.
3. Coca MJL, et al. Calidad de vida al egreso de la unidad de cuidados intensivos durante el año 2011. *Rev Cub Med Int Emerg* 2013;12(2).
4. Moreno ME. Aplicación del Modelo de Adaptación en un Servicio de Rehabilitación Ambulatoria. *Rev Aquichan* 2009;1:1.
5. Díaz L, et al. Análisis de los conceptos del modelo de adaptación de Callista Roy. *Rev Aquichán* 2002;2(1):19-23.
6. Takao F, Domínguez G, et al. El proceso de muerte en la unidad de cuidados intensivos, Punto de vista médico, tanatológico y legislativo. *Gac Méd Méx* 2015;151:628-34.
7. Moorhead S, Jhonson M, Maas M, Swanson E. Clasificación de resultados de enfermería NOC. 4ª ed. Elsevier 2009;89.
8. Argüello MF y col. Mortalidad de pacientes de una unidad de cuidados intensivos. Un estudio prospectivo de doce meses. Doi: <https://doi.org/10.15517/rmu.v9i2.23591>.
9. Hortiguera V, et al. Mortalidad tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos y factores pronósticos relacionados en una cohorte de pacientes críticos con disfunción multiorgánica. Doi: 10.1016/j.medcli.2012.09.043.
10. Poma J, et al. Morbimortalidad de pacientes mayores de 60 años en el servicio de cuidados intensivos de un hospital general. *Rev Med Hered* 2012; 23:16-22.
11. Barrantes F y col. Sobrevida a los 28 días y condición mental y física de los pacientes egresados de una Unidad de Cuidados Intensivos de tercer nivel. *Acta Médica Costarricense* 2016;58(1):22-26.
12. Chaparro W y col.. Caracterización de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en Camagüey (2008-2011). *Rev Cubana Neurol Neurocir* 2013;3(1):51-6.
13. Santana L y col. Pronóstico del paciente crítico según el sexo y la edad. *Med Intensiva* 2009;33(4):161-165.
14. Vásquez H, Revilla E, Terrazas V. Mortalidad en el paciente críticamente enfermo con obesidad. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Intensiva* 2018;29(2):93-98.
15. Alberdi F y col. Perfil epidemiológico de la mortalidad tardía de los politraumatismos graves. *Med Intensiva* 2013;37(6):383-390.
16. Illera D y col. Perfil epidemiológico y factores de riesgo en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, Hospital San José, Popayán. *Rev Ciencias de la Salud* 2015;17(1):14-19.
17. Cardona EM, et al. Alteraciones asociadas al descondicionamiento físico del paciente crítico en la unidad de cuidado intensivo. Revisión sistemática. *Rev Mov Cient* 2014;8(1):131-142.
18. Mondragón MA. Condición física y capacidad funcional en el paciente críticamente enfermo: efectos de las modalidades cinéticas. *CES Medicina* 2013;27:53-66.



19. Badiaa M y col. Factores predictores de mortalidad en la sepsis urinaria con obstrucción ureteral. *Med Intensiva* 2015;39(5):290-297.
20. Estévez D y col. Comportamiento epidemiológico y pronóstico de la bacteriemia en el paciente crítico. *Revista de Información Científica* 2015;77(1):1.
21. Caballero J y col. Mortalidad oculta en el paciente ventilado por 48 horas o más en terapia intensiva. *Rev Cub de Medicina Intensiva y Emergencias* 2017;16(3):71-90.
22. Azkárate I, et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. Doi:10.1016/j.medin.2015.01.006.23.
23. Figueroa R y col. Ventilación mecánica en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Chilena de Medicina Intensiva* 2012; 27(1):23-33.
24. Fonseca NJ, Restrepo S, Pérez N, Molina FJ, Ortiz G. Infecciones asociadas a dispositivos en unidades de cuidado intensivo académicas vs no académicas. ¿Hay diferencia? *Rev CES Med* 2014;2882(2):221-232.
25. Almirante B, Ferrer C. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(2):115-124.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



# Lunarium®

Bromuro de Pinaverio (Micronizado) / Dimeticona



Italmex  
P H A R M A

# *neocholal-s*

*Silybum marianum*

Silibina-Fosfatidilcolina



Italmex  
P H A R M A



## Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un hospital de tercer nivel de Puebla

### Eosinophilia prevalence and clinical characteristics in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in a third-level hospital in Puebla.

José Carlos Herrera-García,<sup>1</sup> José Sabino Montiel Castro,<sup>2</sup> Christopherson Gengyng Caballero-López,<sup>3</sup> Ek Ixel Arellano-Montellano,<sup>1</sup> Luis Enrique Jaramillo-Arellano,<sup>4</sup> Andrea Espinosa Arellano<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La prevalencia de eosinofilia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es de gran importancia para la prevención de complicaciones y tratar episodios de sobreagudización. La existencia de un biomarcador permitiría este seguimiento. La revisión de la bibliografía pone de manifiesto la posible relación eosinofilia-enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se tiene poca información en estudios médicos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo y observacional de la población atendida en la consulta externa de Neumología en el Hospital Universitario de Puebla. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, años de diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemograma (se estableció el diagnóstico de eosinofilia con > 2% o más de 200 células totales), gravedad (por GOLD) y número de exacerbaciones en un año de estudio.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (74% mujeres y 26% hombres), 50% asociado con tabaquismo y 50% asociado con humo de leña; 36% tenían eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales), 64% tenían eosinofilia no representativa (menos de 2% o menos de 200 células totales).

**CONCLUSIÓN:** Este trabajo demuestra en una población la importancia de la eosinofilia como biomarcador en el fenotipo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que permita el tratamiento adecuado y dirigido a mejorar la calidad de vida y a disminuir la progresión y aparición de complicaciones y exacerbaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Eosinofilia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; biomarcador.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** The prevalence of eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease is of great importance for the prevention of complications and to treat episodes of overactivity. The existence of a bio-marker would allow this monitoring. The review of the literature reveals the possible eosinophilia-chronic obstructive pulmonary disease relationship. There is little information in medical studies.

**MATERIAL AND METHOD:** We designed a descriptive observational study of the population attended in the external consultation of Pneumology in the University Hospital of Puebla. The following variables were analyzed: age, sex, years of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, blood count (diagnosis of eosinophilia with > 2% or more than 200 total cells), severity (by GOLD) and number of exacerbations in one year of study.

**RESULTS:** Fifty patients with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (74% female and 26% male), 50% associated with smoking and 50% associated with wood smoke were present; 36% had representative eosinophilia (greater than 2% or greater than 200 total cells), 64% had non-representative eosinophilia (less than 2% or less than 200 total cells).

<sup>1</sup> Departamento de Neumología-Clinica de Asma y EPOC.

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

<sup>3</sup> Jefatura de Enseñanza.

Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México.

<sup>4</sup> Departamento de Pregrado, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

<sup>4</sup> Departamento de Pregrado, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

**Recibido:** 4 de marzo 2018

**Aceptado:** 9 de mayo 2018

#### Correspondencia

José Carlos Herrera García  
jchg10@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Montiel-Castro JS, Caballero-López CG, Arellano-Montellano EI y col. Prevalencia de eosinofilia y características clínicas en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un hospital de tercer nivel de Puebla. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):692-696.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2059>



**CONCLUSION:** This work demonstrates in a population the importance of eosinophilia as a biomarker in the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease that allows adequate treatment and aimed at improving quality of life and to decrease the progression and appearance of complications and exacerbations.

**KEYWORDS:** Eosinophilia; Chronic obstructive pulmonary disease; Biomarker.

## ANTECEDENTES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición heterogénea, con diferentes características clínicas y fisiopatológicas. La identificación de fenotipos de EPOC puede permitir estrategias de tratamiento dirigidas a vías biológicas específicas.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define con base en una prueba, la espirometría, del grado de obstrucción que ofrecen las vías aéreas al paso de la mezcla del aire. Carecemos por el momento de un patrón histológico, un biomarcador o incluso de criterios clínicos que delimiten de forma más precisa lo que significa tener EPOC. Desde sus primeras descripciones hace más de 60 años, se intentó diferenciar a los pacientes según sus características clínicas. El notable aumento del conocimiento acerca de esta enfermedad en los últimos años ha permitido describir los fenotipos de la EPOC.

Un fenotipo equivale a los rasgos que muestra un individuo debido a la interacción de su carga genética con el ambiente en el que vive. En toda enfermedad crónica el daño ocasionado por un agente nocivo está modulado por la respuesta que el individuo es capaz de producir frente a ese agente.

En los últimos años los eosinófilos han surgido como actores importantes en un grupo más o menos reducido de pacientes con EPOC. No

es fácil definir la eosinofilia. Los eosinófilos son células que habitualmente existen en un pequeño porcentaje en la sangre periférica y tienen notable variabilidad a lo largo del tiempo.

Según los datos de la cohorte ECLIPSE, en torno a 37% de los pacientes tienen de forma persistente más de 2% de eosinófilos en las muestras de sangre, porcentaje no muy diferente de lo que se ha descrito en la población sana. Sin embargo, estos pacientes tienen más edad, hay mayor predominio de varones, menor proporción de fumadores activos, FEV1 más elevado, menos disnea y menor puntuación en el índice BODE; es decir, en general, parece tratarse de una enfermedad más benigna.

A su vez, la concentración sérica de CXCL8, implicada en el tráfico de neutrófilos, es significativamente menor, lo que podría indicar alguna influencia genética que modula, en parte, la enfermedad. Si el análisis se hace tomando como punto de corte un valor absoluto de 150 células/L, los resultados son similares. Todo ello apunta a características clínicas y bioquímicas diferentes a las de los pacientes en los que los eosinófilos sanguíneos no alcanzan 2%.

Otro aspecto relevante es la significativa correlación con la eosinofilia en el esputo, incluso en una serie tan compleja como ECLIPSE sólo en 138 de los 1483 pacientes evaluados fue posible tener al menos tres muestras de esputo válidas. Ello subraya la dificultad de utilizar esta prueba

en la práctica clínica habitual. ¿Por qué algunos pacientes con EPOC tienen mayor concentración de eosinófilos sanguíneos? Evidentemente debe existir una base genética y esto pudo demostrarse en un trabajo con dos grupos de pacientes en los que se excluyó cuidadosamente la existencia de datos clínicos de asma, donde se observó que algunos de ellos mostraban una “firma genética” Th2, que se caracterizó por mayor concentración de eosinófilos en las vías aéreas y en la sangre y algunos datos clínicos propios, como pérdida de la función pulmonar acelerada y mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora.

Un aspecto fundamental para que un posible fenotipo tenga trascendencia clínica es que se asocie con un tratamiento diferenciado. Esto es algo que también parece ser cierto para los pacientes con EPOC y eosinofilia persistente. En un subanálisis de los dos estudios diseñados para conocer la eficacia de esteroides inhalados sólo disminuían las exacerbaciones en los pacientes con más de 2% de eosinófilos sanguíneos y, además, el efecto se incrementaba en los grupos con mayor porcentaje, siendo máximo cuando superaban 6%.

En conclusión, las evidencias confirman un fenotipo específico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con características clínicas diferenciales y un tratamiento que, al menos en parte, pueda ser diferente. Faltan, obviamente, muchos aspectos por aclarar; quizá el más importante sea el punto de corte para definir eosinofilia, o incluso si es mejor un valor absoluto o el porcentaje sobre el total de leucocitos, posiblemente nos encontramos ante un nuevo fenotipo de EPOC que debe ser tratado de manera precisa y dirigida.

Se cree que la inflamación eosinofílica es un rasgo característico del asma en lugar de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, los estudios han demostrado que existe

un subconjunto de pacientes con EPOC con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, incluso después de la exclusión cuidadosa de los pacientes con cualquier rasgo de asma, como la reversibilidad del agonista beta, hiperreactividad bronquial, atopia o antecedente infantil de asma. Curiosamente, estos pacientes muestran la mayor respuesta al tratamiento con corticoesteroides. Del mismo modo, los números de eosinófilos de esputo se incrementan en un subconjunto de las exacerbaciones de la EPOC. Además, hay aumentos similares en esputo y sangre durante las exacerbaciones.

Se desconoce la prevalencia de inflamación eosinofílica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No sabemos si los pacientes con eosinofilia en esputo o en sangre representan un fenotipo de EPOC estable en el tiempo y respondan a corticoesteroides, poco se sabe de las otras características clínicas de este subgrupo de pacientes.

La prevalencia de eosinofilia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de alta importancia para la prevención de complicaciones y tratar episodios de sobreagudización. La existencia de un biomarcador permitiría este seguimiento. La revisión de la bibliografía pone de manifiesto la posible relación eosinofilia-EPOC. Se tiene poca información en estudios médicos.

Los objetivos de este estudio son: a) describir la eosinofilia periférica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; b) determinar si existe diferencia de valores entre los pacientes con enfermedad leve, moderada o severa; c) determinar si existe relación entre el grado de eosinofilia y los síntomas concomitantes; d) describir las características clínicas de los pacientes con alto índice de eosinofilia.

Determinar los valores de eosinofilia en la enfermedad permitirá establecer un biomarcador



de gravedad o preventivo de exacerbaciones posteriores, así como determinar si la gravedad de la enfermedad tiene relación con el número de eosinófilos en los pacientes y concluir en un tratamiento oportuno.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional llevado a cabo en el Departamento de Neumología en la Clínica de Asma/EPOC en el Hospital Universitario de Puebla del 1 de julio de 2016 al 1 de julio de 2017 con los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por criterios de GOLD ATS//BTS 2017 que acudieron a consulta externa de Neumología, 2) pacientes que aceptaron participar y firmaron carta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con asma y sobreposición asma-EPOC. Principalmente se describen los pacientes que acudieron a consulta externa. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Hospital.

Una vez confirmado el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al paciente se le practicaba espirometría posbroncodilatador, biometría hemática, dímero D, BNP y radiografía de tórax. El número de corte de eosinofilia se determinó en 2% o más de 200 células totales, así como menor de 2% o menos de 200 células totales. Posterior a concluir los datos se ingresaron a una base de datos para determinar el seguimiento. Se documentó la existencia de exacerbación de cualquier índole (leve, moderada o severa); según la gravedad de la misma se ingresó a documentarse.

## RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con las características mostradas en el

**Cuadro 1.** El 74% eran mujeres; en 50% la EPOC se asoció con tabaquismo y en 50% con exposición a humo de leña; 36% tenían eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales), 64% eosinofilia no representativa (menos de 2% o menos de 200 células totales).

El 50% eran EPOC GOLD IV y tuvieron durante el año de estudio  $0.7 \pm 1.2$  exacerbaciones de

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

	Característica n = 50
Promedio de edad	60 ± 10
Sexo	37 mujeres (74%) 13 hombres (26%)
Número promedio de paquetes/año	10 ± 3
Fumadores activos	25 (50%)
Humo de leña	25 (50%)
Relación FEV1/FVC	56.2 ± 8
FEV1	52.3 ± 8
Respuesta a broncodilatador	6.5 ± 3
<b>Número de eosinófilos</b>	
≥ 2% o más de 200 células totales	18 (36%)
≤ 2% o menos de 200 células totales	32 (64%)
IMC	25 ± 3
<b>Gravedad</b>	
GOLD I	3 (0.6%)
GOLD II	14 (28%)
GOLD III	8 (6%)
GOLD IV	25 (50%)
Saturación de oxígeno (%)	89 ± 5
Escala mMRC	1.5 ± 2
Leucocitos (µg/dL)	5000 ± 2500
Exacerbaciones	0.7 ± 1.2
Administración de corticoesteroides inhalados	35 (70%)
Administración de corticoesteroides orales	3 (0.6%)
Dímero D (UI/L)	325 ± 80
Presión de la arteria pulmonar (ecocardiograma) en mmHg	35.5 ± 8

todos los grupos, 70% recibían corticoesteroides inhalados. Se describió un valor de dímero D de  $325 \pm 80$  ng/mL y presión de la arteria pulmonar por ecocardiograma transtorácico de  $35.5 \pm 8$  mmHg.

## CONCLUSIONES

La biometría hemática deberá ser un estudio de gran importancia en todo paciente que acuda a consulta con la finalidad de fenotipificarlo y proporcionar el tratamiento adecuado. Este estudio es sólo una población representativa del universo de la enfermedad, este trabajo demuestra la importancia de la eosinofilia como biomarcador en el fenotipo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que permita el tratamiento adecuado y dirigido a mejorar la calidad de vida y disminuir la progresión y aparición de complicaciones y exacerbaciones.

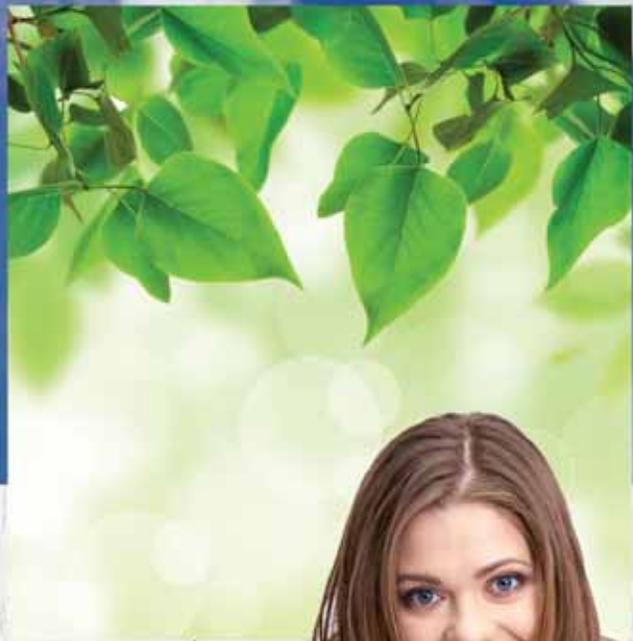
## BIBLIOGRAFÍA

1. Dave Singh, et al on behalf of the ECLIPSE investigators: Blood eosinophil measurements may be useful for selecting COPD patients for different therapeutic approaches. <http://ow.ly/BY19D>. Oct 16 2014.
2. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol 2012;48 Supl 1:2-58.
3. Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
4. Postma DS, et al. The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med 2015;373:1241-9.
5. Soler-Cataluna JJ, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Arch Bronconeumol 2012;48:331-7.
6. Singh D, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J 2014;44:1697-700.
7. Christenson SA, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:758-66.
8. Pascoe S, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2015;3:435-42.
9. Siddiqui SH, et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:523-5.
10. Marks-Konczalik J, et al. A post-hoc subgroup analysis of data from a six month clinical trial comparing the efficacy and safety of losmapimod in moderate-severe COPD patients with  $\leq 2\%$  and  $> 2\%$  blood eosinophils. Respir Med 2015;109:860-9.
11. Siva R, et al. airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. Eur Respir J 2007;29:906-13.

# Su eficacia sigue intacta...

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

El estándar  
de oro en  
epilepsia



**Italmex**  
P H A R M A



*fenidantoin-S*®  
fenitoína sódica



## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg  
Excipiente cbp.....1 tableta

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante.

Epilepsia gran mal, epilepsia focal, motora o sensorial, epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con padecimientos coronarios graves, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso y linfoma.

## PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con FENIDANTOIN S® nunca debe suprimirse bruscamente si no en forma paulatina. La interrupción brusca de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un *status epilepticus*. Toda reducción, interrupción o sustitución de la droga debe hacerse reduciendo la dosis gradualmente.

FENIDANTOIN S® deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el metabolismo del principio activo puede estar disminuido por ambos fármacos. No está indicado para el tratamiento del petit mal.

## RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

El empleo de este medicamento durante el embarazo deberá hacerse valorando los beneficios contra los posibles riesgos, ya que ha sido reportada ampliamente su

relación con efectos congénitos del tubo neural de gravedad variable. No se use durante la lactancia.

## REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Puede presentarse hiperplasia gingival con la terapia a largo plazo, reacciones alérgicas cutáneas, nistagmo, diplopía, ataxia, vértigo, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, calambres y cefalea; así como náuseas, gastralgia, anorexia, vómito y estreñimiento, también se han reportado erupciones, dermatitis eritematosa e hirsutismo.

Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. Aunque raros, exigen el raro de esta última.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de la fenitoína puede verse alterado por el empleo simultáneo de barbitúricos, que pueden aumentar su velocidad de metabolización. Los anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, fenilbutazona, isoniazida y sulfafenazol pueden aumentar las concentraciones séricas de la droga por inducir un bajo metabolismo.

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar ataques epilépticos.

## PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Existen algunos reportes que sugieren una relación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes y una frecuencia más alta de alteraciones congénitas en niños cuyas madres los recibieron durante el embarazo.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Adultos: 1 tableta tres veces al día por vía oral después de las comidas.

## MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por vía oral produce signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebeloso-vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el SNC, cambios en la conducta, mayor frecuencia de la crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Estos fenómenos se soportan generalmente con un reajuste de la dosis.

La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobredosis de fenitoína. Nistagmo, ataxia, diplopía, vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares son comunes.

También hay visión borrosa, midriasis, oftalmoplejia y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, incoherencia, somnolencia y alucinaciones. En algunos pacientes se presentan neuropatías periféricas.

Se recomienda asistencia respiratoria y circulatoria y medidas de soporte; en casos de sobredosis agudas se puede considerar el uso de otros fármacos depresores del SNC, inclusive el alcohol.

## PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

## LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

## LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

## REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

® Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006

**Italmex**

## BIBLIOGRAFÍA:

<sup>1</sup> Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoína para la epilepsia. (Revisión Cochrane traducida). 2008 (2). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

<sup>2</sup> Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF.

<sup>3</sup> Flórez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. Farmacología humana; Cap.29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. 5ª ed. Masson 2008; 489-511



## Comparación del rendimiento cognitivo entre pacientes con patrones circadianos anómalos y fisiológicos de presión arterial sistémica en una comunidad rural

### Comparison of cognitive performance among patients with abnormal and physiological circadian patterns of systemic blood pressure in a rural community.

Francisco J Cáceres-Castro, Carlos J Castro-Sansores, Germán J Martínez-Díaz, Luis F Herrera-Sánchez

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hipertensión arterial es un proceso crónico degenerativo ampliamente estudiado y relacionado con daños a órganos blanco, entre ellos el cerebro y su función cognitiva. Actualmente se cuenta con dispositivos que realizan mediciones ambulatorias por 24 horas, lo que abre una ventana para el estudio de los patrones circadianos y sus posibles afectaciones orgánicas.

**OBJETIVO:** Comparar los resultados del rendimiento cognitivo entre pacientes con patrones circadianos anómalos y fisiológicos de presión arterial sistémica de una comunidad rural en Yucatán.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio clínico epidemiológico con diseño observacional, analítico, transversal, efectuado de enero a diciembre de 2016. Se realizaron registros de presión arterial de 24 horas a sujetos mayores de 50 años de edad sin diagnóstico previo de hipertensión arterial. Posteriormente se les aplicó una batería de pruebas neurológicas del RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*).

**RESULTADOS:** Se realizaron 30 registros de presión arterial; al comparar entre el rendimiento cognitivo en los grupos de patrones circadianos anómalos y fisiológicos se encontró diferencia significativa ( $p = 0.028$ ) con el análisis de  $\chi^2$  de Pearson, mostrando mayor frecuencia de rendimiento cognitivo alto en los que tenían patrones circadianos patológicos.

**CONCLUSIONES:** Se obtuvo una relación de mejor rendimiento cognitivo a mayor descenso de la presión arterial nocturna. Esto puede explicarse por la falta de un límite establecido para diferenciar el descenso de la presión arterial media nocturna fisiológica de la patológica en la población adulta media.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertensión; función cognitiva.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hypertension is a chronic disease widely approached and related with several organic dysfunctions, brain damage and its cognitive performance among them. Nowadays we count with dispositives that can do arterial measures in an ambulatory form for 24 hours, which opens a path to study the circadian patterns and their possible consequences.

**OBJECTIVE:** To compare the cognitive performance between patients with physiologic and pathologic arterial circadian patterns in the inhabitants of a rural community in Yucatan.

**MATERIAL AND METHOD:** A clinical epidemiologic study, with observational analytic transversal and prospective design was done from January to December 2016. There were performed ambulatory arterial records of 24 hours in patients older than 50 years without previous diagnosis of hypertension. Then the RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) battery was applied to them.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

**Recibido:** 21 de marzo 2018

**Aceptado:** 8 de mayo 2018

#### Correspondencia

Francisco J Cáceres Castro  
caceresfran17@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Cáceres-Castro FJ, Castro-Sansores CJ, Martínez-Díaz GJ, Herrera-Sánchez LF. Comparación del rendimiento cognitivo entre pacientes con patrones circadianos anómalos y fisiológicos de presión arterial sistémica en una comunidad rural. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):697-703. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2098>

**RESULTS:** There were performed 30 ambulatory arterial records. We found a significant difference ( $p = 0.028$ ) with the Pearson's  $\chi^2$  when contrasting the cognitive performance amount the circadian physiologic and pathologic patterns. It showed a bigger frequency of higher cognitive performance amount the patients with pathologic circadian patterns.

**CONCLUSIONS:** Patients seem to have a higher cognitive performance with a higher decline in their night arterial pressure. This could be explained by the lack of an established limit to differentiate a physiologic arterial pressure decline with the pathologic one among adults in the middle age.

**KEYWORDS:** Hypertension; Cognition.

## ANTECEDENTES

Entre las enfermedades crónico-degenerativas más relevantes en el mundo está la hipertensión arterial sistémica, cuyas complicaciones representan 9.4 millones de muertes al año de forma aproximada, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1</sup> En el mundo en 1980 había 600 millones de personas diagnosticadas con hipertensión arterial, cifra que siguió en aumento para alcanzar 1000 millones en 2008.<sup>2</sup> En México la prevalencia de la hipertensión arterial en la población general ha sido variable, en el año 2000 era de 11.9%, en 2006 ascendió a 31.6% que fue su punto máximo y cifra muy similar a la de 2012 cuando mostró prevalencia de 31.5% en la población general.<sup>3</sup> En la última encuesta de salud nacional realizada en 2016 se registró una prevalencia de 25.5%.<sup>4</sup>

La presión arterial elevada se comporta como agente etiológico de daño a múltiples órganos blanco, en particular: corazón, riñones y cerebro, provocando hipertrofia, rigidez y engrosamiento en los vasos, dificultando el intercambio de nutrientes y desechos metabólicos entre los tejidos y el torrente sanguíneo, lo que en términos clínicos se manifiesta como hipofunción de los órganos. En el cerebro estos cambios pueden significar pérdida de habilidades cognitivas,

como deterioro de la memoria, la atención, el lenguaje y del raciocinio, motivo por el que se ha establecido a la hipertensión como factor de riesgo de la aparición de deterioro cognitivo leve, demencia e incluso de enfermedad de Alzheimer.<sup>5</sup> A pesar de que muchos mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial están presentes en los patrones circadianos anómalos, aún no se ha establecido una relación clara entre los diferentes patrones circadianos de presión arterial y el deterioro cognitivo.

Los patrones circadianos de presión arterial se clasifican según la proporción de disminución de la presión arterial nocturna con base en el promedio de la presión diurna. Puede ser de cuatro formas posibles, un patrón *riser* cuando la presión arterial media (PAM) nocturna tenga aumento en relación con la diurna, un patrón *no dipper* cuando el descenso de la presión arterial media nocturna sea entre 0 y 9% en relación con la presión arterial media diurna, un patrón *dipper*, el único considerado fisiológico, cuando el descenso es de 10 a 20% y finalmente un patrón *over dipper* cuando disminuye a 20%. Los patrones circadianos anómalos representan un aspecto de la presión arterial poco estudiado, a pesar de poder ser un proceso patológico presente en 33% de nuestro día, esto es debido a la baja



disposición de equipos que existen para el registro de la presión arterial de forma ambulatoria, conocidos como MAPA (monitoreo ambulatorio de presión arterial) y a la falta de evidencia científica de sus repercusiones, lo que provoca que no se tomen medidas para adquirir suficientes equipos de los mismos.

El objetivo de esta investigación es comparar los resultados del rendimiento cognitivo entre pacientes con patrones circadianos anómalos y fisiológicos de presión arterial sistémica de una comunidad rural en Yucatán a fin de dar más conocimiento de las repercusiones en la salud por los patrones circadianos anómalos, en específico en el área de la función cognitiva.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico epidemiológico con diseño observacional, analítico, transversal y prospectivo, realizado de enero a diciembre de 2016 con habitantes adultos de la comunidad de Chabihau, Yucatán, México, sin diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y mayores de 50 años de edad.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de hipertensión, antecedente de enfermedad vascular cerebral, lengua materna diferente al español, alteración de la conciencia, antecedente de dificultades de aprendizaje, enfermedades congénitas con afectación del sistema nervioso central, horario nocturno de trabajo, 90 años de edad o más, pacientes embarazadas y pacientes que recibieran de forma crónica fármacos que actúan en el sistema nervioso central.

No se eliminó ningún registro obtenido y se verificó a través de una entrevista dirigida que el paciente no hubiera consumido corticoesteroides, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa o cualquier droga legal o ilegal durante los registros del monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

## Procedimientos

Se hizo la invitación y promoción del proyecto a la comunidad, posteriormente se realizó un registro de los individuos interesados en participar, para programar la medición de la presión arterial. El mismo día del registro se realizó la ficha de identificación donde se recolectaron las variables sociodemográficas, posteriormente se hizo la evaluación cognitiva, mediante las pruebas selectas del RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) en un consultorio a puerta cerrada. Su aplicación consta de dos fases alternantes: una fase de instrucción, donde se explicaron de forma personalizada las actividades para asegurar el entendimiento de las mismas. Luego la fase ejecutiva de los ejercicios que se realizaron a través de un apoyo de audio con una grabación del ejercicio, que fue reproducida por un celular Huawei G7-L03.

Según el orden del registro se realizó una breve capacitación acerca del uso correcto del monitor ambulatorio Contec ABPM50 a cada individuo y se programó para su aplicación. A las 24 horas siguientes se retiró el MAPA.

Se informó a los pacientes por escrito sus resultados del monitoreo arterial y se les explicaron al momento de la entrega, en caso de haber obtenido cifras tensionales patológicas, se indicó el seguimiento para su correcto manejo y control en la unidad de salud.

Asimismo, el proyecto de investigación cumple con la normativa de la Ley General en Salud en materia de investigación a la Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 3 de febrero de 1983.

## Análisis estadístico

Se aplicó la prueba de  $\chi^2$  y posteriormente la prueba exacta de Fisher en las tablas cruzadas

que cumplieran sus requisitos y en las que se encontró significación mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics 23.

**RESULTADOS**

Se utilizó un tamaño de muestra de 30 sujetos voluntarios. Se clasificó a los pacientes en intervalos etarios: 50-54 años: 17 participantes, 55-59 años: 3; 60-64: 5, 65-69: 3; 70 o más años de edad: 2. Asimismo, 16 (53.3%) participantes eran mujeres. En cuanto a escolaridad, 28 (93.3%) sujetos contaban con nivel básico y sólo 2 (6.6%) tenían bachillerato o licenciatura.

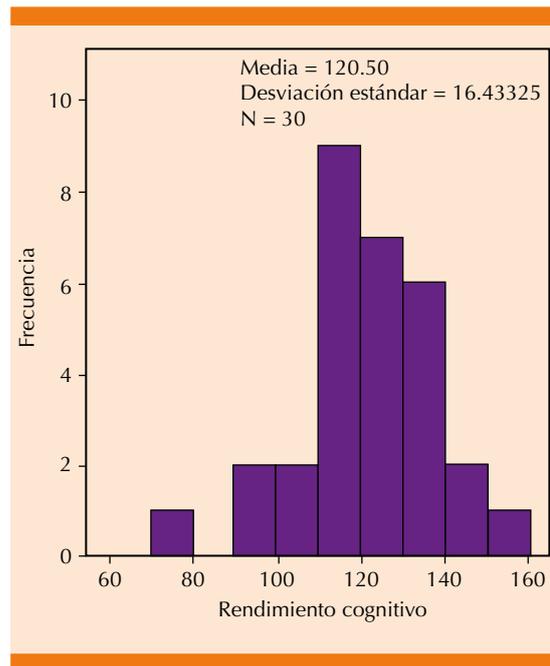
La prevalencia de los patrones circadianos fueron: *dipper* con 9 casos (30%) y *no dipper* también con 9 casos (30%), que fueron los más frecuentes, seguidos del patrón *over dipper* con 8 casos (26%) y el patrón *riser* con 4 pacientes (13%). **Cuadro 1**

El rendimiento cognitivo total mostró distribución normal, con un rango de 80 puntos, desde 72 a 152, concentrándose entre 110 y 130 puntos (**Figura 1**), con media y mediana de 120.5 puntos, coincidiendo ambos en esta cantidad.

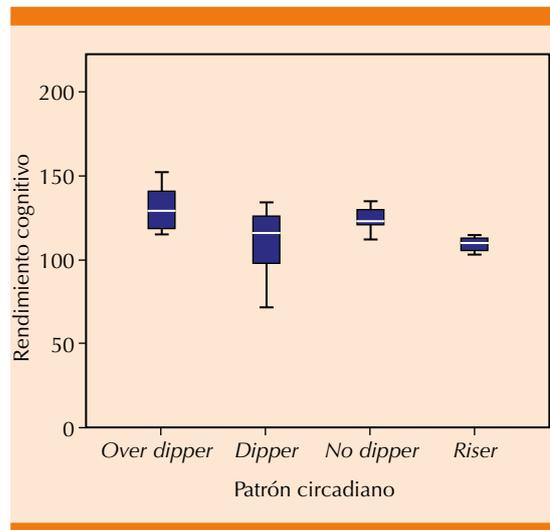
Posteriormente los valores del rendimiento cognitivo se clasificaron y graficaron según el patrón circadiano observado en el paciente (**Figura 2**). En ese gráfico de cajas y bigotes se ilustra que

**Cuadro 1.** Frecuencia y porcentajes de los patrones circadianos

Patrones circadianos	Frecuencia núm. (%)
<i>Over dipper</i>	8 (27)
<i>Dipper</i>	9 (30)
<i>No dipper</i>	9 (30)
<i>Riser</i>	4 (13)



**Figura 1.** Histograma de la distribución de los valores del rendimiento cognitivo total.



**Figura 2.** Gráfico de caja y bigotes del rendimiento cognitivo según el patrón circadiano.

en el patrón *riser*, el rendimiento cognitivo tuvo la menor puntuación media de 109.25 y, en



contraparte, el patrón *over dipper* tuvo la mayor puntuación media con valor de 130.37.

También se clasificó el rendimiento cognitivo como variable categórica dicotómica, el punto de corte fue de 120.5. Con esas categorías (rendimiento cognitivo bajo y alto) se contrasta con los patrones circadianos y se analiza con la prueba  $\chi^2$  y exacta de Fisher, obteniendo una diferencia significativa ( $X^2_1 = 9.8$ , y  $p = 0.02$ ). **Cuadro 2**

En un último análisis se reagruparon los patrones circadianos en dos categorías, fisiológico (*dipper*) y patológicos (*over dipper*, *no dipper*, *riser*).

Se encontró diferencia significativa con el análisis de  $\chi^2$  de Pearson ( $X^2_1 = 4.6$ , y  $p = 0.030$ ), con lo que se concluye que hay relación entre los patrones circadianos y el rendimiento cognitivo, este último fue mayor en los patrones circadianos considerados patológicos en este estudio (**Cuadro 3**).

**Cuadro 2.** Relación entre patrones circadianos y rendimiento cognitivo

Patrones circadianos	Rendimiento cognitivo	
	Bajo núm. (%)	Alto núm. (%)
<i>Over dipper</i>	0	8 (33.3)
<i>Dipper</i>	4 (66.6)	5 (20.8)
<i>No dipper</i>	0	9 (37.5)
<i>Riser</i>	2 (33.3)	2 (8.4)

Prueba de  $\chi^2$  de Pearson con valor  $p = 0.02$ .

**Cuadro 3.** Relación entre patrones circadianos anómalos y fisiológicos con rendimiento cognitivo

Patrones circadianos	Rendimiento cognitivo	
	Bajo núm. (%)	Alto núm. (%)
Patológico	2 (33.3)	19 (79.1)
Fisiológico	4 (66.6)	5 (20.9)

Prueba  $\chi^2$  de Pearson con valor  $p = 0.03$ .

## DISCUSIÓN

Este estudio es precursor en relacionar los patrones circadianos de presión arterial y el rendimiento cognitivo en México, con el que se aportan datos de la prevalencia de los diferentes patrones circadianos en una población originaria de Yucatán.

La categoría etaria dominante fue de 50 a 54 años de edad, esto principalmente por haber más individuos en este intervalo de edad en la localidad.

En la población estudiada, la frecuencia de los patrones circadianos fue similar a la de otros estudios realizados en esta entidad federativa; sin embargo, difieren ligeramente con los reportados en otros estudios en el ámbito internacional (**Cuadro 4**); esto puede deberse a las definiciones operacionales de los patrones, como en el caso de Cuba, donde se incluyó el patrón *riser* en el grupo *no dipper*, asimismo, queda claro que los dos grupos de patrones circadianos más frecuentes son el grupo *no dipper* y *dipper*, esta dominancia incompleta puede deberse a falta de criterios más estrictos para los patrones *dipper* y *no dipper* y a la edad de la población estudiada.

Al analizar el rendimiento cognitivo, uno de los factores principales a considerar es la edad en este estudio; es notable la concentración de pacientes con rendimiento cognitivo alto (16 de 17 pacientes en esta categoría) en el grupo etario

**Cuadro 4.** Prevalencia de patrones circadianos en el ámbito internacional

	<i>Over dipper</i> (%)	<i>Dipper</i> (%)	<i>No dipper</i> (%)	<i>Riser</i> (%)
España <sup>6</sup>	2	39	50	9
Cuba <sup>7</sup>	9	53	38	
Yucatán <sup>8</sup>	24	27.5	43.5	5
Estudio Chabihau	27	30	30	13

más joven, fenómeno ya conocido e incluso esperado en el estudio, porque la edad avanzada representa el principal factor de déficit cognitivo de cualquier grado.<sup>9</sup>

Otro factor decisivo para la valoración del rendimiento cognitivo es el grado de escolaridad, porque como regla general el rendimiento cognitivo suele verse incrementado a medida que se alcanza un grado mayor de estudio.<sup>10</sup> Nuestro grupo de estudio cuenta con la ventaja de ser muy homogéneo en el grado de estudios, el nivel básico fue el dominante.

Como se muestra en la **Figura 2**, al comparar el rendimiento cognitivo promedio de cada patrón circadiano de presión arterial se observan grados de dispersión similares, a excepción del patrón *riser*, probablemente por su baja prevalencia. El mejor rendimiento cognitivo se encontró en el patrón *over dipper*, que muestra mayor descenso de la presión arterial nocturna en relación con la diurna, mientras que con el patrón *riser*, que representa aumento en la presión arterial nocturna, se obtuvo el puntaje más bajo en promedio.

Los resultados encontrados en el último cruce de tablas contradicen los múltiples estudios en los que se reporta mejor rendimiento cognitivo en los patrones *dipper*.<sup>9-17</sup> Sin embargo, esto puede deberse al nivel de corte para categorizar un descenso como *dipper* o como *over dipper*, porque como Axelsson y su grupo<sup>13</sup> comentan, los niveles de corte pueden variar según la edad del paciente, siendo un descenso menor el fisiológico para las edades más avanzadas y mayor para edades más jóvenes, esto se ve apoyado por otra investigación efectuada en Yucatán en donde la totalidad de la muestra en edades comprendidas entre 70 y 80 años tuvo el patrón *no dipper*, lo que podría sugerir la normalidad de un descenso menor en edades más avanzadas.<sup>18</sup> Esto podría explicar el último cuadro comparativo, donde se obtuvo diferencia significativa mostrando mayor

rendimiento cognitivo en la población con patrones circadianos patológicos, en especial en el *over dipper*, porque puede tratarse de una forma errónea de clasificación del descenso pronunciado del adulto en edades más tempranas, como *over dipper*, y agrupándolo dentro del grupo de patrones circadianos patológicos, mientras que en realidad ese descenso pronunciado podría tratarse del fisiológico para la edad. Muchos investigadores han tratado de evitar ese conflicto uniendo al grupo *dipper* y el *over dipper* y comparándolos con el *riser* y el *no dipper*, porque cada integrante de ambos grupos es básicamente una expresión del mismo fenómeno (descenso adecuado o descenso exagerado), variando sólo en la intensidad.

La cantidad de pacientes es mínima, aunque es representativa de esta población rural (74 adultos mayores de 50 años según el último censo 2016 efectuado en Chabihau), por lo que en los cruces de tablas hubo casillas vacías o con frecuencias bajas.

Recomendamos investigar los rangos de descenso de presión arterial para poder justificar adecuadamente los puntajes de corte en los diferentes grupos etarios. Al contar con evidencia de la relación entre los patrones circadianos y la función cognitiva, de igual forma recomendamos la aplicación de pruebas de evaluación cognitiva más detalladas y difundidas en el medio científico.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud, información general sobre la hipertensión en el mundo, Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf)
2. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011.
3. Consulta en línea INEGI 2013. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del



- fallecido en Yucatán. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Resultados nacionales. Disponible en: [http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos\\_2016/ensanut\\_mc\\_2016-310oct.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf)
  5. López Pérez-Díaz AG y col. La hipertensión arterial como factor de riesgo para el deterioro cognitivo en la vejez: estudio de revisión. *Psicogeriatría* 2011;3(1):19-28.
  6. Mediavilla-García JD y col. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *Ann Med Interna (Madrid)* 2007;24(2):61-66.
  7. Céspedes-Lantigua LA y col. Comportamiento del fenómeno dipper en una comunidad. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2010;26(4):624-635.
  8. Frías-Vidal HJ. Asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 y los patrones circadianos anormales de la presión arterial en pacientes hipertensos tratados en la Unidad Cardiometabólica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán (Tesis licenciatura), Mérida, Yucatán, México; 2013.
  9. Moreno-Cervantes CA y col. Factores asociados a la demencia mixta en comparación con la demencia tipo Alzheimer en adultos mayores mexicanos. *Psicogeriatría* 2015;5(3):125-130.
  10. Rami L, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* Feb 2011;52(4):195-201.
  11. Litinski M, et al. Influence of the circadian system on disease severity. *Sleep Med Clin* 2009 June 1;4(2):143-163.
  12. Boxel MPJV, et al. Gronenschild EHBM, et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Human Hypertension* 2006;20:5-13.
  13. Axelsson J, et al. Lower cognitive performance in 81-year-old men with greater nocturnal blood pressure dipping. *Int J General Med* 2008;1:69-75.
  14. Guo H, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertension Research* 2010;33:32-36.
  15. Mahmoud KS, et al. Values of ambulatory blood pressure monitoring for prediction of cognitive function impairment in elderly hypertensive patients. *Egyptian Heart J* 2015;67:7-12.
  16. Silva E y col. Relación entre monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas y alteraciones en la memoria reciente de adultos mayores de 55 años. Órgano oficial de la sociedad venezolana de medicina interna. Disponible en: [http://www.academia.edu/11254366/RELACION\\_ENTRE\\_MONITOREO\\_AMBULATORIO\\_DE\\_PRESION\\_ARTERIAL\\_DE\\_24\\_HORAS\\_Y\\_ALTERACIONES\\_EN\\_LA\\_MEMORIA\\_RECIENTE\\_DE\\_ADULTOS\\_MAYORES\\_DE\\_55\\_AÑOS](http://www.academia.edu/11254366/RELACION_ENTRE_MONITOREO_AMBULATORIO_DE_PRESION_ARTERIAL_DE_24_HORAS_Y_ALTERACIONES_EN_LA_MEMORIA_RECIENTE_DE_ADULTOS_MAYORES_DE_55_AÑOS)
  17. Espinoza V, Berbesi M, Machado C, Chuki E. Patrón circadiano de la presión arterial en relación con la memoria de trabajo y funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2016 Jul-Dic 14:49-59.
  18. Méndez-Sánchez HG y col. Patrón non dipper de la presión arterial y taquicardia nocturna en pacientes con hipertensión arterial sistémica. *Ciencia y Humanismo en la Salud* 2017;4:5-14.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Definición de la **Eyacuación Precoz** basada en la evidencia científica de la Sociedad Internacional de Medicina Sexual:<sup>1</sup>



**Priligy**<sup>®</sup>  
Dapoxetina

Primer fármaco oral desarrollado específicamente para el tratamiento de la **Eyacuación Precoz**<sup>1</sup>

Para una **mayor satisfacción en la relación de pareja**<sup>1</sup>

● **Posología.**<sup>3</sup>

Dosis inicial: 30 mg, administrados de 1 a 3 horas antes de la actividad sexual.

- Se puede aumentar la dosis hasta 60 mg.
- 1 tableta con un vaso de agua.



**MENARINI**  
MÉXICO

Código QR, IPP Priligy



<http://uqr.to/ckmr>

**BIBLIOGRAFÍA:** 1.- Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzmouratzi K, Moncada I, Salonia A, Vardi A. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology, 2013. Disponible on line en: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/14\\_Male%20Sexual%20Dysfunction\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf) consultado el 27 de enero de 2014. 2.- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol. 2007;51(3):816-24. 3.- IPP- A Priligy clave 183300415N0105. Aviso de promoción SSA: 183300202C6215. Reg. No. 132M2009 SSA IV



## El estado epiléptico no convulsivo en el paciente geriátrico

### Non convulsive epileptic status in the geriatric patient.

Andrea Yosajany Morales-del Ángel,<sup>1</sup> Daniel Ramón Hernández-Salcedo,<sup>2</sup> Raúl Valencia-López,<sup>3</sup> Joel Orozco-Paredes<sup>4</sup>

#### Resumen

El estado epiléptico no convulsivo como diagnóstico diferencial de delirio es una enfermedad clínica cada más prevalente en la población geriátrica. Su manifestación se ha relacionado con múltiples factores de riesgo; la confusión es la manifestación clínica inicial en 49% de los pacientes, que interfiere en su calidad de vida y funcionalidad. El diagnóstico diferencial con el delirio es esencial debido a ser clínicamente similar, por lo que descartar factores predisponentes y precipitantes y corregir causas reversibles forma parte del manejo inicial. El electroencefalograma con correlación clínica establece el diagnóstico de acuerdo con el tipo de manifestación de estado epiléptico no convulsivo. El diagnóstico correcto permite su identificación y confirmación tempranas para otorgar el tratamiento anticonvulsivo ideal basado en la edad del paciente, comorbilidades y trastornos psiquiátricos acompañantes que permiten al paciente geriátrico disminuir su morbilidad y mortalidad y preservar su funcionalidad.

**PALABRAS CLAVE:** Déficit neurológico; delirium; electroencefalograma.

#### Abstract

The non-convulsive epileptic status (NCES) as a differential diagnosis of delirium is an increasingly prevalent clinical entity in the geriatric population. Its presentation has been linked to many risk factors and confusion is the initial clinical manifestation in up to 49% of the patients which interferes with their quality of life and conditions disability. Differential diagnosis with delirium is essential because its similarity, so discard predisposing and precipitating factors and correct reversible causes is part of the initial management. The electroencefalogram (EEG) with clinical correlation establishes the diagnosis according to the type of non-convulsive epileptic status presentation. Diagnostic suspicion allows the identification and early confirmation, for choosing the ideal anticonvulsant treatment based on the patient's age, comorbidities and psychiatric disorders in the geriatric patients, to reduce morbidity and mortality and preserve their functionality.

**KEYWORDS:** Neurologic manifestations; Delirium; Electroencefalography.

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

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna-Terapia Intensiva.

<sup>3</sup> Especialista en Medicina Interna-Geriátrica.

<sup>4</sup> Especialista en Neurología Clínica. Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

**Recibido:** 6 de noviembre 2017

**Aceptado:** 29 de noviembre 2017

#### Correspondencia

Andrea Yosajany Morales del Ángel  
dra.yosajany.morales@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Morales-del Ángel AY, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R, Orozco-Paredes J. El estado epiléptico no convulsivo en el paciente geriátrico. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):704-714.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1798>



## ANTECEDENTES

El estado epiléptico no convulsivo, que se distingue por la actividad epiléptica que persiste por más de cinco minutos con manifestaciones clínicas características y electroencefalográficas compatibles con o sin alteración del estado de conciencia, constituye actualmente un reto diagnóstico.<sup>1</sup> Existen diversos factores de riesgo que por medio de su interrelación y comorbilidades condicionan al paciente la susceptibilidad de padecer estado epiléptico no convulsivo.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas son variables, principalmente son anormalidades del estado de conciencia, comportamiento y de la percepción. La causa es diversa, por lo que su identificación temprana reduce la morbilidad y mortalidad de los pacientes y, por consiguiente, el tratamiento temprano mejora el pronóstico de los pacientes y su calidad de vida.<sup>3</sup>

### Historia

Desde el siglo XIX, con el advenimiento del electroencefalograma en 1929 se realizaron las primeras descripciones de crisis convulsivas. Gowers identificó el estado epiléptico no convulsivo; sin embargo, en 1945<sup>4</sup> Lennox y Gastaut describieron los estados de ausencia y el estado parcial complejo, posteriormente, en 1996,<sup>5</sup> se describieron los primeros criterios de Young de estado epiléptico no convulsivo,<sup>6</sup> que fueron modificados en 2006 por Chong contando con una última actualización en 2013 en Salzburgo, Austria, en conjunto con la Sociedad de Neurofisiología Clínica con apoyo de dos escalas de pronóstico: el STESS o Índice de Severidad del Estado Epiléptico y el EMSE o Índice de Mortalidad Basado en Epidemiología.<sup>7</sup> La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) publicó en 2015 el consenso más reciente de estado epiléptico no convulsivo.<sup>1</sup>

### Definición

El estado epiléptico no convulsivo se define como la actividad epiléptica que persiste más de cinco minutos o, bien, la existencia de dos o más crisis convulsivas con recuperación parcial del estado de conciencia entre las mismas con correlación del electroencefalograma con escasa o nula manifestación motora.<sup>1,8</sup> Inicialmente fue descrito por la ILAE en 1964 pero fue avalado en 1970 al contar con caracterización clínica y se agregó como parte de la clasificación del estado epiléptico.<sup>9</sup>

La definición ha cursado con actualizaciones en el tiempo de manifestación, inicialmente era mayor a 30 minutos con posterior reducción hasta 5 minutos, debido a que se ha requerido considerar un tiempo menor que favorezca el inicio temprano del tratamiento para obtener un mejor pronóstico del paciente y reducir la resistencia al tratamiento farmacológico. Esto debido a que se ha asociado con persistencia de fisiopatología con aparición de mecanismos de resistencia a anticonvulsivos y anestésicos, lo que implica peor pronóstico con necesidad de tratamiento agresivo.<sup>1</sup>

### Epidemiología

El estado epiléptico no convulsivo es subestimado por su complejidad diagnóstica. Se relaciona con incremento de la edad, con mayor prevalencia en la población geriátrica. No se ha encontrado relación entre género.<sup>6</sup> Afecta a 5.6-24/100,000 personas al año en todo el mundo. De los estados epilépticos en general, 53% son de tipo no convulsivo, de los que 16 a 43% son parciales complejos, mientras que sólo 1 a 6% son generalizados o de ausencia. En unidades de cuidados intensivos la prevalencia es de 8-37% de los pacientes que están en coma.<sup>10</sup> Asimismo, cons-

tituye hasta 36% de las consultas en urgencias en pacientes con alteración del estado mental, de los que 16% son geriátricos confundidos en los que se sospecha delirio al ingreso.<sup>6,9,11</sup>

**Clasificación**

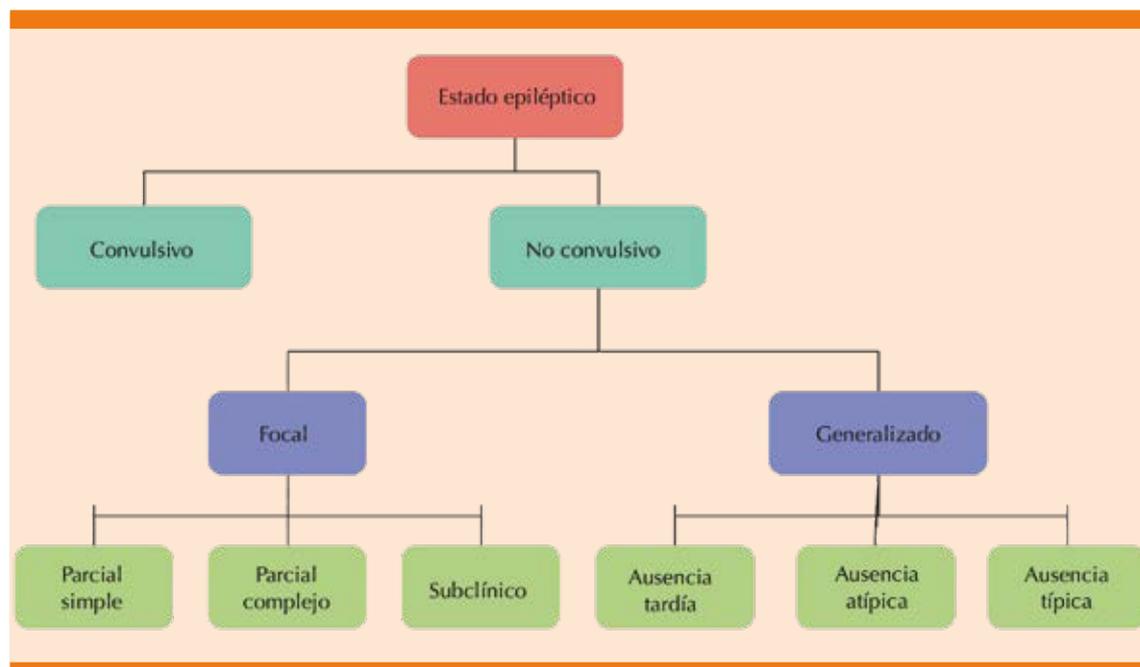
La clasificación actual (2015) del estado epiléptico se divide en: convulsivo (generalizada tónico-clónica), epilepsia parcial continua, estado epiléptico mioclónico y estado epiléptico psicogénico, y en no convulsivo que incluye el estado epiléptico no convulsivo de tipo focal y generalizado. La manifestación focal no convulsiva incluye al estado epiléptico no convulsivo parcial simple, parcial complejo y subclínico o sutil, mientras que el generalizado incluye la ausencia típica, atípica y ausencia tardía (**Figura 1**).

A continuación, se describen las características de cada una de ellas:

*Parcial simple:* convulsiones localizadas en la región cortical, que no alteran la conciencia. Puede dar manifestaciones motoras repetitivas mínimas.

*Parcial complejo:* estado epiléptico parcial complejo con actividad límbica temporal, frontal o ambas. Los pacientes pueden manifestar irritabilidad, somnolencia, estupor o coma, automatismos, ansiedad, síntomas abdominales y *deja vu*.

*Subclínico:* esta variedad afecta a pacientes graves, generalmente con daño sistémico importante. Hay en ellos, además de la alteración de la conciencia, ligeras mioclonías de los párpados, los labios o la cara como única manifestación que produce un cerebro dañado estructural o metabólicamente. Es probable que pase inadvertido si no se da relevancia a esas ligeras manifestaciones clínicas.



**Figura 1.** Clasificación del estado epiléptico no convulsivo.



*Ausencia típica:* estado epiléptico con ausencia prolongada mayor a 5 min que dura horas o días. Se relaciona con deterioro cognitivo. El electroencefalograma evidencia descargas de 1-4 Hz punta y polipunta a onda lenta.

*Ausencia atípica:* la forma atípica muestra hallazgos clínicos similares a la forma típica, pero con los siguientes rasgos distintivos: 1) la alteración de la conciencia es más severa, 2) los trastornos motores son más evidentes, 3) el inicio y fin están mal delimitados. Además, se relaciona con pacientes con retraso psicomotor. El electroencefalograma ictal muestra descargas generalizadas continuas de complejos punta-onda lenta a 2-2.5 Hz.

*Ausencia tardía:* manifestación de ausencia típica en adultos mayores y no presente durante la juventud.<sup>12,13</sup>

### Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo que se interrelacionan para manifestar estado epiléptico no convulsivo, de los que el antecedente de epilepsia es el de mayor riesgo (**Figura 2**).

Por una parte, los factores exógenos vinculados son la cirugía cerebral, insomnio y el consumo de algunas drogas, mientras que los factores endógenos no epilépticos considerados son la lesión anóxico-ischémica, hemorragia intracranial, lesión cerebral traumática, tumores cerebrales, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas, infecciones e infartos cerebrales. Otras enfermedades predisponentes son la enfermedad de Alexander, síndromes neurocutáneos como la neurofibromatosis tipos I y II, síndrome de Sturge-Weber, complejo de esclerosis tuberosa, malformaciones vasculares, síndrome MELAS, epilepsia idiopática de Gastaut, encefalitis, absceso cerebral, síndromes posmeningitis, hidrocefalia, síndromes postraumáticos, migraña

hemipléjica familiar y epilepsia idiopática fotosensitiva del lóbulo temporal (**Cuadro 1**).<sup>5,14,15</sup>

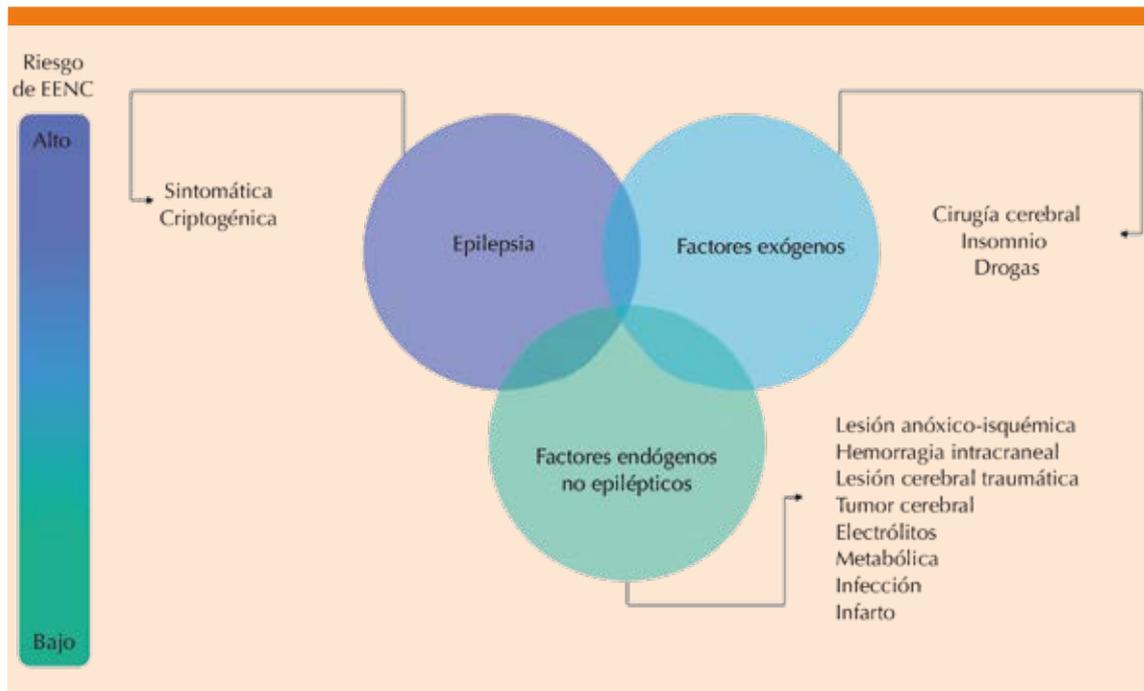
La manifestación, morbilidad y mortalidad del estado epiléptico no convulsivo se han relacionado con diversos factores, como el tipo de estado epiléptico no convulsivo, la intensidad, la edad de manifestación y el sitio anatómico del foco.<sup>5</sup>

### Cuadro clínico

En los últimos años, se han reportado múltiples descripciones de pródromos en pacientes con estado epiléptico no convulsivo; las más frecuentes son: sensación extraña del cuerpo, manifestaciones vegetativas, irritabilidad, fatiga, tristeza con llanto fácil, cefalea, miedo y disforia y dificultad para mantener la atención.<sup>16</sup>

El estado epiléptico no convulsivo es un cuadro clínico variable que puede ir desde distintos grados de alteraciones del estado de conciencia, conducta, percepción intra o extrasomática, hasta sutiles manifestaciones motoras como automatismos simples y complejos, mioclonías (faciales o mandibulares, etc.). El 82% de los pacientes muestra alteración del estado mental, de los que 49% se presentan confundidos, 22% comatosos, 21% letárgicos, 15% con alteraciones del lenguaje, 11% con comportamiento bizarro, 8% con ansiedad, agitación o ambas, 7% signos extrapiramidales y 6% alucinaciones. Otras alteraciones son acalculia, afasia, paranoia, alteraciones de la memoria, agresión, enojo, movimiento persistente e incapacidad de obedecer órdenes.<sup>5,17</sup>

El estado epiléptico no convulsivo parcial complejo es característico en pacientes con confusión, fluctuación del estado mental con amnesia secundaria. Se relaciona con enfermedad vascular en ancianos y puede durar meses y recurrir. Se considera más difusa la irritabilidad cortical que en el parcial simple. El cuadro clí-



**Figura 2.** Interacción de factores de riesgo de la aparición del estado epiléptico no convulsivo. EENC: estado epiléptico no convulsivo.

nico del estado epiléptico no convulsivo parcial complejo es similar al delirio en sus diversas manifestaciones.<sup>18</sup>

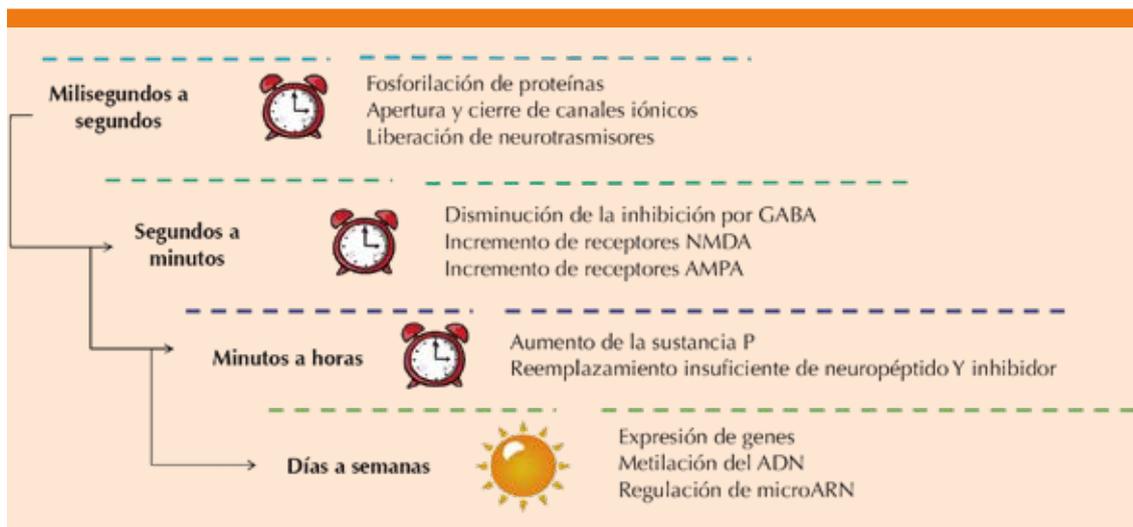
**Cuadro 1.** Enfermedades relacionadas con la aparición de estado epiléptico no convulsivo.

Trastornos metabólicos	Encefalitis
Enfermedad de Alexander	Absceso cerebral
Síndromes neurocutáneos	Síndromes posmeningitis
Síndrome de Sturge-Weber	Hidrocefalia
Complejo esclerosis tuberosa	Tumores cerebrales
Malformaciones vasculares	Traumatismo craneal
Infecciones	Síndromes postraumáticos
Síndrome MELAS	Migraña hemipléjica familiar
Epilepsia idiopática de Gastaut	Epilepsia idiopática fotosensitiva del lóbulo temporal

MELAS: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejía.

**Fisiopatología**

En la **Figura 3** se resume la fisiopatología del estado epiléptico identificado en múltiples artículos de investigación, de los puntos más importantes se ha observado falla de mecanismos inhibitorios, principalmente de GABA por disminución de receptores posinápticos que favorece internalización de ellos.<sup>13</sup> Se ha documentado aumento de los receptores de NMDA y AMPA, kainato y quisqualato respondedores a mediadores excitadores como glutamato, sustancia P, glicina, lo que condiciona el favorecimiento de las corrientes excitatorias con aumento del calcio intracelular que propicia el daño neuronal con cambios en neuropéptidos moduladores, como la sustancia P y el neuropéptido Y inhibitor. Asimismo, se ha evidenciado aumento de proteínas transportadoras de drogas que aumentan la excreción de los fármacos por la BHE otorgando



**Figura 3.** Fisiopatología del estado epiléptico no convulsivo.

GABA: ácido gamma-amino-butírico; NMDA: N-metil-D-aspártico; AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; ADN: ácido desoxirribonucleico.

peor pronóstico y morbilidad y mortalidad altas después de 30 minutos de iniciado el estado epiléptico no convulsivo.<sup>13,19</sup>

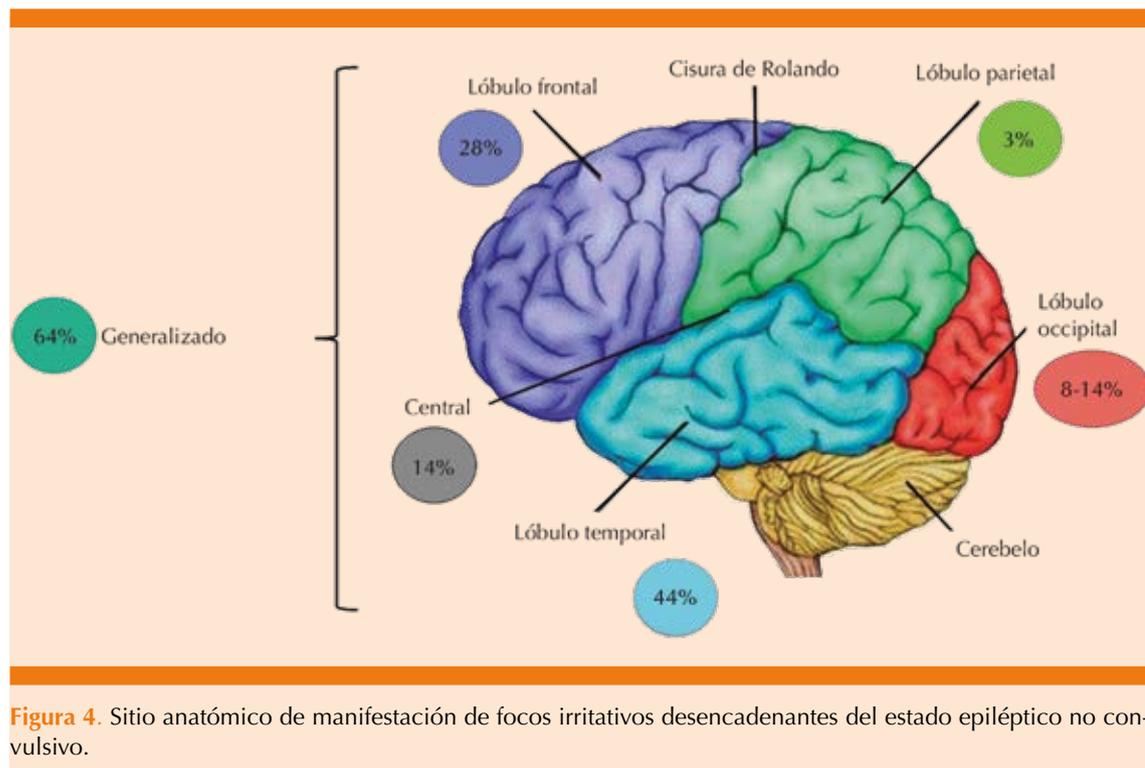
La localización anatómica más frecuente en los electroencefalogramas de descarga causal del estado epiléptico no convulsivo se representa en la **Figura 4**.<sup>20</sup>

Se ha dilucidado una correlación clínica anatómica de acuerdo con el sitio anatómico cerebral condicionante de la actividad eléctrica, ejemplos de ello son el hipocampo y parahipocampo relacionado con alteraciones en la abstracción, asociación y memoria de consolidación; la corteza temporal anterolateral que condiciona alteración de la asociación semántica; la corteza prefrontal con alteración de la autopercepción, cognición social y control emocional y cognitivo; la corteza cingulada con alteración de los esquemas contextuales de orden y, por último, la corteza parietal con modificación de aspectos de atención de búsqueda de memoria.<sup>2,21</sup>

El diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo se establece mediante la correlación del cuadro clínico con el electroencefalograma, considerado patrón de referencia; sin embargo, es importante realizar estudios básicos de rutina, descartar alteraciones tóxico-metabólicas y desequilibrios hidroelectrolíticos y mediante imagen de tomografía computada o resonancia magnética nuclear de cráneo descartar enfermedad estructural causante del estado epiléptico no convulsivo.<sup>13,22</sup> Asimismo, deberá realizarse punción lumbar para descartar infecciones en el sistema nervioso central (**Figura 5**).<sup>23</sup>

Los criterios actualmente validados para el diagnóstico del estado epiléptico no convulsivo son los de Salzburgo, Austria, validados en conjunto con la Sociedad de Neurofisiología Clínica, por lo que el apoyo de la especialidad de Neurofisiología es esencial.<sup>21</sup>

El diagnóstico diferencial con el delirio es importante debido a que son clínicamente similares,



**Figura 4.** Sitio anatómico de manifestación de focos irritativos desencadenantes del estado epiléptico no convulsivo.

con la necesidad de evaluar y descartar factores predisponentes y precipitantes, corrección de causas reversibles y mediante la realización de un electroencefalograma.

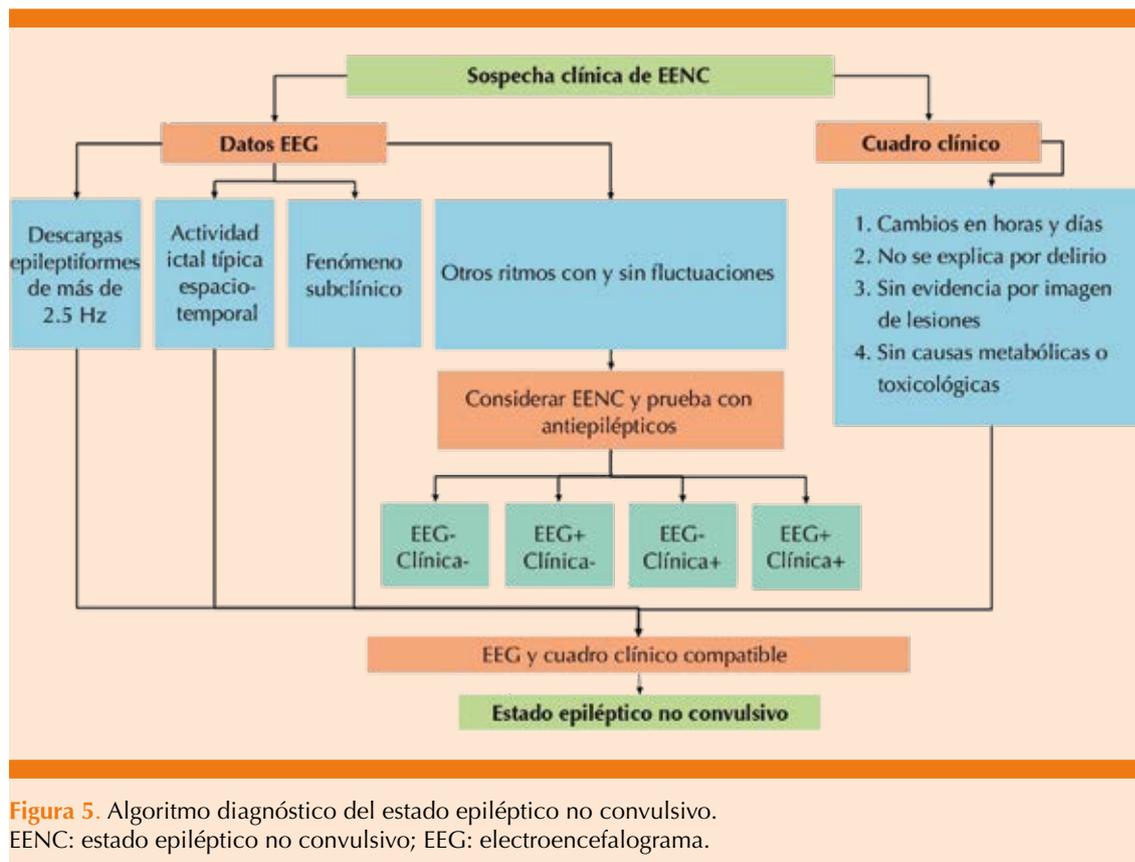
### Tratamiento

El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo no difiere del manejo del estado epiléptico convulsivo esquematizado en la **Figura 6**; el primer manejo es asegurar la vía aérea, control de la respiración, circulación, corrección de trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos e inicio de una benzodiazepina (lorazepam, midazolam o diazepam), seguido de un fármaco anticonvulsivo de primera línea. En caso de nula respuesta al tratamiento se agregará en segunda línea otro medicamento anticonvulsivo y se valorará respuesta al mismo; en caso de no contarla se intubará vía aérea y se iniciará la administración

de anestésicos endovenosos como midazolam o propofol a dosis de impregnación e infusión de mantenimiento. El coma barbitúrico se reserva a pacientes en quienes, a pesar de la primera y segunda líneas de tratamiento, es imposible retirar la sedación en las siguientes 24 horas por persistencia de crisis.<sup>18,24</sup>

El tratamiento al egreso se individualiza de acuerdo con el tipo de crisis, manifestación clínica y comorbilidades sistémicas y psiquiátricas. Sabemos que existen múltiples familias de anticonvulsivos, lo que proporciona una amplia gama de oportunidades. Deberá realizarse electroencefalograma de control a los dos meses de iniciado el tratamiento vía oral para evaluar la respuesta al mismo con ajuste de tratamiento en caso necesario.

Las comorbilidades psiquiátricas más asociadas con el estado epiléptico no convulsivo son el



trastorno bipolar, migraña, neuralgia del trigémino y tremor, por lo que es importante la administración de fármacos ideales para egreso que favorezcan el control de las crisis, desaparezcan el trastorno psiquiátrico y prevengan la aparición de un nuevo estado epiléptico no convulsivo.<sup>25</sup>

De los fármacos anticonvulsivos, con función de estabilizadores del estado de ánimo, está el ácido valproico, lamotrigina y carbamazepina, por lo que son excelentes opciones terapéuticas prescritas como sinergia con antipsicóticos atípicos con la finalidad de evitar el haloperidol y clorpromazina por los efectos anticolinérgicos y extrapiramidales que pueden causar en pacientes geriátricos. Los antipsicóticos atípicos que como efectos adversos repercuten disminuyendo la

actividad del electroencefalograma y la actividad epileptiforme interictal son la clozapina, olanzapina y la quetiapina, que proveen un plus al tratamiento con anticonvulsivos.<sup>26</sup>

### Pronóstico

El pronóstico de los pacientes en general es bueno; sin embargo, si no se establece el diagnóstico correcto y no se implementa un tratamiento oportuno se asocia resistencia en 31 a 43% de los casos; debido a que la evidencia actual reporta daño neuronal resistente a tratamiento, persistencia de exceso de proceso inflamatorio con insuficiencia mitocondrial y el inicio de expresión de genes que favorecen resistencia.<sup>9,27</sup> Por lo que el estado epiléptico no convulsivo subclínico o sutil se relaciona con peor pronós-

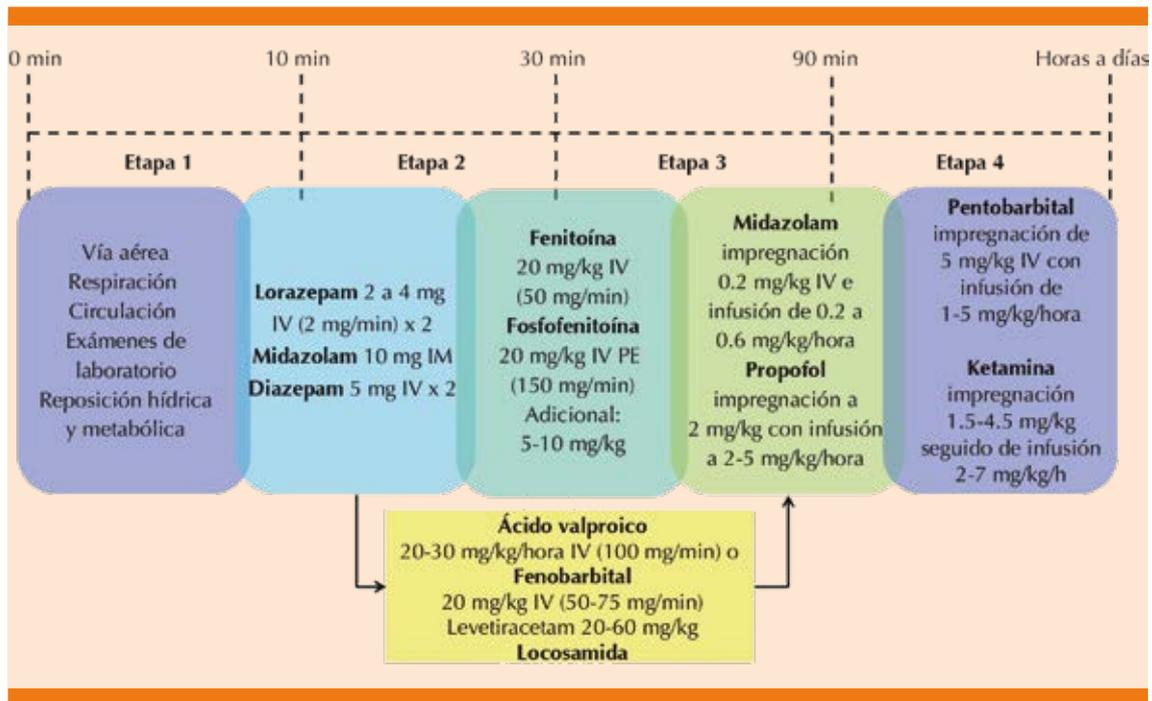


Figura 6. Tratamiento del paciente con estado epiléptico no convulsivo.

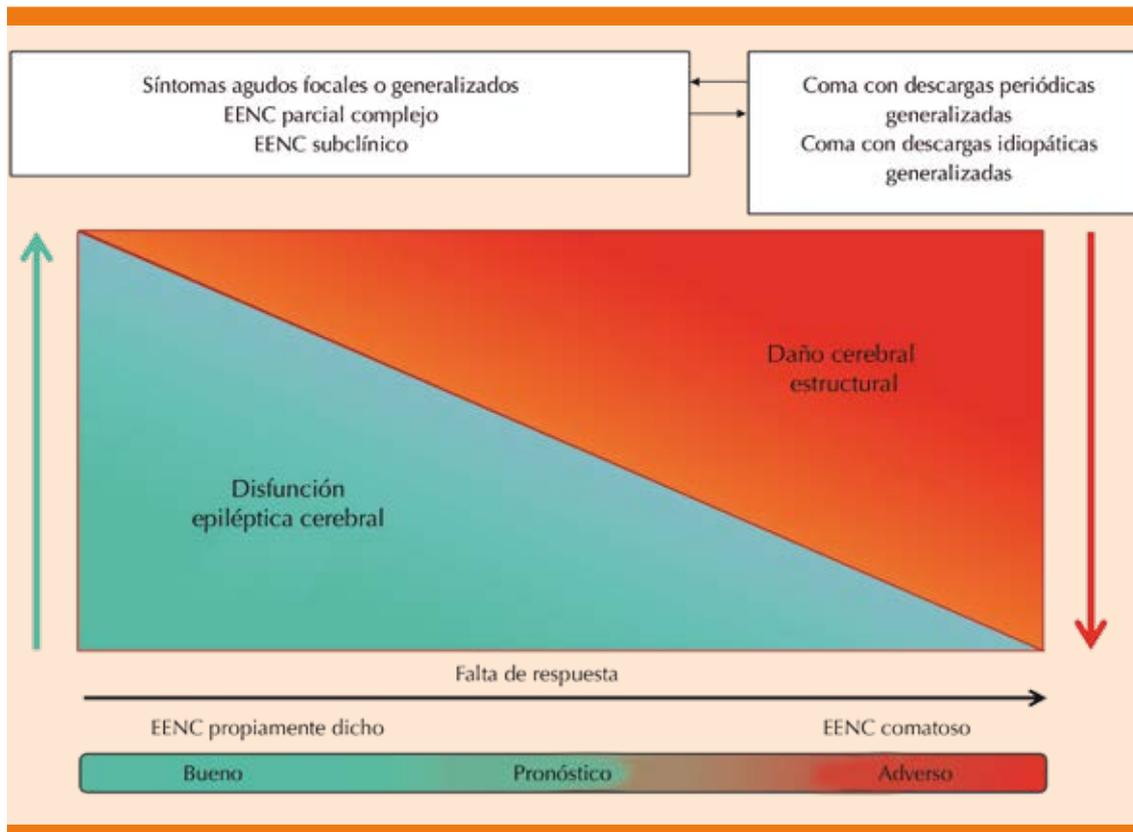
tico y alta mortalidad debido a la existencia de ondas generalizadas periódicas y lateralizadas sugentes de daño neuronal.<sup>3,21</sup>

Existe relación entre la disfunción epiléptica cerebral con el daño estructural, así como el pronóstico con la falta de respuesta al tratamiento de acuerdo con el estado de conciencia encontrado en los pacientes (Figura 7). El estado de coma con descargas periódicas generalizadas e idiopáticas generalizadas identificado por electroencefalograma implica un pronóstico adverso o sombrío con necesidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva.<sup>21</sup>

La mortalidad se incrementa con la edad principalmente en mayores de 65 años y con la administración de dos o más antiepilépticos hasta en 50%.<sup>6</sup>

El pronóstico de los pacientes con estado epiléptico puede evaluarse mediante dos escalas validadas: el EMSE (Índice de Mortalidad Basado en Epidemiología) y el STESS (Índice de Severidad del Estado Epiléptico), que incluyen variables como causa, comorbilidades, edad del paciente, duración del estado epiléptico no convulsivo, nivel de conciencia y antecedente de epilepsia, que implican riesgo de mortalidad intrahospitalaria con sensibilidad de 53 y 96% y especificidad de 92 y 53%, respectivamente.<sup>7</sup>

Por alto riesgo de resistencia a las líneas de tratamiento de la Figura 5 en ciertos pacientes, se ha necesitado la colocación de dispositivos estimuladores vagales y neuroestimuladores respondedores únicos aprobados en la actualidad por la Dirección de Alimentos y Fármacos de



**Figura 7.** Correlación clínica del estado epiléptico no convulsivo de acuerdo con la disfunción epiléptica cerebral y el daño cerebral estructural y su efecto en el pronóstico. EE: estado epiléptico; EP: estado parcial; EENC: estado epiléptico no convulsivo.

Estados Unidos. Otros tratamientos evaluados *in vivo* han sido la dieta cetogénica, la administración de ketamina, sulfato de magnesio, piridoxina, hipotermia y la cirugía con electrodos intracerebrales y corticales.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES

El estado epiléptico no convulsivo se considera un reto diagnóstico porque la falta de sospecha diagnóstica en adultos mayores se asocia con peor pronóstico. Alrededor de la mitad de los pacientes con estado epiléptico no convulsivo se encuentran confundidos a la evaluación inicial. El delirio es el primer

diagnóstico diferencial del estado epiléptico no convulsivo, por lo que la realización de una adecuada anamnesis y exploración física con identificación de factores de riesgo son la herramienta inicial para establecer el diagnóstico clínico. A su vez, no debemos olvidar la evaluación y tratamiento de las comorbilidades para otorgar el tratamiento anticonvulsivo ideal que mejore el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Trinka E, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-23.

2. Shah AM, et al. Review article: Convulsive and non-convulsive status epilepticus: An emergency medicine perspective. *EMA - Emerg Med Australas* 2009;21(5):352-66.
3. Ferguson M, et al. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care* 2013;18(2):216-27.
4. Eadie MJ. William Gowers' interpretation of epileptogenic mechanisms: 1880-1906. *Epilepsia* 2011;52(6):1045-51.
5. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000;1(5):301-14.
6. Cheng S. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly. *Epileptic Disord* 2014;16(4):385-94.
7. Pacha MS, et al. Role of EMSE and STESS scores in the outcome evaluation of status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2016;64:140-2.
8. Fisher RS, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-42.
9. Torres-Caño N, et al. Estado epiléptico no convulsivo. *Rev Neurol* 2006;11(3):153-60.
10. Sutter R, et al. Epidemiology, diagnosis, and management of nonconvulsive status epilepticus: Opening Pandora's box. *Neurol Clin Pract* 2012;2(4):275-86.
11. Rockwood K. Causes of delirium. *Psychiatry* 2008;7(1):39-41.
12. Husain AM. Clarity in EEG diagnosis of non-convulsive status epilepticus. *Lancet Neurol* 2016;15(10):1001-3.
13. Betjemann JP, et al. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14(6):1-10.
14. Laccheo I, et al. Non-convulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocrit Care* 2014;22(2):202-11.
15. Power KN, et al. Adult nonconvulsive status epilepticus in a clinical setting: Semiology, aetiology, treatment and outcome. *Seizure Eur J Epilepsy* 2015;24:102-6.
16. Alving J, Beniczky S. Epileptic prodromes: Are they non-convulsive status epilepticus? *Seizure* 2013;22(7):522-7.
17. Woodford HJ, et al. Non-convulsive status epilepticus: a practical approach to diagnosis in confused older people. *Postgrad Med J* 2015;91(0):1-7.
18. Meierkord H, et al. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007;6(4):329-39.
19. Dulac O, et al. Status epilepticus. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2015;21(5):1362-83.
20. Maganti RK, et al. EEG and epilepsy monitoring. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2013;19(3):598-622.
21. Trinka E, et al. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* 2015;49:203-22.
22. Eisele P, et al. Susceptibility-weighted MRI signs of compensatory mechanism in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2016;87(1):116-7.
23. Raoof R, et al. Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus. *Sci Rep* 2017;7(1):1-17.
24. Smith BJ. Treatment of status epilepticus. *Neurol Clin* 2001;19(2):347-69.
25. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure* 2017;49:79-82.
26. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016;12(2):1-11.
27. Sutter R, et al. Electroencephalographic criteria for non-convulsive status epilepticus: Synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia* 2012;53(3):1-51.
28. Crepeau AZ, et al. Management of adult onset seizures. *Mayo Clin Proc* 2017;92(2):306-18.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

# Thioctacid® 600 HR

Acido tióctico

Único tratamiento etiopatogénico  
de la PoliNeuropatía Diabética

Reduce  
significativamente  
la sintomatología:

- Dolor
- Ardor
- Adormecimiento
- Parestesia



## Dosis:

Inicial: 1,200 mg por 4 semanas

Mantenimiento: 600 mg por al menos 16 semanas

Restablece la función  
del nervio periférico

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

THIOCTACID® 600 HR

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Ácido Tióctico

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

### Tabletas

Cada TABLETA contiene:

Ácido Tióctico: 600 mg

Excipiente cbp 1 tableta

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

Thioctacid® 600 HR  
ANEXO B (C) (2)



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

### 15. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 30 tabletas.

### 16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

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

### 17. LEYENDAS DE PROTECCION

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

### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

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

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

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

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



## Regla de predicción PERC y dímero D ajustado por edad: dos nuevas estrategias en el diagnóstico de embolia pulmonar aguda

### PERC prediction rule and D-dimer adjusted for age: two new strategies in the diagnosis of acute pulmonary embolism.

Jorge A Salazar-Arenas,<sup>1</sup> Diana Agreda,<sup>1</sup> Jorge Pulido-Arenas,<sup>3</sup> Carlos Andrés Celis-Preciado<sup>2</sup>

#### Resumen

La embolia pulmonar es una enfermedad de alta incidencia a pesar del subdiagnóstico y acarrea alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Las herramientas preprueba actuales (clínica, escalas de probabilidad y dímero D) han permitido optimizar la precisión diagnóstica con miras a seleccionar al subgrupo de pacientes que obtendrán el mayor beneficio de la práctica de una angiotomografía para establecer el diagnóstico de embolia pulmonar. Este artículo revisa críticamente la evidencia publicada de la escala de predicción clínica PERC y el ajuste del dímero D por edad para el diagnóstico de embolia pulmonar aguda. Se hizo una revisión estructurada de la bibliografía médica en las bases de datos PubMed, TripDatabase y Epistemonikos. La búsqueda se limitó a metanálisis, estudios aleatorios, estudios de cohorte y guías de manejo, sin límites en idioma o fecha de publicación, utilizando los términos MESH *d-dimer*, *pulmonary embolism*, *diagnosis* y *Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria*. Se hizo la lectura del título y el resumen de 1512 referencias de las que se seleccionaron 50 que fueron representativas para el tema de esta revisión; después de una clasificación y extracción de los datos se procedió a la redacción del texto. La escala PERC y el dímero D ajustado por edad son estrategias recomendadas en el abordaje diagnóstico del paciente con embolia pulmonar.

**PALABRAS CLAVE:** Embolia pulmonar; dímero D.

#### Abstract

Pulmonary embolism is a high incidence disease despite underdiagnosis and carries a high risk of morbidity and mortality. The current pre-test tools (clinical, probability scales and D-dimer) have allowed to optimize the diagnostic accuracy, since it is problematic to select the subgroup of patients who will obtain a greater benefit from the practice of an angiotomography to establish the diagnosis of pulmonary embolism. This paper reviews critically the published evidence on the PERC scale and the adjusting of the D-dimer with age for the diagnosis of acute pulmonary embolism. As structured review of the medical literature on PubMed, Tripdatabase and Epistemonikos databases was made. Search was limited to meta-analysis, randomized studies, cohort studies, review articles and treatment guidelines without limits on language or date of publication, using MESH terms: *d-dimer*, *pulmonary embolism*, *diagnosis*. It was performed the reading of the title and abstract of 1512 references of which 50 were selected as representative for the subject of this review. We wrote the manuscript after classification and data extraction. The use of the PERC scale and age-adjusted D-dimer are recommended in the diagnostic approach of the patient with pulmonary embolism.

**KEYWORDS:** Pulmonary embolism; D-dimer.

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

<sup>2</sup> Internista y neumólogo.

<sup>3</sup> Internista. Profesor instructor. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

**Recibido:** 23 de noviembre 2017

**Aceptado:** 7 de mayo 2018

#### Correspondencia

Carlos Andrés Celis Preciado  
cachelis.neumo@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Salazar-Arenas JA, Agreda D, Pulido-Arenas J, Celis-Preciado CA. Regla de predicción PERC y dímero D ajustado por edad: dos nuevas estrategias en el diagnóstico de embolia pulmonar aguda. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):715-729. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1835>

## ANTECEDENTES

El tromboembolismo venoso, que incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, es responsable de la hospitalización de más de 250,000 personas cada año en Estados Unidos y representa alto riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> En Europa, es la tercera causa de enfermedad cardiovascular más frecuente con incidencia anual de 100-200 casos por 100,000 habitantes.<sup>2,3</sup> La incidencia puede estar subestimada teniendo en cuenta que hasta una tercera parte de los casos se detectan en autopsias.<sup>4</sup> En Colombia, dos estudios de Dennis y su grupo reportaron incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados de 7%<sup>5</sup> y mortalidad hospitalaria por embolia pulmonar de 14.8%.<sup>6</sup>

La poca especificidad de la manifestación clínica de la embolia pulmonar y la probabilidad de pasar por alto el diagnóstico de una enfermedad potencialmente fatal ha llevado a que ésta sea sospechada en pacientes con una amplia variedad de síntomas, como disnea, dolor torácico tipo pleurítico, síncope, hemoptisis o hipotensión arterial. Estos pacientes representan más de 10 millones de visitas a urgencias al año en Estados Unidos.<sup>7</sup>

Así, durante la última década, la estrategia para el diagnóstico de embolia pulmonar ha sido bien definida con el fin de excluir de forma segura el padecimiento; en primer lugar, incluye la evaluación de la probabilidad clínica de embolia pulmonar, usando una regla de predicción estructurada (Wells o Ginebra) o una estimación no estructurada (Gestalt);<sup>8</sup> en pacientes con probabilidad clínica baja-intermedia de embolia pulmonar, el dímero D (DD) positivo debe ser seguido por una imagen, por lo general una angiotomografía computada pulmonar (angio-TC) en ausencia de contraindicación. En los pacientes con probabilidad clínica alta debe

efectuarse la angio-TC sin necesidad de pruebas diagnósticas previas.<sup>9,10</sup>

De acuerdo con esta estrategia se dispone del dímero D, un producto de degradación de la fibrina reflejo de la respuesta de fase aguda a la lesión tisular secundaria a los fenómenos trombóticos y embólicos.<sup>7</sup> El dímero D puede medirse por ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o por pruebas de aglutinación en látex, actualmente las de elección son las primeras con técnicas cuantitativas,<sup>10</sup> con sensibilidad de 95% (IC95% 85-100%) y razón de verosimilitud (LR, del inglés *likelihood ratio*) negativa de 0.13 (0.03-0.58), pudiendo así excluir la embolia pulmonar con un resultado negativo en pacientes con probabilidad baja-intermedia.<sup>11-14</sup>

No obstante, el dímero D puede encontrarse elevado en múltiples situaciones fisiológicas, como embarazo, puerperio y en sujetos de raza negra; y patológicas, como en tabaquismo activo, traumatismos recientes, periodo posquirúrgico, trombosis arteriales (síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, isquemia intestinal), trombosis microvasculares (coagulación intravascular diseminada), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, disección aórtica, sepsis, neumonía adquirida en la comunidad, insuficiencia renal y neoplasias activas.<sup>7</sup> De tal forma que el dímero D no se relaciona exclusivamente con la existencia de coágulos, por lo que no es un marcador específico de embolia venosa.<sup>9</sup>

Debido a su baja especificidad (40-60%), el dímero D puede llevar a frecuentes falsos positivos y realización de angiotomografías innecesarias. La amplia disponibilidad de las pruebas de dímero D, combinada con el temor de no diagnosticar un caso de embolia pulmonar, han llevado a reducir el umbral para la sospecha de la enfermedad; de ahí la disminución de la prevalencia de embolia pulmonar confirmada



de 30% a menos de 10% en Estados Unidos.<sup>15</sup> Del mismo modo, en la última década se ha reportado incremento de incluso 10-15 veces en la utilización de la angio-TC para el diagnóstico de embolia pulmonar,<sup>16</sup> así como en la incidencia de embolia pulmonar diagnosticada;<sup>17</sup> sin embargo, esta mayor incidencia de embolia pulmonar no se ha acompañado de disminución en la tasa de fatalidad por embolia pulmonar,<sup>17,18</sup> es decir, el pronóstico de un paciente con embolia pulmonar ha mejorado, pero el número total de muertes por embolia pulmonar no ha cambiado. Es así que la embolia pulmonar tiende a ser “sobrediagnosticada” porque las embolias pulmonares pequeñas se diagnostican con mayor frecuencia, sin ningún beneficio claro en términos de desenlaces clínicos.<sup>17,19,20</sup>

Asimismo, el aumento en el número de angioTCs podría incrementar riesgos innecesarios, como la nefropatía y las reacciones alérgicas inducidas por el medio de contraste, los eventos adversos tras la administración de tratamiento anticoagulante o la aparición tardía de cáncer inducido por radiación.<sup>21-23</sup>

Es así que recientemente se han propuesto dos estrategias que podrían cambiar la práctica clínica usual al refinar el algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar. La primera de ellas, la regla de predicción clínica PERC (del inglés *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*), que permitiría descartar la enfermedad en pacientes con baja probabilidad de embolia pulmonar sin necesidad de solicitar el dímero D,<sup>24</sup> pudiendo así disminuir la estancia en urgencias y la realización de estudios radiográficos adicionales.

La otra, el ajuste del dímero D por edad,<sup>25</sup> teniendo en cuenta que varios reportes han señalado que la especificidad de la prueba disminuye cerca de 10% en los pacientes mayores de 80 años y que tan sólo en 10 a 15% de ellos se confirma la embolia pulmonar; de esta forma,

en pacientes mayores de 50 años con probabilidad baja-intermedia de embolia pulmonar, se incrementaría la especificidad de la prueba sin modificar la sensibilidad, aumentando el número de pacientes en quienes podría descartarse la embolia pulmonar sin necesidad de pruebas radiográficas adicionales.<sup>26-30</sup>

Esta revisión tiene como objetivo describir de forma crítica la evidencia acerca del uso de la regla PERC y el dímero D ajustado por edad en el algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar y las posibles áreas de investigación en nuestro medio.

### Obtención de datos

Se hizo una revisión sistemática de la bibliografía en las bases de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical>), TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com/>) y Epistemonikos (<http://www.epistemonikos.org/es/>), hasta enero 23 de 2017. Se limitó la búsqueda a metanálisis y estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos y guías de práctica clínica. No se consideró límite de idioma y se utilizaron los términos MESH *fibrin fragment D*, *pulmonary embolism* y *diagnosis*, así como el término *pulmonary embolism rule-out criteria* y el acrónimo *PERC*.

Se hizo la lectura inicial del título y resumen de 38 referencias de la escala PERC y 1474 acerca del dímero D ajustado por edad, de las que se seleccionaron 24 y 26, respectivamente, que fueron representativas para el tema.

## RESULTADOS

### Regla de predicción clínica PERC

#### Estudio de validación

En 2004, Kline y su grupo llevaron a cabo un estudio de cohorte en 3148 pacientes con sospecha de embolia pulmonar que consultaron a

los servicios de urgencias de 10 hospitales en Estados Unidos, con el fin de derivar y validar una regla de predicción clínica que permitiera descartar la enfermedad en sujetos con baja probabilidad clínica del diagnóstico, según las recomendaciones metodológicas vigentes.<sup>31</sup>

En el estudio de derivación se extrajeron de forma prospectiva 21 variables independientes previamente definidas y tomadas a la cabecera del paciente, con adecuada variabilidad interobservador; la prevalencia global de embolia pulmonar fue de 11% (IC95% 11-12%). Mediante el uso de técnicas de regresión logística con eliminación paso a paso hacia atrás, esas variables se redujeron finalmente a ocho (**Cuadro 1**), mismas que se incluyeron en una regla de predicción clínica negativa en bloque, es decir, la existencia de alguna de ellas.<sup>31</sup>

La fase de validación se llevó a cabo en dos grupos independientes de sujetos que consultaron a urgencias. Uno de bajo riesgo (1427 pacientes con sospecha de embolia pulmonar a quienes se les realizó dímero D), con el fin de evaluar la sensibilidad de la regla PERC y que mostró prevalencia de embolia pulmonar a 90 días de 8% (IC95% 8-9%); y otro de muy bajo riesgo (382 pacientes con disnea y en quienes no se sospechó embolia pulmonar), con el fin de evaluar la viabilidad de la regla, es decir, si era negativa en un porcentaje suficiente de pacientes para que fuera útil, con prevalencia de embolia pulmonar de 2% (IC95% 1-4%).<sup>31</sup>

**Cuadro 1.** Componentes de la escala PERC

Edad > 50 años
Frecuencia cardíaca > 100 lpm
SaO <sub>2</sub> < 95%
Hemoptisis
Inflamación unilateral de pierna
Antecedente de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar
Traumatismo o cirugía reciente
Administración de estrógenos exógenos

La regla PERC fue negativa en 25% de los sujetos de baja probabilidad y mostró sensibilidad de 96% (IC95% 90-99%), especificidad de 27% (IC95% 25-30%) y tasa de falsos negativos de 1.4% (IC95% 0.4-3.2%) en el grupo de bajo riesgo; esta última por debajo de 1.8%, umbral de la prueba por debajo del que no sería necesario solicitar dímero D, según se estableció para el estudio. En el grupo de muy bajo riesgo, la regla PERC fue negativa en 15% de los sujetos y las cifras fueron de 100% (IC95% 59-100%), 15% (IC95% 11-18%) y 0% (IC95% 0-6%), respectivamente.<sup>31</sup>

Desde el punto de vista metodológico, el estudio fue bien realizado y la tasa de eventos a tres meses en el grupo de bajo riesgo estuvo por debajo de 1.7% (IC95% 1-2.7%), la observada después de una angiograma pulmonar negativo, el patrón de referencia aceptado en el momento.

### Metanálisis

Posterior al estudio original, la regla PERC se evaluó en varios estudios,<sup>32-38</sup> cuyos hallazgos se resumieron en dos metanálisis, publicados por Singh y colaboradores, en 2012<sup>39</sup> y 2013.<sup>40</sup> La segunda publicación incluyó los datos de 14,844 pacientes (edad promedio 56 años y 63% mujeres) provenientes de 13 cohortes (3 retrospectivas, 10 prospectivas), con sensibilidad de 97% (IC95% 96-98%) y especificidad de 22% (IC95% 22-23%), con razón de probabilidad positiva de 1.22 (IC95% 1.16-1.29) y negativa de 0.17 (IC95% 0.13-0.23).<sup>2</sup> El porcentaje total de embolia pulmonar no identificada con la escala de PERC fue de 0.3% (48 pacientes de 14,844) cuando la escala se usó sola o junto con la escala de Ginebra y disminuyó a 0.2% (44 de 14844) cuando se usó en combinación con la Gestalt. Los resultados no mostraron variación de acuerdo con la prevalencia de la embolia pulmonar (mayor o menor a 10%).<sup>8</sup>



### Estudios adicionales

Posterior al metanálisis, ocho estudios evaluaron el uso de la escala PERC en pacientes con embolia pulmonar de baja probabilidad (**Cuadro 2**) y mostraron su utilidad para descartar embolia pulmonar sin necesidad del uso de dímero D, evitando así la realización de estudios radiográficos innecesarios.<sup>41-48</sup>

Asimismo, Mongan y colaboradores reportaron el uso de la escala PERC en pacientes jóvenes (18-35 años) con embolia pulmonar, modificando el criterio de edad a mayor de 35 años, con resultados similares a los observados con la escala original<sup>49</sup> y Richardson y su grupo señalan que la escala PERC se identificó como la más útil de otras 14 escalas en una encuesta realizada en urgenciólogos de Estados Unidos.<sup>50</sup>

Asimismo, Hugli y colaboradores señalaron que la escala PERC podría no excluir de forma segura la embolia pulmonar, al menos en una población con relativamente alta probabilidad (22%), tras analizar de forma retrospectiva los datos de 1675 pacientes y encontrar frecuencia de 6% en sujetos con PERC negativa.<sup>51</sup> De tal forma que se ha recalcado la necesidad de su uso sólo tras la aplicación de la escala Wells o la de Ginebra para clasificar la probabilidad previa.<sup>52,53</sup> En la actualidad, y al tener en cuenta que ningún estudio de asignación aleatoria ha evaluado la escala PERC, se está llevando a cabo el estudio PROPER, un trabajo prospectivo realizado en 15 centros en Francia, que usa la escala en pacientes con probabilidad baja de embolia pulmonar determinada por Gestalt; el desenlace primario es el porcentaje de falla terapéutica, definido como la existencia de embolia pulmonar a los tres meses de seguimiento.<sup>54</sup>

**Cuadro 2.** Características y resultados de los estudios que evaluaron la escala PERC

Autor/año	Tipo de estudio	Núm. de pacientes	Edad promedio (años)	Prevalencia de embolia pulmonar con PERC negativo (%)	Resultados
Huckins y col. <sup>41</sup> 2012	Retrospectivo	1136	51.3	0	VPN negativo de PERC 100%. Reducción de 9.9% de angio-TC innecesarias
Crichlow y col. <sup>42</sup> 2012	Prospectivo	152	46.3	0	Sensibilidad 100%, especificidad 10%, VPN 100%. Reducción de 9% de angio-TC innecesarias
Aydoğdu y col. <sup>43</sup> 2014	Retrospectivo	108	64	1.8	Sensibilidad 98%, especificidad 7%, VPP 50%, VPN 80%
Bokobza y col. <sup>44</sup> 2014	Retrospectivo	1070	35	0.	15% de estudios innecesarios en pacientes con PERC negativo
Bozarth y col. <sup>45</sup> 2015	Retrospectivo	719	47	1.2	Sensibilidad 96.9%, especificidad 11.9%, VPN 98.8%. Reducción de 11.5% de angio-TC innecesarias
Stojanovska y col. <sup>46</sup> 2015	Prospectivo	602	53	1.9	Reducción de 17.6% de angio-TC innecesarias
Theunissen y col. <sup>47</sup> 2016	Retrospectivo	377	58	0.5	Sensibilidad 89%, especificidad 21%, LR 0.52, VPN 97%
Crane y col. <sup>48</sup> 2016	Retrospectivo	940	51.4	8	Sensibilidad 91.4%, VPN 99.1%

Angio-TC: angiotomografía computada pulmonar; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; LR: razón de verosimilitud.

## Dímero D ajustado por edad

### *Estudios de validación*

En 2010, Douma y su grupo reportaron un nuevo punto de corte del dímero D, ajustándolo según la edad del paciente con la fórmula [edad (años) x 10 µg/L], para uso en pacientes mayores de 50 años con sospecha de embolia pulmonar.<sup>55</sup>

Para la derivación, utilizaron una cohorte retrospectiva multicéntrica de 1721 pacientes con sospecha de embolia pulmonar y para la validación, dos cohortes (de 3306 y 1812 pacientes). Para descartar o comprobar embolia pulmonar usaron: reglas de predicción clínica (Wells y Ginebra), medición de las concentraciones de dímero D e imágenes (angio-TC, doppler venoso de miembros inferiores, gammagrafía de ventilación-perfusión o los tres) y todos los pacientes se siguieron a tres meses.<sup>55</sup>

En los casos de probabilidad baja de embolia pulmonar según la regla de predicción clínica aplicada, se cuantificó el dímero D; este grupo de pacientes se dividió en subgrupos según sus décadas de vida; se construyeron curvas ROC para las concentraciones de dímero D de cada subgrupo, se hizo análisis de regresión lineal para obtener el factor de multiplicación y establecer el nuevo punto de corte según la edad. Se encontró que las concentraciones de dímero D se incrementaban en 11.2 µg/L por cada año y que el ajuste del punto de corte debía hacerse en los mayores de 50 años.<sup>55</sup>

La utilidad clínica del nuevo punto de corte aumentó significativamente con la edad: la proporción de pacientes en que se descartó embolia pulmonar con el nuevo punto de corte ajustado por edad fue un tercio mayor en los pacientes con edad > 50 años y casi dos veces mayor en los sujetos con edad > 70 años.<sup>55</sup> La mejoría en la utilidad clínica del punto de corte

ajustado por edad no se observó a expensas de la seguridad, sin haber diferencias en las tasas de falsos negativos (**Cuadro 3**).<sup>55</sup>

Las limitaciones del estudio fueron el análisis retrospectivo de los datos y su falta de poder para precisar diferencias entre las dos técnicas utilizadas para la cuantificación del dímero D.

### *Metanálisis*

Tras el reporte de Douma y colaboradores, cinco publicaciones reportaron la utilidad del dímero D ajustado por edad en el diagnóstico de tromboembolismo venoso.<sup>55-59</sup> En 2013, Schouten y su grupo incluyeron estos datos en una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 22,608 pacientes.<sup>60</sup>

Se seleccionaron estudios que incluyeron pacientes con sospecha diagnóstica de tromboembolismo venoso, con probabilidad baja o media (usando los puntajes de Ginebra o Wells) en quienes se midió el dímero D y se hicieron pruebas de referencia para descartar el diagnóstico de tromboembolismo venoso y en el que los pacientes se hubieran seguido por al menos tres meses.<sup>60</sup>

Los datos mostraron disminución de la especificidad del punto de corte convencional del dímero D a medida que aumentaba la edad (15% en > 80 años), mientras que el punto de corte ajustado por edad mostró mayor especificidad en todas las categorías de edad, duplicándose en mayores de 80 años (alcanzó especificidad de 35%). La sensibilidad del punto de corte ajustado por edad fue menor que el punto de corte tradicional, sin ser estadísticamente significativa, y manteniéndose por encima de 97% en todas las edades.<sup>60</sup>

No se observó efecto en los resultados al ajustar por covariables como edad, prevalencia de o si

**Cuadro 3.** Resultados de los estudios de validación del dímero D ajustado por edad

	Derivación	Validación 1	Validación 2
Número de pacientes	1331	2158	1643
<b>Punto de corte tradicional</b>			
Pacientes por debajo	36 (33-39)	46 (44-48)	34 (32-37)
Falsos negativos	0 (0-0.8)	0.2 (0.1-0.7)	0 (0-0.7)
<b>Punto de corte ajustado por edad</b>			
Pacientes por debajo	42 (39-45)	51 (49-53)	40 (38-43)
Falsos negativos	0.2 (0-1)	0.6 (0.3-1.3)	0.3 (0.1-1.1)
<b>Incremento de pacientes (%)</b>			
Absoluto	6.3	5.1	620
Relativo	17	11	1100

los pacientes tenían sospecha inicial de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar; sin embargo, sí hubo diferencia entre las distintas técnicas de medición del dímero D, la técnica de ELISA fue favorecida sobre la prueba cuantitativa de látex.<sup>60</sup>

Al realizar un análisis basado en cohortes hipotéticas de 1000 pacientes para cada grupo etario, se concluyó que con el punto de corte tradicional se descartarían correctamente 124 casos por cada 1000 pacientes que no tuvieran alto riesgo en los mayores de 80 años, mientras que con el nuevo punto de corte se descartarían 303 por cada 1000.<sup>60</sup>

La ventaja de utilizar un punto de corte ajustado por edad sería la capacidad de excluir embolia pulmonar en mayor número de pacientes (1 de cada 3 en los mayores de 80 años), sin aumento de los casos de embolia pulmonar pasados por alto. De hecho, el número de estos casos en la población de mayor edad utilizando el punto de corte ajustado por edad (aproximadamente de 1-4 por cada 1000 pacientes) fue comparable a la tasa de falsos negativos en las personas menores de 50 años (3 por 1000).<sup>60</sup>

Las limitaciones del estudio fueron: la selección de reportes de sólo tres grupos de investigación,

la imposibilidad de analizar otros puntos de corte del dímero D ajustado por edad propuestos y que el seguimiento a tres meses fue sólo clínico en 12 cohortes, sin practicar ningún estudio de imagen para confirmar la ausencia de embolia pulmonar. Como resultado, la exactitud diagnóstica del uso del punto de corte ajustado por edad podría haberse sobreestimado de forma no significativa.

#### Estudio ADJUST-PE

En 2014, Righini y su grupo publicaron el estudio ADJUST-PE (del inglés *Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism Study*), que determinó la tasa de fallas del dímero D ajustado por edad (falla definida como evento embólico o muerte en los siguientes tres meses), éste fue el primer estudio prospectivo en el que los pacientes con sospecha de embolia pulmonar eran tratados sin anticoagulantes basándose en el dímero D ajustado por edad.<sup>61</sup>

El estudio incluyó 3324 pacientes que acudieron al servicio de urgencias con sospecha de embolia pulmonar. Si tenían probabilidad de embolia pulmonar baja-intermedia (según la escala de Ginebra simplificada) o no probable (según escala de Wells), se medían las concentraciones de dímero D usando el punto de corte ajustado por

edad en mayores de 50 años. A los pacientes con dímero D mayor al punto de corte ajustado se les realizó angio-TC, mientras que los pacientes con dímero D < 500 µg/L o en zona gris (dímero D entre 500 µg/L y el punto de corte ajustado por edad) no se trataron y se observaron.<sup>61</sup>

La tasa de falla fue de 1 por cada 810 pacientes (0.1%; IC95% 0%-0.7%) para concentraciones de dímero D < 500 µg/L y de 1 por cada 331 pacientes (0.3%; IC95% 0.1-1.7%) para concentraciones de dímero D en zona gris, comparadas con una tasa de falla de la angiotomografía de 0.5%.

Los más beneficiados con la aplicación del nuevo punto de corte fueron los mayores de 75 años, en quienes se documentó incremento de 6.4 a 29.7% de casos en que se obvió la angio-TC y la anticoagulación, es decir, se descartó correctamente un caso embolia pulmonar por cada 3.4 pacientes de este grupo, sin poner en riesgo su seguridad (**Cuadro 4**).<sup>61</sup>

Las limitaciones del estudio incluyen: prevalencia de embolia pulmonar superior a la de estudios previos en Estados Unidos, el uso de dos reglas de predicción diferentes para la determinación de probabilidad clínica de embolia pulmonar y el uso de seis técnicas de laboratorio distintas para la medición del dímero D (**Cuadro 4**), aunque todas fueron de alta sensibilidad y han demostrado ser equivalentes.<sup>61</sup>

#### *Estudios adicionales*

Tras la publicación del estudio ASDJUST-PE, 15 estudios reportaron el uso del dímero D ajustado por edad con diversas técnicas y poblaciones, concluyendo su beneficio en cuanto a la reducción de la realización de estudios escanográficos adicionales, sin incremento en la tasa de falsos negativos (Cuadro 5).<sup>62-74</sup> Asimismo, un metanálisis reciente de seis estudios con 7268 pacientes

con sospecha de embolia pulmonar demostró que el uso de la escala Wells simplificada junto con el dímero D ajustado por edad muestra desempeño similar al reportado con la escala original, por lo que puede usarse en la práctica clínica.<sup>75</sup>

No obstante esta evidencia, dos trabajos recientes cuestionaron la utilidad del dímero D ajustado por edad en la exclusión de embolia pulmonar;<sup>76,77</sup> el primero fue un análisis retrospectivo de los datos de dos estudios diagnósticos con 1649 pacientes, que no encontró diferencia en relación con el uso del dímero D sin ajustar, pero sin reporte de falsos negativos.<sup>76</sup> El otro fue un reporte de caso en un paciente de 75 años de edad con sospecha de embolia pulmonar con Wells de baja probabilidad y con resultado de dímero D de 600, en quien posteriormente se documentó la enfermedad,<sup>77</sup> probablemente relacionado con la tasa de falsos negativos reportada para el dímero D ajustado por edad de 0.3% (IC95% 0.1-1.7%), similar a la observada con el dímero D sin ajustar.

Asimismo, un reporte de opinión reciente señala la necesidad de conocer el tipo de unidades del dímero D, equivalentes de fibrinógeno o unidades de dímero D para la recomendación de su uso ajustado por edad, teniendo en cuenta que los resultados podrían variar, por lo que al usarlo en la práctica clínica sólo deberían usarse las pruebas evaluadas en los estudios clínicos con las recomendaciones de las guías del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) de Estados Unidos.<sup>78</sup>

#### **PERC y dímero D ajustado por edad en las guías de práctica clínica de embolia pulmonar**

El uso del dímero D ajustado por edad se recomienda en las dos guías más recientes de embolia pulmonar<sup>79,80</sup> y en un documento de la utilidad del dímero D del Grupo de Estudio



Cuadro 4. Resultados del estudio de manejo ADJUST-PE

	Técnica usada						Total	
	VIDAS	Innovance	STA-Llatest	HS-500	Tina-quant 2ª generación	Cobas h 232		
Probabilidad preprueba baja o intermedia	1345	838	389	185	128	13	2898	
Dímero D < 500 µg/L	423	202	132	32	26	2	817	
Riesgo de TEP/TVP a 3 meses	Núm. de eventos/total pacientes	0/417	1/202	0/132	0/31	0/26	0/2	1/8
	% (IC 95%)	0 (0-0.9)	0.5 (0.1-2.8)	0 (0-2.8)	0 (0-11)	0 (0-12.9)	0 (0-65.8)	0.1 (0-0.7)
Dímero D en zona gris		130	103	49	23	32	0	337
Riesgo de TEP/TVP a 3 meses	Núm. de eventos/total pacientes	0/127	1/103	0/47	0/23	0/31	-	1/331
	% (IC 95%)	0 (0-2.9)	1 (0.2-5.3)	0 (0-7.6)	0 (0-14.3)	0 (0-11)	-	0.3 (0.1-1.7)

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

de Biomarcadores de la Asociación de Cuidado Cardiovascular Agudo (ACA, del inglés *Acute Cardiovascular Care Association*).<sup>81</sup>

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología, publicada a finales de 2014, incluye como novedad la recomendación de considerar el uso del dímero D ajustado por edad de acuerdo con la fórmula propuesta [edad (años) x 10 µg/L] en pacientes mayores de 50 años en lugar del clásico punto de corte de 500 µg/L.<sup>79</sup>

Asimismo, el Comité de Guías Clínicas del Colegio Americano de Médicos (ACP, del inglés *American College of Physicians*) en sus recomendaciones de buena práctica para la evaluación de pacientes con sospecha de embolia pulmonar, publicadas en septiembre de 2015, señala que el clínico debe usar el dímero D ajustado por edad en pacientes con probabilidad intermedia, así como en los pacientes con probabilidad baja y puntaje PERC positivo, como herramienta para evitar el sobreuso de imágenes diagnósticas.<sup>80</sup> Este documento también recomienda en pacien-

tes con baja probabilidad clínica de embolia pulmonar el uso de la escala PERC en lugar de usar el dímero D; en caso de encontrar las ocho preguntas negativas, el riesgo de padecer la enfermedad es igual o menor al reportado por dímero D negativo, por lo que podría descartarse la enfermedad (**Figura 1**).<sup>80</sup>

Por último, en el documento de revisión de la ACCA se destaca como concepto clínico crítico que el dímero D ajustado por edad en mayores de 50 años mejora su capacidad diagnóstica, por lo que debería usarse.<sup>81</sup>

## CONCLUSIONES

El uso de la escala PERC y el dímero D ajustado por edad son dos nuevas estrategias recomendadas en el abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de embolia pulmonar. El uso de la escala PERC está indicado en pacientes con probabilidad clínica baja y al obtener puntaje de 0 permitiría descartar la enfermedad sin estudios adicionales. Asimismo, el ajuste del

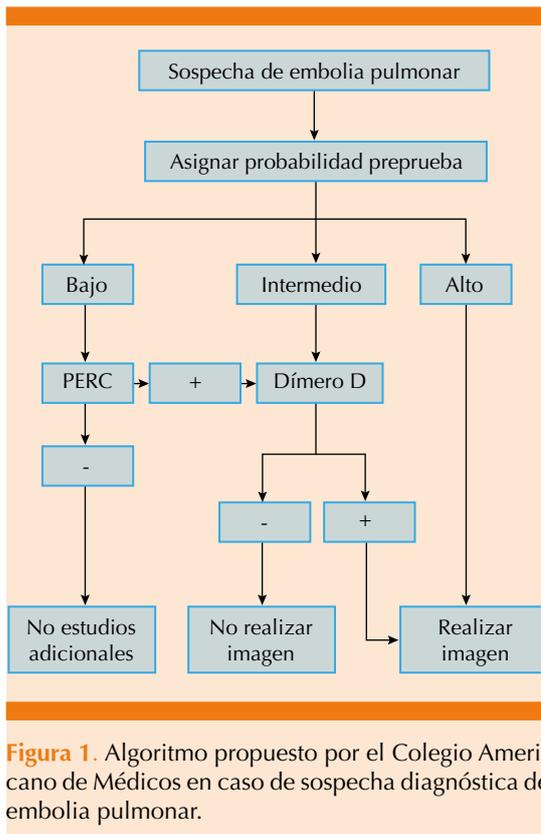
**Cuadro 5.** Nuevos estudios que han evaluado la utilidad clínica del dímero D ajustado por edad en el diagnóstico de embolia pulmonar (Continúa en la siguiente página)

Autor (año)	Tipo de estudio/país	Número de pacientes	Edad promedio (años)	Prevalencia de embolia pulmonar (%)	Prueba de dímero D	Resultados
Polo Friz y col. (2014)	Cohorte retrospectiva/Italia	481	73 ± 16	22.5	Innovance D-Dimer (Siemens Marburg Alemania)	En pacientes mayores de 80 años el dímero D ajustado por edad y un punto de corte de 1000 µg aumentaron la especificidad de la prueba manteniendo el valor predictivo de 100%
Mullier y col. (2014)	Cohorte retrospectiva/ Bélgica	473	61 ± 18	4.9	STA-Liatest DD (Diagnostica Stago Asnières sur seine, Francia) / AxSYM D-Dimer (Abbot Wiesbaden Alemania) / Vidas D-Dimer (BioMerieux) / Innovance D-Dimer (Siemens Marburg, Alemania) y Hemosuili D-Dimer HS (Instrumentation Laboratory, Bedford Masachusetts Estados Unidos)	Cuando se usó un punto de corte de 500 µg/mL las pruebas fueron diferentes en su capacidad para excluir embolismo venoso. El uso de un punto de corte ajustado por edad redujo esas diferencias y fue más costo-efectivo
Wooller y col. (2014)	Cohorte retrospectiva/Estados Unidos	923	67 ± 12	NA	STA Liatest D-dimer (Diagnostica Stago Parsippany, NJ, Estados Unidos)	Se realizó angio-TAC en todos los pacientes y el desenlace fue embolia pulmonar a 90 días. En los pacientes con puntuación de Ginebra ≤ 10 y dímero D convencional negativo la tasa de falsos negativos fue de 0% (IC95% 0-2.8%) y con dímero D ajustado por edad fue de 1.5% (IC95% 0.4-3.7%); se documentó reducción de 18.3% (IC95% 16-21%) en la proporción de pacientes que requerirían angio-TAC
Gupta y col. (2014)	Cohorte retrospectiva/Estados Unidos	3063	53	9.3%	STA Liatest D-dimer (Diagnostica Stago Parsippany, NJ, Estados Unidos)	Se compararon dos estrategias de dímero D ajustado por edad, la fórmula validada y la misma pero usando cortes por décadas (600 ng/mL de corte para 61 a 70 años; 700 ng/mL para 71 años, etc.) con el punto tradicional, sin afectar significativamente la sensibilidad. Con la fórmula validada y la de punto de corte por décadas se habría evitado la realización de angio-TAC en 18.2 y 19.6% de los pacientes mayores de 50 años, respectivamente



Cuadro 5. Nuevos estudios que han evaluado la utilidad clínica del dímero D ajustado por edad en el diagnóstico de embolia pulmonar (Continuación)

Autor (año)	Tipo de estudio/país	Número de pacientes	Edad promedio (años)	Prevalencia de embolia pulmonar (%)	Prueba de dímero D	Resultados
Sharp y col. (2015)	Cohorte retrospectiva/Estados Unidos	3 1094	65 ± 10	0.6	ND	El dímero D ajustado por edad fue más específico (64 vs 54%), pero menos sensible (93 vs 98%) que el punto de corte tradicional y resultó en cerca de 20% menos falsos positivos que requeriría imágenes. En esta cohorte su uso perdería o retrasaría el diagnóstico de 26 casos de embolia pulmonar (ninguno fatal), pero evitaría 322 casos de nefropatía inducida por contraste, 29 casos de insuficiencia renal severa y 19 muertes relacionadas con nefropatía por contraste
Flores y col. (2015)	Análisis <i>post hoc</i> de cohorte	362	60 ± 19	27	VIDAS (bioMérieux Marcy l'Etoile, Francia)	Para el dímero ajustado por edad y el dímero D con el punto de corte tradicional la sensibilidad fue de 100%; la utilidad clínica (tasa de verdaderos negativos) fue mayor con el primero (37 vs 28%, respectivamente). La tasa de falsos negativos con el dímero D ajustado por edad fue de 0% (IC95% 0-1.1%)
Altman y col. (2015)	Cohorte retrospectiva/Alemania	530	64 ± 16	26	STA LIATEST D-Di (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania)	El uso de un dímero D ajustado por edad mostró una prueba negativa en 17 de 530 pacientes adicionales (3.2%). La proporción fue de 4.1% en mayores de 50 años. Ninguno de éstos fue diagnosticado con embolia pulmonar en angiografía TAC, siendo la tasa de falsos negativos de 0%. El efecto se observó en pacientes ambulatorios (3.7%) y en hospitalizados (2.0%); $p > 0.05$
Han y col. (2015)	Cohorte prospectiva/China	594	57	32.8 (EV)	STA Liatest D-dimer (diagnostica Stago, Patisippany, NJ, Estados Unidos)	El aumento absoluto en la proporción de pacientes con un dímero D por debajo del valor de corte ajustado por edad en comparación con corte convencional fue de 5.9% (IC95% 3.8- 8.7%) sin casos de falsos negativos adicionales



**Figura 1.** Algoritmo propuesto por el Colegio Americano de Médicos en caso de sospecha diagnóstica de embolia pulmonar.

dímero D por edad se recomienda en sujetos mayores de 50 años con probabilidad clínica intermedia o en casos de probabilidad baja y PERC positivo.

La evidencia acerca de la utilidad de estas estrategias proviene de estudios prospectivos, metanálisis de buena calidad y, en el caso del dímero D ajustado, de un estudio de manejo, y ha sido incorporada por las guías más recientes de embolia pulmonar; en el caso de la escala PERC, en la actualidad se lleva a cabo un estudio aleatorio de validación.<sup>45,46</sup>

En nuestro medio, sería deseable la evaluación en la práctica diaria de la utilidad de la escala PERC y el dímero D ajustado por edad, así como de sus beneficios económicos.

**Fuentes de financiación**

Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

**REFERENCIAS**

- Lloyd-Jones D, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-372.
- Cohen AT, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764.
- Pineda LA, et al. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:791-5.
- Dennis R y col. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia, diferencias entre ciudades y especialidades. *Acta Méd Col* 1996;21:55-63.
- Dennis RJ, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar. Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Méd Col* 2008;33:111-16.
- Raskob GE, et al. Chapter 134. Venous thrombosis. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*, 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.
- Ghali WA, et al. New methods for estimating pretest probability in the diagnosis of pulmonary embolism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001;7(5).
- Lucassen W, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
- Stein PD, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
- Wells PS, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- Perrier A, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-299.
- van Belle A, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical



- probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
14. Douma RA, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-718.
  15. Le Gal G, et al. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost JTH* 2004;2:1244-6.
  16. Wiener RS, et al. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 2013;347:f3368-8.
  17. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
  18. Schissler AJ, et al. CT pulmonary angiography: increasingly diagnosing less severe pulmonary emboli. *PLoS One* 2013;8:e65669.
  19. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:271-7.
  20. Jha S. The road to overdiagnosis: the case of subsegmental pulmonary embolism. *Acad Radiol* 2015;22:985-7.
  21. Wilke T, et al. [Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:e166-74.
  22. Rose TA Jr, et al. Intravenous imaging contrast media complications: The basics that every clinician needs to know. *Am J Med* 2015;128:943-9.
  23. Einstein AJ, et al. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA J Am Med Assoc* 2007;298:317-23.
  24. JRehnberg JV, et al. Towards evidence-based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3: Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) for excluding pulmonary embolism. *Emerg Med J* 2014;31:81-2.
  25. Lang E. In suspected PE, an age-adjusted D-dimer cut-point improved ability to exclude PE. *Ann Intern Med* 2014;161:JC13.
  26. Righini M, et al. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost* 2001;85:744.
  27. Perrier A, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:492-6.
  28. Tardy B, et al. Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998;79:38-41.
  29. Masotti L, et al. Plasma D-dimer levels in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2000;98:577-9.
  30. Righini M, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-361.
  31. Kline JA, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1247-55.
  32. Hogg K, et al. Application of pulmonary embolism rule-out criteria to the UK Manchester Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (MIOPED) study cohort. *J Thromb Haemost* 2005;3:592-3.
  33. Wolf SJ, et al. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008;26:181-5.
  34. Kline JA, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772-80.
  35. Carpenter CR, et al; Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Differentiating low-risk and no-risk PE patients: the PERC score. *J Emerg Med* 2009;36:317-22.
  36. Kline JA, et al. Prospective evaluation of real-time use of the pulmonary embolism rule-out criteria in an academic emergency department. *Acad Emerg Med* 2010;17:1016-9.
  37. Dachs RJ, et al. The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria rule in a community hospital ED: a retrospective study of its potential utility. *Am J Emerg Med* 2011;29:1023-7.
  38. Penalzo A, et al. Performance of the Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (the PERC rule) combined with low clinical probability in high prevalence population. *Thromb Res* 2012;129:e189-93.
  39. Singh B, et al. Diagnostic accuracy of pulmonary embolism rule-out criteria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012;59:517-20.e1-4.
  40. Singh B, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism--revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013;30:701-6.
  41. Huckins DS, et al. Utilization and yield of chest computed tomographic angiography associated with low positive D-dimer levels. *J Emerg Med* 2012;43:211-20.
  42. Crichlow A, et al. Overuse of computed tomography pulmonary angiography in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2012;19:1219-26.
  43. Aydoğdu M, et al. Wells score and Pulmonary Embolism Rule Out Criteria in preventing over investigation of pulmonary embolism in emergency departments. *Tuberks Toraks* 2014;62:12-21.
  44. Bokobza J, et al. Pulmonary Embolism Rule-out Criteria vs D-dimer testing in low-risk patients for pulmonary embolism: a retrospective study. *Am J Emerg Med* 2014;32:609-13.

45. Bozarth AL, et al. Evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria in a retrospective cohort at an urban academic hospital. *Am J Emerg Med* 2015;33:483-7.
46. Stojanovska J, et al. CT Pulmonary angiography: using decision rules in the emergency department. *J Am Coll Radiol* 2015;12:1023-9.
47. Theunissen J, et al. A retrospective analysis of the combined use of PERC rule and Wells score to exclude pulmonary embolism in the Emergency Department. *Emerg Med J* 2016;33:696-701.
48. Crane S, et al. Retrospective validation of the pulmonary embolism rule-out criteria rule in 'PE unlikely' patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2016 Dec 19. [Epub ahead of print].
49. Mongan J, et al. Age and sex-dependent trends in pulmonary embolism testing and derivation of a clinical decision rule for young patients. *Emerg Med J* 2015;32:840-5.
50. Richardson S, et al. Healthcare provider perceptions of clinical prediction rules. *BMJ Open* 2015;5:e008461.
51. Hugli O, et al. The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule does not safely exclude pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:300-4.
52. Schwartz DT. Problems with PERC. *Ann Emerg Med* 2010;56:584-7.
53. Bossart PJ. Misuse of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Ann Emerg Med* 2012;60:820.
54. Freund Y, et al. PERC rule to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in emergency low-risk patients: study protocol for the PROPER randomized controlled study. *Trials* 2015;16:537.
55. Douma RA, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
56. Douma RA, et al. Age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* 2012;97:1507-13.
57. Penalzoza A, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.
58. Van Es J, et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. *Thromb Haemost* 2012;107:167-71.
59. Schouten HJ, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ* 2012;344: e2985.
60. Schouten HJ, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
61. Righini M, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
62. Polo Friz H, et al. A higher d-dimer threshold safely rules-out pulmonary embolism in very elderly emergency department patients. *Thromb Res* 2014;133:380-3.
63. Mullier F, et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:309-15.
64. Woller SC, et al. Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted D-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism. *Chest* 2014;146:1444-51.
65. Gupta A, et al. Assessing 2 D-dimer age-adjustment strategies to optimize computed tomographic use in ED evaluation of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2014;32:1499-502.
66. Sharp AL, et al. An age-adjusted D-dimer threshold for emergency department patients with suspected pulmonary embolus: accuracy and clinical implications. *Ann Emerg Med* 2015 Aug 27. pii: S0196-0644(15)00616-2.
67. Flores J, et al. Clinical usefulness and safety of an age-adjusted D-dimer cutoff levels to exclude pulmonary embolism: a retrospective analysis. *Intern Emerg Med* 2015 [Epub ahead of print].
68. Altmann MM, et al. Age-dependent D-dimer cut-off to avoid unnecessary CT-exams for ruling-out pulmonary embolism. *Rofo* 2015;187:795-800.
69. Han C, et al. The performance of age-adjusted D-dimer cut-off in Chinese outpatients with suspected venous thromboembolism. *Thromb Res* 2015;136:739-43.
70. Pickering L, et al. Use of the age-adjusted D-dimer as a screening tool for pulmonary thromboembolic disease in an older inpatient population. *Clin Med (Lond)* 2016;16 Suppl 3:s7.
71. Fuchs E, et al. Age-adjusted cutoff D-dimer level to rule out acute pulmonary embolism: A validation cohort study. *Am J Med* 2016;129:872-8.
72. Polo Friz H, et al. Prognostic value of D-dimer in elderly patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:386-92.
73. Nobes J, et al. Age-adjusted D-dimer excludes pulmonary embolism and reduces unnecessary radiation exposure in older adults: retrospective study. *Postgrad Med J* 2016 Dec 9. [Epub ahead of print].
74. Jaconelli T, et al. Can an age-adjusted D-dimer level be adopted in managing venous thromboembolism in the emergency department? A retrospective cohort study. *Eur J Emerg Med* 2017 Jan 10. [Epub ahead of print].
75. van Es N, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017 Jan 20. [Epub ahead of print].



76. Takach Lapner S, et al. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemost* 2016 Oct;14(10):1953-1959.
77. Stein CE, et al. Missed diagnosis of pulmonary embolism with age-adjusted d-dimer cut-off value. *Age Ageing* 2016 Nov;45(6):910-911.
78. Goodwin AJ, et al. Issues surrounding age-adjusted D-dimer cutoffs that practicing physicians need to know when evaluating patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2017 Mar 7;166(5):361-363.
79. Konstantinides SV, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
80. Raja AS, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;163:701-11.
81. Giannitsis E, et al; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 [Epub ahead of print].

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

*Relajación y Analgesia en movimiento*

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

con **Doble acción**

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



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

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

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

**Neuroflax®** >  
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

**Ofrece:**

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



# Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

**Información para Prescribir Reducida.** Neuroflax® Cobamamida/tiocolchicósido. Solución.

**Forma farmacéutica y formulación:** Solución. El frasco ampolla con leflizolado contiene: Cobamamida 20 mg. Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicósido 4 mg. Vehículo c.b.p. 4 ml. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumático y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbocática, lumbosartón, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radiculares, cefalalgias, migrañas, algias posttraumáticas, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicósido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicósido. • Hipersensibilidad conocida a la cochlina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicósido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicósido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicósido en estudios realizados en animales. En 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 tiocolchicósido 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 angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicósido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acroiforme; • Crisis epilépticas (mayor tasa; ver Precauciones generales); • Posible dolor en el sitio de la inyección; • Coloración rosada de la orina. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** No se han reportado interacciones con otros medicamentos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No se ha evaluado el potencial carcinogénico de Neuroflax®. A pesar de que el metabolito más importante es aneugénico, se ha encontrado que el tiocolchicósido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicósido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicósido a dosis de hasta 1 mg/kg/día. El tiocolchicósido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de los metabolitos. **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 cefálicas y alteraciones de los nervios sensitivos periféricos, se suprime el dolor en aproximadamente 48 horas; en algias crónicas con contracturas muy severas se requiere de 10 a 15 días de tratamiento. Una vez resuelto el cuadro agudo, se aconseja un tratamiento de sostén a razón de 2 ml, cada 48 horas, por el tiempo en que persista la sintomatología, hasta por un periodo de 15 días. En cuadros crónicos, la dosis inicial puede reducirse aumentando el intervalo entre inyecciones (hasta 1 a 2 inyecciones por semana o por mes), por varias semanas o meses, según criterio médico. No se recomienda la administración de Neuroflax® en menores de 15 años. **Manifestaciones y manejo de la sobredosisificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosisificación en pacientes tratados con tiocolchicósido. En caso de haber sobredosisificación, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con leflizolado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con leflizolado y 3 ampollas con diluyente. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 15 años. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **Nombre y domicilio del laboratorio:** Hecho en México por: Sanfer-Aventis de México, S.A. de C.V. Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyocac, C.P. 52740, Ocoyocac, México Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Hermesillo Diez Riega No. 10, Parque Industrial Cerrillo II, C.P. 52000, Lerma, México Distribuido por: Laboratorios Sanfer S.A. de C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 52500, Naucalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

## Referencias:

1. Umariak AR, Bavaskar SR, Hewale PN. Thiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(1):364-371. 2. Izzan E, Usluolun H, Onay N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2001;7(5):356-361 3. Sanfer-Aventis. IPR: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IFE (121M79, SSA IV); 2013 4. Laloni G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + thiocolchicoside (acnac-MR) in the treatment of acute low back pain. Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Kitemi A, Izzan E, Karamehmet S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 141300202148



sanfer®



## Anemia de Fanconi

### Fanconi anemia.

Alejandro Hernández-Martínez

#### Resumen

La anemia de Fanconi es una enfermedad hereditaria con patrón de transmisión autosómico recesivo, asociada con múltiples mutaciones en al menos 20 genes cuyos productos forman parte de los mecanismos de reparación del material genético en las células. Estas mutaciones generan inestabilidad cromosomal que resulta en manifestaciones clínicas muy diversas, las más características son la insuficiencia de médula ósea, anomalías congénitas y alta predisposición a neoplasias. El diagnóstico clínico de este trastorno es difícil, no sólo por su heterogeneidad, sino también porque es poco sospechado, se necesitan pruebas de laboratorio específicas para poder confirmarlo. De la misma manera, el tratamiento de la enfermedad es difícil porque está enfocado principalmente al manejo de los síntomas y a la prevención de afecciones asociadas, por lo que la anemia de Fanconi debe ser conocida para poder dar a los pacientes el seguimiento correcto.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia de Fanconi; enfermedades de la médula ósea; enfermedades genéticas congénitas.

#### Abstract

Fanconi anemia is a hereditary disease with an autosomal recessive transmission pattern, associated with multiple mutations on at least 20 genes whose products are part of the cell's genetic material repair mechanisms. These mutations produce chromosomal instability, which results in diverse clinical manifestations; the most characteristic is bone marrow failure, congenital abnormalities and a high predisposition to neoplasms. Clinical diagnosis of this disorder is difficult, not only due to its heterogeneity but also because it is little suspected, being necessary laboratory test to allow confirmation. In like manner, treatment of the disease is difficult as it is mainly focused on symptoms management and prevention of associated conditions, therefore Fanconi anemia needs to be known in order to be able to give patients a correct follow up.

**KEYWORDS:** Fanconi anemia; Bone Marrow Diseases; Genetic Diseases, Inborn.

Estudiante, Facultad de Medicina, GI Medicina Interna, Línea de Investigación en Hematología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** 7 de diciembre 2017

**Aceptado:** 9 de mayo 2018

#### Correspondencia

Alejandro Hernández Martínez  
alejandro.hernandez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como**  
Hernández-Martínez A. Anemia de Fanconi. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):730-734.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1836>



## ANTECEDENTES

En los organismos existen mecanismos de reparación del material genético que permiten mantener la estabilidad del genoma: la anemia de Fanconi es una enfermedad humana poco frecuente, asociada con defectos en estos mecanismos.<sup>1</sup> La incidencia global de este trastorno al momento del nacimiento es de aproximadamente 3 por un millón de nacidos, pero ésta es una cifra variable porque la distribución de los genes mutados es diferente según la población que se esté estudiando, por lo que la anemia de Fanconi puede alcanzar frecuencia de incluso 1 por 181 en algunos grupos étnicos.<sup>2,3</sup> Debido a su baja frecuencia, esta afección, reportada por primera vez en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi, ha llevado a que países como Italia, Alemania y Estados Unidos creen registros nacionales e internacionales, para obtener datos confiables que permitan entender mejor este complejo trastorno.<sup>4</sup> En este artículo se revisa la bibliografía acerca de la anemia de Fanconi con el fin de divulgar el conocimiento actual de la enfermedad.

### Manifestaciones clínicas

Como trastorno multisistémico, la anemia de Fanconi se distingue por una constelación de signos y síntomas, los más sugerentes son las malformaciones somáticas, la tendencia a padecer cáncer y la insuficiencia de médula ósea; de hecho, la anemia de Fanconi es la causa hereditaria más frecuente de síndromes de insuficiencia de médula ósea.<sup>5</sup> Respecto a las malignidades, son especialmente frecuentes la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico, así como el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello y de la región genital.<sup>6,7</sup> Aunque la insuficiencia de médula ósea suele aparecer durante la primera y segunda décadas de la vida, en la mayoría de los casos la anemia de Fanconi comienza a sospecharse cuando aparece

la pancitopenia.<sup>8</sup> Myers y su grupo reportaron disfunción del sistema inmunitario en individuos con anemia de Fanconi sin antecedente de cáncer ni trasplante de médula ósea, expresada en la disminución del número y la función de los linfocitos B, T CD4+ y NK, así como respuesta disminuida a los antígenos.<sup>9</sup> La baja estatura también forma parte de la manifestación clínica de esta enfermedad, porque los pacientes tienen anomalías endocrinas, el eje de la hormona del crecimiento es uno de los afectados, por lo que se ha planteado la asociación diagnóstica entre la anemia de Fanconi y el síndrome de Laron.<sup>10</sup>

En un estudio efectuado en la Universidad de Minnesota se encontró al menos una anomalía del sistema nervioso central o de la base del cráneo en 61% de los pacientes con anemia de Fanconi que se evaluaron por resonancia magnética, con mayor incidencia de neurohipófisis ectópica, hipoplasia de la adenohipófisis, platibasia, entre otras anomalías respecto a una cohorte sin el trastorno.<sup>11</sup> Las anomalías oculares se han reportado en más de un tercio de los pacientes con anemia de Fanconi, con manifestaciones oftálmicas de diversa localización, aparición y fisiopatología.<sup>12</sup> De la misma manera, las malformaciones del oído y la pérdida de la audición, especialmente la conductiva, también tienen mayor incidencia en los pacientes con anemia de Fanconi, incluso al compararlos con pacientes diagnosticados con otros síndromes hereditarios de insuficiencia de médula ósea, como la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond y la disqueratosis congénita.<sup>13</sup> En un estudio realizado en los Países Bajos se reportó prevalencia de pérdidas auditivas de 55.2% en pacientes con este trastorno, de las que en 37.9% fue bilateral, por lo que también se aconseja seguimiento por parte del servicio de otorrinolaringología de estos pacientes.<sup>14</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico suele ser difícil por la variabilidad de manifestación entre individuos, por lo que el método principal para confirmar el diagnóstico de la anemia de Fanconi es la prueba de ruptura cromosomal, que las Guías de Anemia de Fanconi recomiendan realizar en pacientes con anomalías congénitas que se acompañen de hallazgos sospechosos de esta enfermedad, como pigmentación anormal de la piel, retardo del crecimiento y alteraciones hematológicas.<sup>15,16</sup> Esta prueba se apoya en la hipersensibilidad celular de los afectados a agentes entrecruzadores de cadenas de ADN, como la mitomicina C y el diepoxibutano, a los que se exponen linfocitos o fibroblastos de los pacientes para identificar rupturas cromosomales y figuras radiales, que son altamente características de la enfermedad.<sup>8,17</sup> Las técnicas sin agentes alquilantes han probado ser poco sensibles y poco específicas, se aconseja realizar los procedimientos con mitomicina C y diepoxibutano, este último es el más específico.<sup>15</sup> Por el fuerte componente genético de la anemia de Fanconi, se han propuesto estrategias diagnósticas moleculares, como paneles de genes o secuenciaciones, que permitan el diagnóstico rápido, preciso y costo-efectivo en la rutina clínica.<sup>18</sup> La determinación de las variantes patogénicas familiares es necesaria para poder realizar pruebas moleculares prenatales o preimplantación, así como para la detección de portadores.<sup>19</sup>

## Mutaciones asociadas

La anemia de Fanconi tiene un patrón de transmisión principalmente autosómico recesivo, con mutaciones ligadas al trastorno en al menos 20 genes implicados en las vías de reconocimiento del daño y reparación del ADN, donde las mutaciones del FANCA representan alrededor de 64% de los casos del trastorno.<sup>5,7</sup> En conjunto con las transformaciones de FANCC y FANCG,

las alteraciones de estos tres genes representan aproximadamente 90% de las mutaciones de esta enfermedad y se vinculan estrechamente con el fenotipo clásico de malformaciones somáticas, tendencia a padecer cáncer e insuficiencia de médula ósea.<sup>11</sup>

Es importante conocer el genotipo de estos pacientes porque se ha propuesto que la manifestación clínica está influenciada por el tipo y la localización de las mutaciones, como ocurre con el gen FANCL, donde las mutaciones del marco de lectura o del N-terminal causan manifestaciones más graves.<sup>20</sup> De la misma manera, los pacientes con mutaciones en el gen FANCG, cuya función parece ser importante en el ensamblaje de complejos multiproteicos, tienen citopenia más grave y ocurrencia más temprana y, en mayor proporción, de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.<sup>8</sup> No obstante, incluso cuando existe correlación entre genotipo y fenotipo, la variabilidad en la manifestación clínica aún es aparente, incluso en un mismo subgrupo, como es el caso de las mutaciones en el gen FANCF, que tienen un amplio rango de manifestaciones fenotípicas.<sup>21</sup>

También se ha encontrado que las mutaciones bialélicas del gen BRCA2, que tiene un papel importante en la reparación de apareamientos incorrectos del ADN, causan anemia de Fanconi con fenotipo atípico, en el que predominan los tumores embrionarios agresivos y las malignidades hematológicas sobre la insuficiencia de médula ósea.<sup>11</sup> En la población sin anemia de Fanconi, las mutaciones monoalélicas del gen BRCA2, así como de otros genes de la vía FA/BRCA, representan predisposición al cáncer de mama.<sup>22</sup>

Asimismo, se han encontrado subtipos asociados con genes que no pertenecen directamente a la vía FA/BRCA, como el de la E3 ubiquitin ligasa RFWD3.<sup>1</sup> Los pacientes con anemia de Fanconi



con variante de alelos AA del gen ALDH2, que codifica la enzima aldehído deshidrogenasa 2, muestran insuficiencia de médula ósea más grave y más acelerada que los pacientes con alelos diferentes en este gen, así como síndrome mielodisplásico de aparición temprana, lo que demuestra que hay complejas interacciones en el progreso de la enfermedad.<sup>23</sup> Otro gen que al mutar genera un fenotipo de anemia de Fanconi es el REV7, también conocido como MAD2L2, que tiene diversas funciones celulares asociadas con vías de síntesis, regulación y reparación del ADN, pero cuyo papel en la anemia de Fanconi aún se desconoce.<sup>24</sup>

### Manejo y tratamiento

Ante el diagnóstico de anemia de Fanconi se recomienda seguir un plan de manejo en un centro especializado en hemato-oncología donde se realice vigilancia periódica de los sistemas potencialmente afectados por la enfermedad, así como evaluación genética en parientes del caso índice para identificar otros sujetos posiblemente afectados.<sup>5</sup> Los análisis citogenéticos también parecen ser útiles en el seguimiento de estos pacientes como predictores del riesgo de leucemia, porque la ganancia de material cromosomal en 3q, así como las pérdidas en 5q y las alteraciones del cromosoma 11 pueden indicar evolución clonal a leucemia mieloide aguda.<sup>6</sup>

En cuanto al carcinoma escamocelular, debido a que los pacientes con anemia de Fanconi son un grupo con alto riesgo de padecer cáncer bucal, se recomienda que los mismos pacientes o sus tutores realicen exámenes periódicos de la cavidad bucal en casa como medida de detección temprana de lesiones en la mucosa, aunque se ha reportado inexactitud si quien realiza el examen no tiene el conocimiento o el adiestramiento necesario.<sup>25</sup> Debido a que estos pacientes tienen hipersensibilidad a ciertas quimioterapias y alta toxicidad frente a radioterapias, los tratamien-

tos contra el carcinoma escamocelular se ven limitados, lo que hace que la prevención tome aún más importancia.<sup>26</sup> La alta prevalencia de este tipo de cáncer en esta población podría explicarse por la alta prevalencia del virus del papiloma humano en los individuos con anemia de Fanconi en relación con individuos sanos reportada en algunos estudios, por lo que es igualmente importante aplicar medidas de prevención, como la vacunación contra el virus del papiloma humano.<sup>27,28</sup> Sin embargo, esta asociación no está clara y los datos publicados a la fecha son inconsistentes.<sup>29</sup>

Para el tratamiento, las transfusiones sanguíneas pueden ayudar al alivio de los síntomas, pero el trasplante de células hematopoyéticas es la única alternativa curativa de la insuficiencia de médula ósea y de la leucemia que se asocia con la anemia de Fanconi.<sup>4,12</sup> A pesar de ser un tratamiento efectivo, la exposición a la radiación y la enfermedad de injerto contra huésped aumentan el riesgo de cáncer, por lo que están en estudio alternativas libres de radiación de este procedimiento, algunas con efectividad comprobada, aunque aún sin la evidencia suficiente para ser estandarizadas.<sup>7,17</sup> En la experiencia de Alhurairi y su grupo, la edad juega un papel importante en el pronóstico de los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, con mayor toxicidad reportada en adolescentes y adultos jóvenes, por lo que deben tomarse en cuenta múltiples factores al momento de optar por este tratamiento.<sup>30</sup>

### REFERENCIAS

1. Knies K, et al. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFW3 cause Fanconi anemia. Doi: 10.1172/JCI92069.
2. Aftab I, et al. Analysis of FANCC gene mutations (IVS4+4A>T, del322G, and R548X) in patients with Fanconi anemia in Pakistan. Doi: 10.3906/sag-1506-53.
3. Aymun U, et al. Screening for mutations in two exons of FANCG gene in Pakistani population. Doi: 10.5507/bp.2017.030.
4. Risitano AM, et al; RIAF Contributors. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand

- and what remains to be learned. Doi: 10.3324/haematol.2015.133520.
5. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. Doi: 10.1111/bjh.14615.
  6. Borges ML, et al. Molecular cytogenetic approach to characterize novel and cryptic chromosome abnormalities in childhood myeloid malignances of Fanconi anemia. Doi: 10.1097/MPH.0000000000000720.
  7. Mehta PA, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. Doi: 10.1182/blood-2016-09-743112.
  8. Solanki A, et al. Characterization of two novel FANCG mutations in Indian Fanconi anemia patients. Doi: 10.1016/j.leukres.2016.11.013.
  9. Myers KC, et al. Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia. Doi: 10.1002/psc.26599
  10. Castilla-Cortazar I, et al. Fanconi anemia and Laron syndrome. Doi: 10.1016/j.amjms.2017.02.001.
  11. Johnson-Tesch BA, et al. Fanconi anemia: correlating central nervous system malformations and genetic complementation groups. Doi: 10.1007/s00247-017-3817-x.
  12. Denny M, et al. Fanconi anemia presenting as bilateral diffuse retinal occlusive vasculopathy. Doi: 10.1097/ICB.0000000000000219.
  13. Kalejaiye A, et al. Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes. Doi: 10.1002/psc.26155
  14. Verheij E, et al. Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia. Doi: 10.1002/lary.26480.
  15. Chbili C, et al. [Cytogenetics study of chromosomal instability in Fanconi anemia in Tunisia]. Doi: 10.1684/abc.2014.0983. French.
  16. Sevilla-Montoya R, et al. Heterogeneous diagnoses underlying radial ray anomalies. Doi: 10.1007/s12098-016-2270-4.
  17. Ebens CL, et al. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. Doi: 10.1080/17474086.2016.1268048.
  18. Pilonetto DV, et al. A strategy for molecular diagnostic of Fanconi anemia in Brazilian patients. Doi: 10.1002/mgg3.293
  19. Madjunkova S, et al. Fanconi anemia founder mutation in Macedonian patients. Doi: 10.1159/000355191.
  20. Wu W, et al. Novel homozygous FANCL mutation and somatic heterozygous SETBP1 mutation in a Chinese girl with Fanconi anemia. Doi: 10.1016/j.ejmg.2017.04.008
  21. Tryon R, et al. Phenotypic variability in patients with Fanconi anemia and biallelic FANCF mutations. Doi: 10.1002/ajmg.a.37998
  22. Mantere T, et al. Finnish Fanconi anemia mutations and hereditary predisposition to breast and prostate cancer. Doi: 10.1111/cge.12447.
  23. Yabe M, et al. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. Doi: 10.1111/bjh.14243
  24. Bluteau D, et al. Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia. Doi: 10.1172/JCI88010
  25. Pivovar A, et al. Mouth examination performance by children's parents and by adolescents in Fanconi anemia. Doi: 10.1002/psc.26622.
  26. Smetsers SE, et al. Noninvasive molecular screening for oral precancer in Fanconi anemia patients. Doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0220.
  27. Sauter SL, et al. Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0097-T.
  28. Katzenellenbogen RA, et al. Skin and mucosal human papillomavirus seroprevalence in persons with Fanconi anemia. Doi: 10.1128/CVI.00665-14
  29. Winer RL, et al. Detection of human papillomavirus in the oral cavities of persons with Fanconi anemia. Doi: 10.1111/odi.12286
  30. Alhurajji A, et al. Hematopoietic stem cell transplant in adolescent and young adults with Fanconi anemia is feasible with acceptable toxicity, with those surviving 100 days posttransplant having excellent outcomes. Doi:10.6002/ect.2015.0364.



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

# Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



Vs. KETOROLACO

Rapidez de acción	15 min	45 min	(2)
Duración de acción	8 a 12 h	6 a 8 h	(2)
Efectos adversos	mínima gastrolesividad	elevada toxicidad	(1)



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.: 551M0004 SSA IV. Tabletas: Reg. No.: 506M0003 SSA IV

**RÁPIDO**  
inicio de acción



EXCELENCIA ANALGÉSICA • SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



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

**REFERENCIAS:** 1.- Pinteño M, Puigventos F. Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso. Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2006. 2.- Porta Sánchez A, Robuñal Álvarez M. Dexketoprofeno Trometamol. Madrid: CHU. Juan Canalejo; 2007. 3.- Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo. Annual Scientific Meeting. Glasgow: The Pain Society; 2003:26-29. 4.- Durán E, Benito C. Dexketoprofeno IM/IV. Madrid. Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.





## Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico

### Disseminated intravascular coagulation: Relevant aspects for the diagnosis.

Luis Felipe Álvarez-Hernández, Laura Herrera-Almanza

#### Resumen

A través del tiempo se han tenido en cuenta numerosos criterios que han ayudado al abordaje de los pacientes con coagulación intravascular diseminada, de ahí la importancia de hablar de las consideraciones diagnósticas más relevantes que cada sociedad académica contempla, además de los aspectos más importantes que algunos criterios tienen.

**PALABRAS CLAVE:** Coagulación intravascular diseminada; diagnóstico.

#### Abstract

Over time, many criteria have been taken in mind to approach patients with disseminated intravascular coagulation, thus, it is important talking about the most relevant diagnostic considerations that each academic society contemplates, in addition to the most important features that some criteria have.

**KEYWORDS:** Disseminated intravascular coagulation; Diagnosis.

Estudiante de la Facultad de Medicina,  
Universidad Pontificia Bolivariana,  
Colombia.

**Recibido:** 22 de enero 2018

**Aceptado:** 19 de junio 2018

#### Correspondencia

Luis Felipe Álvarez Hernández  
luis.alvarezh@upb.edu.co

#### Este artículo debe citarse como

Álvarez-Hernández LF, Herrera-Almanza L. Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):735-745. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1937>

## ANTECEDENTES

La coagulación es un proceso fisiológico en el que participan las plaquetas, los leucocitos, el endotelio vascular, el sistema de coagulación, el sistema de anticoagulación y el sistema fibrinolítico, cuyo objetivo es evitar la pérdida de sangre ante la lesión del endotelio vascular.<sup>1</sup> La coagulación puede ser activada durante los estadios inflamatorios, las enfermedades malignas o las infecciones; esa activación está mediada por diversas moléculas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, la IL-8, entre otros.<sup>2,3</sup> En la mayoría de los casos no hay complicaciones, debido a que es un proceso fisiológico y ocurre cotidianamente.<sup>2</sup>

En ocasiones, esta activación puede llegar a ser patológica con características sistémicas y se denomina coagulación intravascular diseminada, que es un síndrome caracterizado por la activación de la cascada de coagulación y la fibrinólisis, que ocasiona la formación de trombos y la embolización de los mismos en el lecho microvascular, este proceso puede originar amputaciones, gangrena e incluso la muerte por el daño de la perfusión de tejidos y órganos vitales, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos.<sup>4-8</sup> Para llegar al diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada se requiere la asociación del cuadro clínico del paciente, pruebas de coagulación y hemograma.<sup>9</sup> Esta tarea no ha sido fácil, por esto el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) establecieron criterios para su diagnóstico (**Cuadro 1**).<sup>10</sup>

La coagulación intravascular diseminada es desencadenada por complicaciones, como sepsis, quemaduras, traumatismos graves, cáncer, malignidades hematológicas, medicamentos como rifampicina, rituximab y oxalapatín, qui-

mioterapia, entre otras, por tanto, el tratamiento oportuno de esas enfermedades o la suspensión de los fármacos implicados son la piedra angular del tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.<sup>11-16</sup>

Además de las manifestaciones tromboticas, debido a la fuerte estimulación de la actividad fibrinolítica, pueden aparecer eventos clínicos hemorrágicos, que clínicamente se distinguen por sangrado que puede llevar a la pérdida de pequeños a grandes volúmenes de sangre, esta última situación puede generar un importante daño hemodinámico en los pacientes.<sup>17,18</sup>

Por lo general, las complicaciones obstétricas y la destrucción tisular masiva cursan con hemorragia, mientras que, con frecuencia, las complicaciones tromboticas afectan a pacientes con cáncer.<sup>19,20</sup>

Al considerar sus manifestaciones la coagulación intravascular diseminada puede clasificarse en tres tipos:<sup>21</sup>

*Asintomática:* caracterizada por la ausencia de signos y síntomas vinculados con alteraciones de la hemostasia.

*Hemorrágica:* caracterizada por hemorragias, que según su grado causan mayor o menor afectación del estado hemodinámico del paciente, lo que es generado por el consumo de las plaquetas y los factores de coagulación.

*Insuficiencia orgánica:* caracterizada por el daño generado por la isquemia en los tejidos secundario a la existencia de depósitos de fibrina en la microcirculación que conlleva a la disminución del flujo sanguíneo, la isquemia puede causar insuficiencia de múltiples órganos y, en consecuencia, la muerte.

Esta clasificación es de gran importancia al momento de definir el tratamiento de cada paciente,



**Cuadro 1.** Criterios para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) y el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW)<sup>10,47-55</sup>

Criterio	JAAM	ISTH**	JMHW
Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	≥ 3 (1 punto) 0-2 (0 puntos)	-	-
Recuento plaquetario (x 10 <sup>3</sup> cél/μL)	< 80 o > 50% disminuido en 24 horas (3 puntos) 81 a 120 o 30 a 50% disminuido en 24 horas (1 punto) ≥ 120 (0 puntos)	< 50 (2 puntos) 50 a 100 (1 punto) > 100 (0 puntos)	< 50 (3 puntos) 50 a 80 (2 puntos) 80 a 120 (1 punto)
TP (INR)	≥ 1.2 (1 punto) < 1.2 (0 puntos)	Prolongación > 6 s (2 puntos) Prolongación de 3 a 6 s (1 punto) Prolongación < 3 s (0 puntos)	> 1.67 (2 puntos) 1.25 a 1.67 (1 punto)
Productos de degradación de fibrina	≥ 25 μg/mL (3 puntos) 10 a 24 μg/mL (1 punto) < 10 μg/mL (0 puntos)	Aumento alto (3 puntos) Aumento moderado (2 puntos) Normal (0 puntos)	> 40 μg/mL (3 puntos) 20 a 40 μg/mL (2 puntos) 10 a 20 μg/mL (1 punto)
Concentración de fibrinógeno	< 35 mg/dL (1 punto) ≥ 35 mg/dL (0 puntos)	< 100 mg/dL (1 punto) > 100 mg/dL (0 puntos)	< 1 g/L (2 puntos) 1 a 1.5 g/L (1 punto)
Existencia de sangrado o insuficiencia orgánica	-	-	1 punto
Enfermedad subyacente	-	-	1 punto
Diagnóstico de coagulación intravascular diseminada	≥ 4 puntos	≥ 5 puntos	≥ 7 puntos

aunque siempre debe tratarse o eliminarse el trastorno desencadenante.<sup>21</sup>

### Causa y fisiopatología

La sepsis es la enfermedad más comúnmente vinculada con la coagulación intravascular diseminada porque existe gran relación entre la coagulación y la actividad inflamatoria. Cerca de 20 a 40% de los pacientes con sepsis padecen coagulación intravascular diseminada, generando altas tasas de mortalidad, que varía según el grado de la severidad de la sepsis; sin embargo, puede alcanzar cifras, incluso, de 28.6%.<sup>22</sup>

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es una de las principales causas de la activación sistémica de la coagulación, donde 50 a 75% de los pacientes politraumatizados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pueden padecer

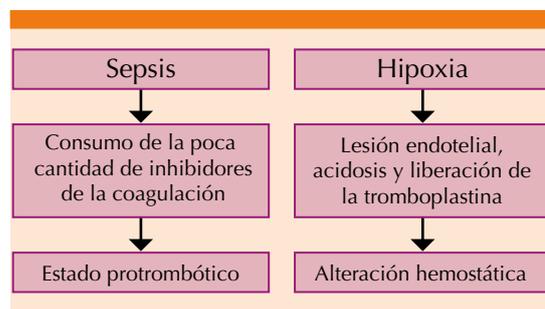
coagulación intravascular diseminada.<sup>4</sup> El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede ser causado por episodios traumáticos en los que existe destrucción tisular masiva, que genera la liberación del factor tisular, también puede ser causado por las infecciones, como ocurre en la sepsis bacteriana responsable de 7% de muertes en la infancia y cerca de 45% de muertes en unidades de cuidados intensivos neonatales de países en vía de desarrollo, mientras que en los neonatos con sepsis cerca de 33% padece coagulación intravascular diseminada y muere.<sup>23-25</sup>

Otras de las causas de coagulación intravascular diseminada, específicamente en niños, pueden ser procesos malignos, como la leucemia y los linfomas; en neonatos la hipoxia puede sobrevenir durante la vida fetal o perinatal, como en el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), caracterizado por inmadurez pulmonar estructural

y funcional que impide el intercambio gaseoso y puede afectar a recién nacidos con 37 a 42 semanas de gestación. La hipoxia conlleva a lesión endotelial y liberación de la tromboplastina, lo que se traduce en la alteración de la hemostasia.<sup>3,26</sup> La hipoxia es de gran importancia debido a que afecta a 3-5% de los recién nacidos, de los que 50% puede padecer coagulación intravascular diseminada y morir.<sup>25</sup>

Además, los neonatos, en especial los pretérmino, son más vulnerables a padecer coagulación intravascular diseminada debido a que tienen bajas concentraciones de antitrombina y proteína C que juegan un papel importante en evitar eventos embólicos gracias a su importante papel como inhibidores de la coagulación por mecanismos diferentes al evitar el paso de fibrinógeno a fibrina y al inactivar al factor V y VIII de la coagulación, respectivamente (**Figura 1**).<sup>21</sup>

El daño endotelial ocasiona la liberación de fibras de colágeno, lo que lleva a un estado protrombótico que activa la cascada de coagulación, altera la reactividad de las plaquetas y genera vasoconstricción. Asimismo, ocurre activación del endotelio, es decir, aumenta su permeabilidad y la interacción con leucocitos dando lugar a la diapédesis, quimiotaxis y producción de citocinas.<sup>3</sup>



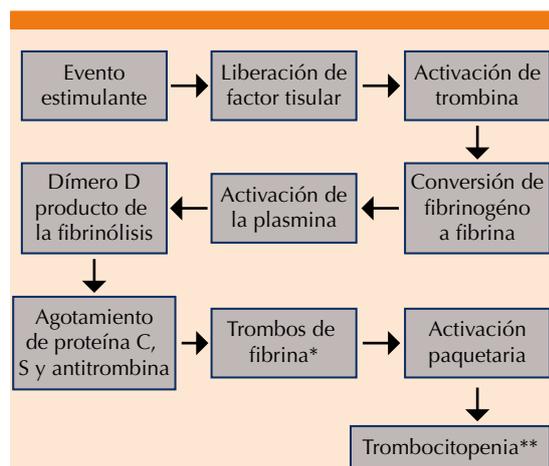
**Figura 1.** Causas de coagulación intravascular diseminada en neonatos.<sup>25</sup>

Las citocinas liberadas, principalmente la IL-6 y la IL8, son las responsables de modular el inicio de la coagulación, debido a que incrementan la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria, leucocitos y células endoteliales. Sin embargo, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) cumplen un papel muy importante, debido a que inducen la atracción de los leucocitos al factor tisular, que da inicio a la cascada de coagulación.<sup>3,27,28</sup> Posteriormente, la trombina escinde el fibrinógeno en fibrinopéptidos A, B y monómero de fibrina, éste puede cubrir plaquetas y proteínas de coagulación, otorgándole capacidad anticoagulante; luego, el plasminógeno, que forma parte del sistema fibrinolítico, se activa transformándose en plasmina por la existencia de los monómeros de fibrina, cuya función es destruir los coágulos de fibrina generando productos de degradación de la fibrina X, Y, D, E y el dímero D, este último es el principal responsable de generar la respuesta inflamatoria.<sup>28,29</sup>

Más tarde se genera trombocitopenia debido a la interacción de las plaquetas con la fibrina y la trombina.<sup>29-31</sup> Éstas también pueden ser activadas por el factor plaquetario 4, B-trombomodulina, de manera que se forme un complejo plaqueta-neutrófilo, o bien porque las bacterias grampositivas se unan al receptor del factor activador de plaquetas.<sup>3</sup> Las proteínas que controlan la cascada de coagulación, como la proteína C, proteína S y la antitrombina se agotan, todos estos fenómenos sumados dan lugar a la formación de microtrombos capaces de obstruir los vasos sanguíneos de pequeño calibre, además, puede haber hemorragia secundaria a trombocitopenia, por ello, la coagulación intravascular diseminada se considera una enfermedad trombohemorrágica (**Figura 2**).<sup>29,32</sup>

**Cuadro clínico**

Al tener en cuenta que la coagulación intravascular diseminada es un síndrome secundario a



**Figura 2.** Fisiopatología general de la coagulación intravascular diseminada.<sup>29,30</sup>

\* Relacionada con eventos trombóticos.

\*\* Relacionada con eventos hemorrágicos.

una enfermedad sistémica, la mayor parte de sus hallazgos clínicos suelen estar ocultos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad causal.<sup>33</sup> A pesar de que los signos y síntomas pueden ser variables en niños y según el grado de severidad de la coagulación intravascular diseminada, con frecuencia se observa que la hemorragia es el signo más común y puede ser en forma de petequias o púrpura cutánea o severa.<sup>34,35</sup>

Asimismo, los eventos tromboembólicos generan insuficiencia orgánica debido a la disminución del flujo sanguíneo a diversos tejidos, esto puede generar consecuencias, como insuficiencia renal prerrenal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, disfunción hepática, alteraciones neurológicas y necrosis de piel, médula ósea y huesos.<sup>29,36</sup>

Se denomina cuadros clínicos mixtos a la existencia de eventos hemorrágicos y trombóticos simultáneamente en el paciente que, como en los cuadros hemorrágicos y trombóticos puros, se acompañan de la alteración de las pruebas de coagulación.<sup>17,37</sup>

## Diagnóstico

El aumento en la producción de fibrina, la activación del sistema fibrinolítico y la conversión del fibrinógeno a fibrina son procesos implicados en la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada y pueden ser detectados mediante pruebas de laboratorio, incluso para establecer el diagnóstico. Desafortunadamente, existen diversas limitaciones debido a que no es costo-efectivo, no genera un beneficio tangible y no existen pruebas específicas de laboratorio con esa finalidad.<sup>24,36</sup>

Los criterios para el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada se basan en pruebas de coagulación, tiempo de trombina, cuantificación de productos de degradación de la fibrina y recuento plaquetario (**Cuadro 1**).<sup>10</sup> En estas pruebas de laboratorio se puede obtener disminución de los factores de la coagulación y las plaquetas, como en la coagulación intravascular diseminada aguda o, por el contrario, elevados o normales, como es el caso de la coagulación intravascular diseminada crónica donde el hígado y la médula ósea compensan su consumo.<sup>11,38</sup> Por lo general, los hallazgos obtenidos en estas pruebas son trombocitopenia progresiva que no siempre corresponde a coagulación intravascular diseminada u otras anomalías en la hemostasia; en el tiempo de protrombina (TP), encargado de evaluar la vía extrínseca de la coagulación, pueden observarse alteraciones por deficiencia de la vitamina K, especialmente en neonatos. El tiempo parcial de tromboplastina (TPT), que evalúa la vía intrínseca, puede alterarse por el deterioro en la coagulación o en la coagulación intravascular diseminada; sin embargo, pueden obtenerse valores elevados en otras enfermedades, como el lupus.<sup>39-41</sup> El fibrinógeno, al ser un reactante de fase aguda, se eleva durante los periodos de infección, por ello, debe compararse el valor de otros reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), si esta última tiene un valor normal y el fibrinógeno

un valor elevado debe sospecharse coagulación intravascular diseminada, al igual que en casos donde exista trombocitopenia y bajas concentraciones de fibrinógeno. El dímero D también se cuantifica debido a que indica la activación de la coagulación y la fibrinólisis, éste puede elevarse ante la existencia de trombosis, embolia, daño tisular, infecciones, malignidad e hipoxia, si su resultado es negativo puede descartarse con certeza la coagulación intravascular diseminada.<sup>25</sup>

Otra prueba que puede realizarse es la tromboelastografía, un método *in vitro* que permite medir la formación, elasticidad de los trombos y las propiedades viscoelásticas de la sangre. Ésta ha mostrado mayor especificidad que las pruebas de coagulación para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en niños, esto se debe a que es capaz de medir las variaciones durante las etapas de la coagulación, lo que permite analizar la relación entre plaquetas, fibrinógeno y proteínas de la coagulación mediante un pin que se encuentra suspendido dentro de la muestra de 0.36 mL de sangre, ese pin permite medir la variación de la resistencia presente en la muestra a medida que ocurre la coagulación.<sup>42-44</sup>

Los criterios del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón parecen ser más útiles en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada bajo el contexto de una leucemia aguda, mientras que los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y la Asociación Japonesa de Medicina Aguda son más específicos y sensibles, respectivamente, en caso de sepsis.<sup>21,45</sup>

La escala de valoración desarrollada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia es una de las más utilizadas en cuidados intensivos; sin embargo, en niños y neonatos aún no se ha validado, al igual que la valoración creada en 1998 con el fin de diagnosticar coagulación intravascular diseminada en el recién nacido con bajo peso;<sup>25</sup> esta valoración surgió al notar

la necesidad de desarrollar un criterio más preciso, porque los neonatos son quienes tienen mayor probabilidad de padecer coagulación intravascular diseminada por su alta susceptibilidad.<sup>46</sup> Esta valoración incluye cuantificación de trombina, recuento de plaquetas y productos de degradación de la fibrina. Lamentablemente, en ocasiones, la relación entre resultados anormales en las pruebas de laboratorio y las manifestaciones clínicas no permiten establecer el diagnóstico certero de coagulación intravascular diseminada.<sup>46</sup>

En los pacientes pediátricos se encuentran varias limitaciones al momento de interpretar diversas pruebas de laboratorio debido a que pueden tener alteraciones fisiológicas en el sistema de coagulación y, como consecuencia, se llega al diagnóstico de coagulación intravascular diseminada a través de las manifestaciones clínicas que padecen. Las pruebas para detectar productos de degradación de fibrina son relevantes para determinar si un paciente tiene coagulación intravascular diseminada; sin embargo, no existe una prueba específica de laboratorio con ese fin.<sup>45</sup> A su vez, los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), la Asociación Japonesa de Medicina Aguda y el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón fueron creados para el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada en adultos, en el estudio realizado por Soundar y su grupo<sup>47</sup> describieron que el sistema de puntuación del ISTH tiene menor sensibilidad que el basado en recomendaciones de expertos del Hospital infantil de Texas (**Cuadro 2**).

Los criterios para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada expuestos anteriormente incluyen pruebas de coagulación globales, por ello su capacidad diagnóstica puede ser similar.<sup>56</sup>

Se reportado sensibilidad y especificidad altas de la evaluación de la coagulación intravascular di-



**Cuadro 2.** Sistema de puntuación del Hospital Infantil de Texas<sup>47</sup>

Críterios	Puntos
Recuento plaquetario	Debe hacerse seguimiento
<b>Prolongación del TP (s)</b>	
< 2.6	0
2.6-5.6	1
> 5.6	2
Fibrinógeno	Debe hacerse seguimiento
<b>Dímero D</b>	
< 1.5	0
1.5-3.9	2
≥ 4	3
Diagnóstico de coagulación intravascular diseminada	≥ 5

seminada a través de los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) con 93 y 97%, respectivamente.<sup>57</sup> En la actualidad, numerosos biomarcadores desarrollados se han basado específicamente en esta escala, pese a que no se han incorporado o no se han estandarizado los valores de referencia (como el dímero D), la ISTH sigue siendo referente.<sup>58</sup>

A pesar de que la ISTH es una gran guía al momento del diagnóstico, tiene algunas carencias, entre ellas resalta la ineffectividad para valorar mujeres embarazadas; según Jonard y su grupo,<sup>59</sup> deberían usarse otros criterios que tengan en cuenta los cambios fisiológicos que muestran esas pacientes, por ejemplo, el embarazo conlleva a un estado de hipercoagulabilidad, que busca evitar la pérdida de grandes volúmenes sanguíneos durante y después del parto. Además, la concentración de dímero D se incrementa fisiológicamente durante esta etapa, por ello, los criterios disponibles hasta el momento no son totalmente adecuados.

Wan y su grupo<sup>60</sup> describieron la superioridad de los parámetros Sonoclot sobre ISTH y *Acute*

*Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE por sus siglas en inglés) como predictor de supervivencia a 30 días, incluso con la capacidad de identificar las insuficiencias de las dos últimas escalas. A pesar de esto, la ISTH sigue siendo muy importante y cobra más relevancia al momento de identificar a los pacientes con alto riesgo de morir o con riesgo de padecer enfermedad de manera aguda.<sup>61</sup>

Respecto de otras condiciones patológicas como el traumatismo, Koami y su grupo<sup>62</sup> determinaron que entre los criterios de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda, el aumento del INR  $\geq 1.2$  es fiable como predictor e indicador de gravedad en coagulación intravascular diseminada asociada con traumatismo, de ahí su importancia porque se trata de una medida asequible para la mayoría de médicos en el mundo.

Hace poco la Sociedad Japonesa de Trombosis y Hemostasia propuso un nuevo criterio diagnóstico porque es conocedora de que los marcadores, aunque no son específicos de coagulación intravascular diseminada y difieren según la enfermedad base, deben incluirse en los criterios diagnósticos.<sup>63,64</sup> Clasificó a la coagulación intravascular diseminada en tipo fibrinolítico suprimido (observado en la coagulación intravascular diseminada secundaria a sepsis donde se encuentran elevados los marcadores de la coagulación), coagulación intravascular diseminada de tipo fibrinolítico mejorado (observado en pacientes con leucemia promielocítica aguda, aneurisma aórtico y cáncer prostático donde hay marcada activación del sistema fibrinolítico con aumento de los marcadores de la coagulación y la fibrinólisis, especialmente de productos de degradación de la fibrina) y de tipo fibrinolítico balanceado. Por lo anterior, deben proponerse criterios basados en la enfermedad desencadenante de la coagulación intravascular diseminada.<sup>63</sup>

### Biomarcadores

Existen más de 150 biomarcadores a los que se le ha atribuido utilidad sólo para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada o sepsis, mismos que se implican en procesos relacionados con coagulación, fibrinólisis, plaquetas y anormalidades endoteliales. Sin embargo, deben tenerse en cuenta numerosos factores al momento de elegir un biomarcador fiable. Por esto, algunas técnicas de laboratorio, como los biochips, han participado en la identificación de numerosas proteínas, como interleucina (IL) 2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), interferón (IFN)  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1a, IL-1b y factor de crecimiento epidérmico (EGF), de manera que puedan analizarse simultáneamente.<sup>65</sup>

Algunas investigaciones han demostrado que las células cancerosas y los blastos en la leucemia están implicados en la liberación de vesículas extracelulares que contienen en su interior factor tisular. El factor tisular es la molécula desencadenante más potente de la coagulación y, por ende, juega un papel importante en la homeostasia vascular. A través de técnicas moleculares se ha logrado estimar la concentración y los antígenos de superficie de las vesículas extracelulares, entre ellas se encuentran: citometría de flujo, microscopia de fuerza atómica, microscopia electrónica de transmisión y dispersión dinámica de luz; pese a que es posible hacerlos con dichas técnicas, existen limitaciones que impiden el uso rutinario.<sup>19</sup>

En la actualidad también se han propuesto dos nuevos predictores de gravedad en estados agudos en donde se manifiesta la coagulación intravascular diseminada, ellos son la angiopoyetina 2 y la tirosina cinasa 1 similar al tipo fms (SFlt-1); la primera es un factor de la angiogénesis, que participa en la unión e inhibición del receptor Tie-2 en las células

endoteliales, que se han relacionado con la alteración del endotelio y la hemorragia, mientras que el SFlt-1 es un receptor en función del factor de crecimiento placentario y VEGF, en otras palabras, son marcadores de disfunción endotelial y se han relacionado con enfermedades como pancreatitis aguda e insuficiencia y lesión renal aguda.<sup>66</sup>

Delabranche y su grupo<sup>67</sup> determinaron que las micropatrículas procoagulantes (CD105+-MPs, CD11a+-MPs/leucocitos) podrían ser marcadores de la coagulación intravascular diseminada en pacientes con choque séptico, además, determinaron la participación de los leucocitos por interacción CD11a+-MPs en la coagulación intravascular diseminada y pudieron descartarla en los pacientes con puntaje de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda menor a 4 con el recuento plaquetario, TP y CD105+-MPs.

Takahashi y colaboradores<sup>68</sup> afirman que la presepsina y la proteína C (PC) son marcadores muy importantes para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada inducida por sepsis y la clasifican en tres grupos: severa (presepsina > 900 pg/mL y proteína C < 45%); leve (presepsina < 650 pg/mL y proteína C > 45%, o presepsina < 900 pg/mL y proteína C > 55%) y moderada (entre los valores de los grupos anteriores).<sup>22,72</sup> De igual manera, Ishikura y su grupo<sup>22</sup> realizaron un estudio aplicando 11 biomarcadores diferentes a 82 pacientes, de los que los más acertados para determinar gravedad en cuanto a la morbilidad fueron la presepsina y la proteína C.

También se han evaluado otros biomarcadores que en el caso de la antitrombina su análisis es inversamente proporcional a la severidad de la enfermedad, de manera que en la sepsis sin disfunción orgánica, sepsis grave y coagulación intravascular diseminada, la actividad de la antitrombina es de 80, 60 y 40%, respectivamente.<sup>69</sup>



## CONCLUSIONES

La coagulación intravascular diseminada es una complicación clínica muy importante que debe tratarse adecuadamente como urgencia médica, especialmente en los pacientes con alto riesgo de padecerlo, por esto debe hacerse el análisis detallado de las diferentes consideraciones diagnósticas que incluyan todos los criterios que mencionan las diferentes asociaciones internacionales médicas.

## REFERENCIAS

1. Huang MJ, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open* 2017;7(5):e014294.
2. Arai A, et al. Sequential monitoring of serum IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol* 2012;96(5):669-73.
3. Faust SN, et al. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13(2):179-97.
4. Del Carpio-Orantes L, et al. [Disseminated intravascular coagulation. Case series and literature review]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52(6):680-3.
5. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2191-5.
6. Hotchkiss RS, et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation, symmetrical peripheral gangrene, and amputations. *Crit Care Med* 2013;41(10):e290-1.
7. Modak D, et al. Symmetrical peripheral gangrene: a rare complication of dengue fever. *Indian J Med Sci* 2012;66(11-12):292-5.
8. Jeanneteau P, et al. Amniotic fluid embolism after uterine artery embolization for uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:144-5.
9. Squizzato A, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost* 2016;115(5):896-904.
10. Takemitsu T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2011;105(1):40-4.
11. Waddle M, et al. Acute Disseminated Intravascular Coagulation after oxaliplatin infusion. *Chemotherapy* 2017;62(5):295-300.
12. Barret JP, et al. Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury. *Burns* 2005;31(3):354-7.
13. Ikezoe T. Diagnosis and management of DIC complicated by hematological malignancies. *Rinsho Ketsueki* 2016;57(10):2136-2144.
14. Tsunaka M, et al. Cell-based evaluation of changes in coagulation activity induced by antineoplastic drugs for the treatment of acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2017;12(4):e0175765.
15. Chen G, et al. Rifampicin-induced disseminated intravascular coagulation in pulmonary tuberculosis treatment: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(7):e6135.
16. Rafei H, et al. Disseminated intravascular coagulation-like reaction following rituximab infusion. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
17. Barrientos MA. Coagulación intravascular diseminada. *latreia* 2010;23(4):344-53.
18. Palma Anselmo M, et al. Massive bleeding as the first clinical manifestation of metastatic prostate cancer due to disseminated intravascular coagulation with enhanced fibrinolysis. *Case Rep Hematol* 2016; 2016:7217915.
19. Gheldof D, et al. Procoagulant activity of extracellular vesicles as a potential biomarker for risk of thrombosis and DIC in patients with acute leukaemia. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43(2):224-32.
20. Oshiro A, et al. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Crit Care* 2014;18(2):R61.
21. Wada H, et al; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/ DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010;125(1):6-11.
22. Ishikura H, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care* 2014;18(1):R19.
23. El Beshlawy A, et al. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(1):52-9.
24. Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16037.
25. Veldman A, et al. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(4):419-28.
26. Hiles M, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound* 2017;25(2):80-91.
27. Gopinathan U, et al. IL-10 immunodepletion from meningococcal sepsis plasma induces extensive changes in gene expression and cytokine release in stimulated human monocytes. *Innate Immun* 2015;21(4):429-49.
28. Minomo H, et al. Establishment of disseminated intravascular coagulation (DIC) model by a single IV administration of *Escherichia coli*-derived lipopolysaccharide (LPS) to cyno-

- molgus monkeys and evaluation of its pathophysiological status. *J Pharmacol Sci* 2017;133(2):88-95.
29. Fritsma GA. Comprobación del riesgo de trombosis. Bernadette F. Rodak. Hematología, fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2004;673-80.
  30. Yoshika M, et al. A difficult diagnosis case of prolonged thrombocytopenia with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(4):410-3.
  31. Talebi TN, et al. Resolution of thrombocytopenia secondary to disseminated intravascular coagulation with docetaxel chemotherapy in prostate cancer. *Am J Ther* 2012;19(1):e59-61.
  32. Bashir BA, et al. Natural regulatory anticoagulants proteins among Sudanese patients with dengue virus infection. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11(2):3-8.
  33. Okajima K, et al. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: a study of 204 cases. *Am J Hematol* 2000;65(3):215-22.
  34. Pasquesoone L, et al. [Management of purpura fulminans lesions in children]. *Ann Chir Plast Esthet* 2016;61(5):605-612.
  35. Levinson JD, et al. Diffuse bilateral retinal hemorrhages in an infant with a coagulopathy and prolonged cardiopulmonary resuscitation. *J AAPOS* 2016;20(2):166-8.
  36. Yamashita Y, et al. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism. *Intern Med* 2014;53(5):413-9.
  37. Gando S, et al. What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? *Intensive Care Med* 2016;42(6):1062-4.
  38. Shao Q, et al. Chronic disseminated intravascular coagulation induced by left atrial thrombus in a patient with giant "normal" heart: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(51):e5501.
  39. Park YA, et al. Platelet count and prothrombin time help distinguish thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome from disseminated intravascular coagulation in adults. *Am J Clin Pathol* 2010;133(3):460-5.
  40. Ta R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: histopathologic features and clinical correlations. *Case Rep Pathol* 2017;2017:1936282.
  41. Cucuzza ME, et al. Diffuse alveolar haemorrhage as initial presentation of systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus* 2017;961203317713144.
  42. Yuan WH, et al. [Change of thrombelastography in children's DIC and analysis of its sensitivity and specificity for diagnosis of DIC]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2017;25(3):847-852.
  43. Wang Y, et al. Effect of thrombelastography in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2014;52(2):128-32.
  44. Kander T, et al. Assessment of haemostasis in disseminated intravascular coagulation by use of point-of-care assays and routine coagulation tests, in critically ill patients; A prospective observational study. *PLoS One* 2016;11(3):e0151202.
  45. Levi M. Another step in improving the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care* 2013;17(4):448.
  46. Shirahata A, et al. Diagnosis of DIC in very low birth weight infants. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(5):467-71.
  47. Soundar EP, et al. Evaluation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and institutional diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation in pediatric patients. *Am J Clin Pathol* 2013;139(6):812-6.
  48. Toh CH, et al; SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5(3):604-6.
  49. Di Nisio M, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012;129(5):e177-84.
  50. Gando S, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34(3):625-31.
  51. Iwai K, et al. Prospective external validation of the new scoring system for disseminated intravascular coagulation by Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). *Thromb Res* 2010;126(3):217-21.
  52. Singh RK, et al. Prospective comparison of new Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) DIC score in critically ill septic patients. *Thromb Res* 2012;129(4):e119-25.
  53. Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. *Thromb Res* 2009;123(5):715-8.
  54. Levi M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009;145(1):24-33.
  55. Taylor FB, et al. Towards definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327.
  56. Aota T, et al. An Evaluation of the Modified Diagnostic Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(6):579-584.
  57. Boral BM, et al. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol* 2016;146(6):670-680.



58. Li WJ, et al. Efficacy evaluation of D-dimer and modified criteria in overt and nonovert disseminated intravascular coagulation diagnosis. *Int J Lab Hematol* 2016; 38(2):151-9.
59. Jonard M, et al. Comparison of two diagnostic scores of disseminated intravascular coagulation in pregnant women admitted to the ICU. *PLoS One* 2016;11(11):e0166471.
60. Wan P, et al. Sonoclot coagulation analysis: a useful tool to predict mortality in overt disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(1):77-83.
61. Schwameis M, et al. Prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a medical emergency department. *Eur J Emerg Med* 2015.
62. Koami H, et al. What factor within the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) criteria is most strongly correlated with trauma induced DIC? A retrospective study using thromboelastometry in a single center in Japan. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017;43(4):431-438.
63. Asakura H, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J* 2016;14:42.
64. Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis/DIC subcommittee. Diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation by the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis -tentative criteria. *Jpn J Thromb Hemost* 2014;25:629-46.
65. Walborn A, et al. Biomarker profile of sepsis-associated coagulopathy using biochip assay for inflammatory cytokines. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;1:1076029617709084.
66. Dumnicka P, et al. Serum concentrations of angiotensin-2 and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) are associated with coagulopathy among patients with acute pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017;18(4).
67. Delabranche X, et al. Early detection of disseminated intravascular coagulation during septic shock: A multicenter prospective study. *Crit Care Med* 2016;44(10):e930-9.
68. Takahashi G, et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: a prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(3):199-206.
69. Iba T, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis. *Blood Rev* 2016;30(2):149-55.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

# Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

**Control**  
terapéutico de  
**Vértigo de origen vestibular**  
**Náusea y Vómito**

## Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

Inhibición sobre la Zona quimiorreceptora (ZQR)  
y sobre el centro del vómito <sup>(1,2)</sup>



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



sanfer®

# Vontrol®

## Clorhidrato de Difenidol

**VONTROL® Difenidol Inyectable. INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**  
**IPP-R FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada inyectable contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...40 mg de difenidol base. Vehículo ctp...2 ml. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimentaria), 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, sobrestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. No debe indicarse la administración intravenosa a personas con antecedentes de taquicardia sinusal porque este procedimiento puede precipitar un ataque en tales pacientes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración:** Intravenosa, intramuscular. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: Inyección intramuscular. Aplicar 1 a 2 ml (20-40 mg) 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 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 burbujas. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grinnam, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoyac, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

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

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

**SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. **PRESENTACIONES:** Caja con 2 ampollas de 2 ml (20 mg/ml) **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registros Nos.: 66975 SSA Hecho en México por: Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. Calle 7 No. 1308 Zona Industrial Guadaluajara, Jal. 44940. Para: Grinnam, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El

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

**VONTROL® Difenidol Tablet. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Clorhidrato de difenidol, equivalente a...25 mg. de difenidol. Excipiente ctp...1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Prevención y control de náuseas y vómito. VONTROL está indicado para prevenir y controlar náuseas y vómitos causados por enfermedades que afectan riñones, hígado, vesícula biliar y tracto gastrointestinal; alteraciones laberínticas, neoplasias malignas, radioterapia, agentes emetizantes (medicamentos, intoxicación alimentaria), 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, sobrestimulación, depresión, alteraciones del sueño, boca seca, irritación gastrointestinal (náuseas o indigestión) o visión borrosa. Algunas veces puede ocurrir mareo, rash cutáneo, malestar general y cefalea. Se ha reportado ligera ictericia de relación dudosa al uso de difenidol. En algunos pacientes se ha informado una caída leve, transitoria de la presión sistólica y diastólica hasta de 15-20 mmHg (aún dentro de límites normales) después del empleo parenteral de difenidol. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** El efecto antiemético de VONTROL puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ejemplo digital) o puede oscurecer el diagnóstico de trastornos como obstrucción intestinal o tumor cerebral. VONTROL tiene una acción central débil de agente anticolinérgico semejante a cuando se han usado en el tratamiento, agentes como atropina y escopolamina. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días posteriores al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente al suspender el medicamento. Por tanto, VONTROL no puede usarse con medicamentos anticolinérgicos, ni en pacientes hipersensibles a estos productos. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si tales síntomas ocurren. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad, teratogénesis y de reproducción no han demostrado alteraciones o efectos relacionados con el medicamento. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** **Via de administración:** Oral. **Dosis para ADULTOS** en náuseas, vómito y vértigo: La dosis inicial es de dos tabletas (50 mg) seguida de una o dos tabletas cada 4 horas. **Dosis PEDIATRICA** para náuseas y vómito: La dosis en niños se calcula mejor por peso corporal a 1 mg/kg de peso por vía oral. Normalmente, en los niños no debe administrarse con una frecuencia menor de 4 horas. Sin embargo, si persisten los síntomas después de la primera dosis se puede repetir una dosis oral después de una hora. De ahí en adelante la dosis será administrada cada 4 horas según sea necesario. La dosis total en 24 horas no deberá exceder de 5 mg/kg de peso por vía oral. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de sobredosis, el paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas. El tratamiento es esencialmente de sostén con mantenimiento de la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. Con una sobredosis oral, está indicado el lavado gástrico dependiendo de la cantidad de sobredosis y la naturaleza de los síntomas. **PRESENTACIONES:** Caja con 30 y 25 tabletas de 25 mg en envase de burbujas. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Su empleo durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. No se administre en niños menores de dos años. © Marca registrada. Registro No. 66975 SSA. Hecho en México por: Grinnam, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II Lerma, México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer® Hormona No. 2-A San Andrés Atoyac, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, México.

### REFERENCIAS:

1. Takada N, et al. Neuropharmacological mechanisms of emesis, HI. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1985;17(9):589-590.
2. Hernández J, et al. Development of an HPLC method for determination of diphenidol in plasma and its application in an oral multi-dose bioequivalence study in 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 13330020200772

sanfer®



## Primera crisis epiléptica en pacientes adultos

### First seizures in adult patients.

José de Jesús Vidal-Mayo

#### Resumen

Una primera crisis epiléptica en pacientes adultos es un problema común en la práctica clínica y su manejo representa un desafío para los médicos. El objetivo de esta revisión es proporcionar un abordaje clínico sistemático para la clasificación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes que han experimentado una primera crisis porque ello podría auxiliar al clínico a reconocer y tratar apropiadamente esta afección. Debido a que una primera crisis puede tener diversas causas, es esencial identificar si el evento correspondió a una crisis provocada (sintomática aguda) o no provocada. Por tanto, la clasificación adecuada de la crisis es fundamental para establecer la duración del abordaje diagnóstico, la necesidad de una intervención terapéutica y el pronóstico en cada caso. Los pacientes diagnosticados con una crisis única no provocada requieren la realización de un electroencefalograma y una resonancia magnética para estimar el riesgo de recurrencia e identificar a los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de epilepsia. Asimismo, se recomienda individualizar el tratamiento con fármacos antiepilépticos para reducir el riesgo de recurrencia temprana ( $\leq 2$  años), debido a que esto puede producir efectos adversos. Por último, señalamos algunas áreas de incertidumbre para incentivar la investigación a futuro en este tema.

**PALABRAS CLAVE:** Crisis epiléptica; pacientes adultos; epilepsia; recurrencia.

#### Abstract

First seizures in adult patients are a common problem in clinical practice, and their management represents a challenge for physicians. The aim of this review is to develop a systematic clinical approach for the classification, diagnosis and treatment of patients who have experienced a first seizure, which could help clinicians to recognize and treat this condition appropriately. Because these seizures can arise from several etiologies, it is essential to know if the event was a provoked (acute symptomatic) or an unprovoked seizure. Thus, an adequate classification is of utmost importance to establish the length of the diagnosis approach, the necessary treatment and the individual prognosis. Patients diagnosed with a single unprovoked seizure require an electroencephalogram and a brain magnetic resonance imaging to assess the risk of recurrence as well as to identify those patients who meet the diagnosis criteria for epilepsy. We recommend individualized antiepileptic drug therapy to reduce early seizure recurrence ( $\leq 2$  years), even if it can produce some adverse effects. Finally, there are still certain areas of uncertainty to promote future research in this topic.

**KEYWORDS:** Seizures; Adult patients; Epilepsy; Recurrence.

Médico residente de cuarto año en la especialidad de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

**Recibido:** 23 de febrero 2018

**Aceptado:** 19 de junio 2018

#### Correspondencia

José de Jesús Vidal Mayo  
interstrok@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Vidal-Mayo JJ. Primera crisis epiléptica en pacientes adultos. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):746-761.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2039>



## ANTECEDENTES

Las crisis epilépticas son un problema frecuente en la práctica clínica, son responsables de alrededor de 1% de las hospitalizaciones y de 3% de las visitas a urgencias.<sup>1</sup> Una crisis epiléptica es un evento transitorio de signos o síntomas debido a la actividad neuronal cerebral anormalmente excesiva o sincrónica.<sup>2</sup> En contraste, una convulsión constituye la manifestación motora de esta actividad neuronal anormal.<sup>3</sup> Una primera crisis epiléptica se define como una o múltiples crisis con recuperación del estado de conciencia entre ellas en un periodo  $\leq 24$  horas.<sup>2</sup>

La epilepsia –según la definición más reciente de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)– es una enfermedad cerebral que también incluye una primera crisis no provocada con alto riesgo de recurrencia (al menos de 60%) en los siguientes 10 años.<sup>3</sup> Por tanto, es esencial realizar la adecuada clasificación respecto al evento del paciente porque ello establece el manejo a seguir, así como el pronóstico. El objetivo de esta revisión es desarrollar un abordaje clínico sistemático de la clasificación, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes para auxiliar al clínico a reconocer y tratar apropiadamente esta afección.

### Epidemiología

Alrededor de 1 de cada 10 personas experimentará una crisis epiléptica aislada a lo largo de su vida (riesgo vital de 8-10%) y existe 2 a 3% de posibilidad de padecer epilepsia.<sup>4,6</sup> De 40 a 50% de las primeras crisis corresponden a crisis sintomáticas agudas.<sup>7,8</sup>

La incidencia registrada en Europa de primeras crisis es de 70 por 100,000 habitantes por año, y representa una situación dos veces más común en los países más pobres en todo el mundo.<sup>9</sup> En Estados Unidos afecta anualmente a alrededor

de 150,000 personas con una primera crisis no provocada.<sup>10</sup> Algunos estudios han reportado un patrón bimodal de manifestación con mayor incidencia en niños menores de un año (252.9 por 100,000 habitantes por año) y en adultos  $> 75$  años (173.2 por 100,000 habitantes por año).<sup>11</sup>

No existen datos epidemiológicos en este rubro de población mexicana. Sin embargo, de acuerdo con el programa prioritario de epilepsia, hay alrededor de 2 millones de personas con epilepsia en nuestro país.<sup>12</sup>

### Clasificación

Para fines de esta revisión, ocuparemos la siguiente clasificación para dividir las crisis epilépticas de primera vez en dos grandes grupos:

*Sintomáticas agudas (provocadas)*: se encuentran en relación temporal estrecha con daño agudo al sistema nervioso central, mismo que puede ser de origen metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio.<sup>13</sup> Se presume que representan la manifestación aguda de este daño.<sup>14</sup>

La relación temporal en esta definición comprende la primera semana en casos de enfermedad cerebrovascular aguda, traumatismo cráneo-encefálico o encefalopatía hipóxico-isquémica; la fase activa de las neuroinfecciones o enfermedades inflamatorias cerebrales (con base en hallazgos clínicos, de laboratorio o de neuroimagen); las primeras 24 horas en alteraciones metabólicas y entre 7 y 48 horas desde la última ingesta etílica en la abstinencia del consumo de alcohol.<sup>13</sup>

*No provocadas (también denominadas crisis sintomáticas remotas)*: ocurren en ausencia de un factor precipitante agudo y son condicionadas por un daño estático o progresivo.<sup>14</sup> Éstas son

las crisis predominantemente vinculadas con la epilepsia.<sup>15</sup>

Las crisis epilépticas también pueden clasificarse según su patrón de inicio clínico presuntivo o electrográfico en generalizadas (emergen e implican desde su inicio redes neuronales de ambos hemisferios cerebrales) o focales (implican redes neuronales limitadas a una región de un hemisferio cerebral).<sup>16</sup>

Otros expertos han sugerido una clasificación diferente en este rubro;<sup>17</sup> sin embargo, sugerimos dividir las primeras crisis epilépticas en provocadas y no provocadas para evitar confusión con la nomenclatura.

**Causas**

Las causas de las crisis sintomáticas agudas corresponden a las siguientes categorías:<sup>15,18,19</sup>

*Alteraciones neurológicas*

*Traumatismo craneoencefálico (TCE)*, donde también incluimos a las cirugías cerebrales en este rubro. Algunos factores asociados con la aparición de crisis en este contexto son: edad (más común en niños), pérdida del estado de alerta, amnesia > 30 minutos y la existencia de hemorragias cerebrales o hematomas subdurales.<sup>20</sup>

*Neuroinfecciones*: alrededor de 5% de los pacientes tienen crisis epilépticas durante la fase aguda del proceso.<sup>21</sup> Los factores de riesgo descritos son: encefalitis (14 veces más frecuente en relación con la meningitis), el agente etiológico (más común en encefalitis por herpes simple –hasta 40-60% de los casos–), edad > 42 años y puntaje en la escala de coma de Glasgow ≤ 12 puntos al ingreso hospitalario.<sup>18,22</sup>

*Urgencias cerebrovasculares*: dentro del espectro de estas entidades, la trombosis venosa cerebral

es en la que ocurren más frecuentemente crisis sintomáticas agudas (hasta en 39% de los casos),<sup>23</sup> seguida por la hemorragia subaracnoidea, donde ocurren en 6-18% de los pacientes;<sup>24</sup> hasta en 16% de los pacientes con hemorragia cerebral<sup>25</sup> y con menor frecuencia en los casos de infarto cerebral (4-9%).<sup>26-28</sup>

*Alteraciones metabólicas*

En este grupo se incluyen las alteraciones electrolíticas (sodio, calcio y magnesio), así como las alteraciones en la glucosa y los escenarios de insuficiencia hepática aguda, síndrome urémico y las urgencias tiroideas. Provocan 2.9-5% de las crisis epilépticas en los servicios de urgencias.<sup>29,30</sup>

Respecto las alteraciones electrolíticas, la probabilidad de aparición de crisis está en función de la velocidad y gravedad de su inicio.<sup>18,19</sup> En las alteraciones de la glucemia, las crisis sobrevienen con más frecuencia en el contexto de crisis hiperglucémicas (hasta 25%) –particularmente en el estado hiperosmolar, probablemente debido al efecto antiepiléptico de la cetosis–<sup>19</sup> en comparación con la hipoglucemia (7% de los casos de hipoglucemia grave).<sup>31</sup> Los trastornos relacionados y sus respectivos puntos de corte asociados con crisis epilépticas se muestran en el **Cuadro 1**.<sup>13,15,19</sup>

*Fármacos*

Se estima que alrededor de 6% de las primeras crisis son producto de alguna toxicidad farmacológica.

**Cuadro 1.** Trastornos metabólicos asociados con crisis sintomáticas agudas

Sodio	Hiponatremia < 115 mmol/L
Calcio	Hipocalcemia < 5 mg/dL
Magnesio	Hipomagnesemia < 0.8 mg/dL
Glucosa	Hipoglucemia < 36 mg/dL Hiperglucemia ≥ 400-450 mg/dL



lógica.<sup>32</sup> Existen más de 250 fármacos vinculados con crisis epilépticas como efecto adverso.<sup>33</sup> Esa asociación puede ocurrir en el consumo terapéutico de éstos (muy raro, sólo 0.08% de los casos<sup>34</sup>) y en los casos de sobredosis.<sup>19</sup> Algunos fármacos con riesgo elevado de crisis epilépticas son isoniazida, bupropion y venlafaxina.<sup>35</sup> En el **Cuadro 2** se muestran los fármacos más representativos.<sup>19,35</sup>

### Alcohol y tóxicos

La ingesta etílica excesiva se relaciona con 20-40% de las crisis epilépticas en pacientes valorados en salas de urgencias. Aunque la abs-

tinencia etílica es el escenario más frecuente en este contexto, deben contemplarse otras posibles causas capaces de producir una primera crisis en estos pacientes.<sup>35</sup>

Respecto a otras sustancias de abuso, las asociaciones más evidentes son para la abstinencia de fármacos hipnótico-sedantes (benzodiazepinas y barbitúricos) y la intoxicación por simpaticomiméticos (cocaína y anfetaminas).<sup>18,35</sup> Otras sustancias de las que existe vinculación infrecuente en este escenario son la heroína, mescalina, psilocibina, psilocina y derivados sintéticos de dietilamida de ácido lisérgico (LSD).<sup>18</sup>

**Cuadro 2.** Principales fármacos asociados con crisis sintomáticas agudas

Clase de fármaco	Fármacos representativos
Antibióticos <sup>a</sup>	Beta lactámicos: penicilinas y cefalosporinas Carbapenémicos: imipenem-cilastatina, <sup>b</sup> meropenem y doripenem Fluoroquinolonas Isoniazida <sup>c</sup>
Antivirales	Aciclovir <sup>d</sup>
Metilxantinas	Teofilina
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos <sup>e</sup> Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina Bupropion <sup>f</sup> Venlafaxina
Antipsicóticos	Primera generación: clorpromazina (el más alto riesgo), molindona, haloperidol, flufenazina, pimozida y trifluoperazina Segunda generación: clozapina Litio <sup>g</sup>
Opioides	Meperidina, morfina y propoxifeno
Antiepilépticos	Carbamazepina, fenitoína
Anticolinérgicos	Difenhidramina
Bloqueadores de canales de sodio	Lidocaína

<sup>a</sup> La evidencia para establecer una asociación entre antibióticos y crisis sintomáticas es baja a muy baja. La mayor parte de los reportes involucran a penicilinas sintéticas, cefalosporinas de cuarta generación, imipenem y ciprofloxacino en combinación con la existencia de insuficiencia renal, lesiones cerebrales y epilepsia en los pacientes.<sup>36</sup>

<sup>b</sup> Frecuencia de 0.9% en una serie grande de pacientes críticos.<sup>37</sup>

<sup>c</sup> A partir de dosis  $\geq 20$  mg/kg.<sup>19</sup>

<sup>d</sup> Más común en los primeros dos días de tratamiento y con dosis altas en pacientes con insuficiencia renal.<sup>38</sup>

<sup>e</sup> Riesgo con dosis terapéuticas de incluso 0.4-2%.<sup>39</sup>

<sup>f</sup> Hasta 2.2% con dosis  $> 450$  mg/día y con  $< 450$  mg/día hasta 0.4% de los pacientes.<sup>40</sup>

<sup>g</sup> Se asocia con crisis con concentraciones mayores de 3 mEq/L.<sup>34</sup>

Otras

En este grupo se encuentran las relacionadas con eclampsia y el síndrome de encefalopatía posterior reversible.<sup>18,19</sup>

Respecto a la causa de las crisis no provocadas, el sistema de clasificación más reciente de la Liga Internacional contra la Epilepsia sugiere las siguientes categorías: genéticas, estructurales, infecciosas, metabólicas, autoinmunitarias y desconocidas.<sup>41</sup> En el **Cuadro 3** se muestran algunas afecciones clínicas representativas de cada una.

Según el grupo etario del paciente debemos considerar algunas causas en particular, por ejemplo:<sup>18</sup>

*15-34 años:* traumatismo craneoencefálico, fármacos, alcohol y tóxicos, así como eclampsia.

*35-64 años:* neoplasias cerebrales (tumores primarios –más frecuente en los de bajo grado– o metastásicos).<sup>43 44</sup>

*> 65 años:* las enfermedades cerebrovasculares representan la principal causa (alrededor de 50%) seguidas del traumatismo craneoencefálico y neoplasias cerebrales.<sup>45</sup>

Series de pacientes en urgencias encontraron como principales causas de crisis epilépticas

el consumo de alcohol o tóxicos (19% de los casos), traumatismo craneoencefálico (7.8-16%), enfermedades cerebrovasculares (16%) e infecciones (15%).<sup>29,46</sup> La contribución de epilepsia en uno de estos estudios fue de 6.8% y en 41% de los casos las crisis se clasificaron de causa desconocida.<sup>29</sup>

En alrededor de 45% de los pacientes con una primera crisis evaluados en servicios de urgencias no se identifica causa alguna y éstas son producidas en < 10% por causas tóxico-metabólicas.<sup>47</sup>

Cuadro clínico

El espectro de manifestación clínica está en función de la neuroanatomía subyacente y puede implicar desde crisis motoras focales sin alteración del estado de conciencia hasta crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas que conduzcan a un estado epiléptico convulsivo.<sup>14,48</sup>

Las manifestaciones predominantes son las crisis generalizadas (86%).<sup>29</sup> La mayor parte de las causas de crisis sintomáticas (especialmente las tóxico-metabólicas) producen crisis tónico-clónicas generalizadas.<sup>17</sup>

Con fines epidemiológicos, las crisis epilépticas múltiples en 24 horas (racimos), así como el primer estado epiléptico se consideran una pri-

**Cuadro 3.** Clasificación actual de la Liga Internacional contra la Epilepsia de las crisis epilépticas no provocadas

Origen	Afecciones clínicas representativas
Estructural	Enfermedades cerebrovasculares, traumatismo craneoencefálico, infecciones, tumores cerebrales
Genético	Epilepsia mioclónica juvenil
Infeccioso	Neurocisticercosis, <sup>a</sup> tuberculosis, infección por VIH, toxoplasmosis cerebral, malaria cerebral, epilepsia posinfecciosa
Metabólico	Porfiria, aminoacidopatías
Immunológico	Encefalitis autoinmunitarias
Desconocido	Epilepsia del lóbulo frontal

<sup>a</sup> Es la causa más común de epilepsia en adultos mexicanos.<sup>42</sup>



mera crisis porque por sí mismos estos eventos no establecen el diagnóstico de epilepsia.<sup>9,17,49</sup> En un estudio realizado por Kho y su grupo no se encontró diferencia en la tasa de recurrencia entre pacientes con crisis en racimos y sujetos con una crisis única, independientemente de la causa o el tratamiento prescrito.<sup>50</sup>

### Abordaje diagnóstico

Se sugiere el abordaje diagnóstico sistemático basado en la siguiente secuencia:<sup>51,52</sup>

- Definir si en realidad el evento en el paciente corresponde a una crisis epiléptica.
- Establecer la causa y clasificar el episodio: crisis provocada vs no provocada.
- Identificar si el evento se trata de la primera crisis o han existido crisis previas no identificadas.
- Estudios complementarios de abordaje (de laboratorio, de neuroimagen y electroencefalograma).
- Categorizar, de ser posible, el tipo de crisis epiléptica, epilepsia o síndrome epiléptico.
- Estimar el riesgo de recurrencia de una segunda crisis.
- Definir la necesidad de tratamiento con fármacos antiepilépticos.

### Historia clínica y exploración física

La evaluación clínica inicial debe incluir una historia clínica completa con insistencia en los antecedentes familiares, además de una exploración física dirigida hacia la evaluación de los signos vitales, búsqueda de algún déficit neurológico y la búsqueda de causas agudas potenciales del episodio.

El diagnóstico de una crisis epiléptica y el de epilepsia son eminentemente clínicos; por tanto, es esencial realizar la semiología detallada del evento, donde la descripción del episodio por el paciente (si es posible) o por un testigo visual son de extrema importancia.<sup>48,53</sup> También se recomienda la valoración temprana por el neurólogo ante la sospecha diagnóstica de una primera crisis o al existir duda en el diagnóstico.<sup>9,51,54</sup>

El primer paso de la secuencia es determinar si realmente nos enfrentamos a una primera crisis epiléptica o corresponde a otro tipo de evento paroxístico no epiléptico, porque se realiza un diagnóstico inadecuado en 16-42% de los casos.<sup>55</sup> Los principales diagnósticos diferenciales son el síncope y las crisis psicógenas no epilépticas.<sup>11,51,54,55</sup> En el **Cuadro 4** se enuncian los principales diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas en la práctica clínica.<sup>47,54</sup>

Algunos hallazgos que sugieren que el evento en cuestión corresponde a una crisis epiléptica son: confusión posictal, cianosis, mordedura en la región lateral de la lengua, *déja vu* o *jamais vu* precedentes, confirmación de ausencia de respuesta ante estímulos externos, desviación cefálica o de la mirada y movimientos tónicos, clónicos o ambos de las extremidades.<sup>9</sup>

*Síncope*: constituye una situación más frecuente en la población general, especialmente el vasovagal. El diagnóstico se apoya en la existencia de un factor situacional y síntomas prodrómicos, como visión borrosa, sudoración, mareo, náusea, disnea, palpitaciones o palidez. Puede haber movimientos mioclónicos e incluso crisis tónico-clónicas generalizadas durante el evento debido a hipoxia cerebral cuando los pacientes no puedan adoptar la posición en decúbito supino.<sup>9,48</sup>

*Crisis psicógenas no epilépticas*: estos eventos se distinguen por conductas del paciente simi-

**Cuadro 4.** Principales diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas

Diagnósticos diferenciales no neurológicos	Diagnósticos diferenciales neurológicos
Síncope Delirio Encefalopatías metabólicas	Isquemia cerebral transitoria Trastornos del movimiento episódicos Migraña Trastornos del sueño: cataplejía, parasomnias, alteraciones del sueño REM, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño Crisis psicógenas no epilépticas Vestibulopatías Amnesia global transitoria Trastorno de pánico

lares a una crisis epiléptica con un trasfondo psiquiátrico; sin embargo, éstas no muestran los hallazgos clínicos o electrográficos de una crisis epiléptica. Son frecuentes, constituyen 12 a 18% de los eventos paroxísticos con pérdida transitoria del estado de alerta y 30-50% de los pacientes ingresados a unidades de monitoreo electroencefalográfico.<sup>9,48</sup> Algunos hallazgos que sugieren que el evento corresponde a una crisis psicógena son: duración prolongada de la pérdida del estado de alerta con coloración y saturación de oxígeno normales al aire ambiente, actividad motora fluctuante, movimientos asincrónicos con diseminación no anatómica, movimientos cefálicos o corporales de lado a lado, sacudidas pélvicas, llanto ictal, cierre ocular durante el episodio con resistencia a su apertura y rápida recuperación posictal.<sup>9,48,54</sup>

Respecto al segundo punto en la secuencia de abordaje sugerida, debemos excluir la posibilidad de una crisis provocada en todos los pacientes que han padecido una primera crisis epiléptica y, sólo tras ello, podemos denominarla como no provocada en los casos en los que no se identifique una causa precipitante aguda.<sup>14,15</sup>

Respecto al tercer punto, se ha reportado que entre 7 y 50% de los pacientes que acuden a valoración por una primera crisis han padecido crisis previas que corresponden generalmente a ausencias, crisis focales o mioclónicas.<sup>11,51</sup> Este hecho es trascendental debido a que determina

si el paciente cumple criterios diagnósticos de epilepsia, que tiene tratamiento y pronóstico diferentes a los de una crisis epiléptica única.

*Estudios de laboratorio generales: glucosa sérica, electrolitos séricos y biometría hemática*

De 0 a 15% de los pacientes muestran alteraciones en estos estudios, pero rara vez éstos tienen significación clínica (< 5%).<sup>55,56</sup> Por ello, deben solicitarse de forma individualizada no de forma rutinaria.<sup>55-57</sup> Sin embargo; sugerimos evaluar la glucemia, así como los electrolitos séricos (sodio, calcio y magnesio) en todo paciente que ha tenido una primera crisis.

*Electroencefalograma*

Este estudio debe realizarse en todos los pacientes que han tenido una primera crisis no provocada y muestra alteraciones significativas en 29% de estos pacientes.<sup>57</sup> Además, ayuda a clasificar el tipo de crisis epiléptica (epiléptica vs no epiléptica, focal vs generalizada), a identificar el foco irritativo implicado y a caracterizar el subtipo de crisis en cuestión. Por tanto, tiene implicación para definir el riesgo de recurrencia y el tratamiento a prescribir en cada paciente.<sup>48,55,57,58</sup>

La sensibilidad de un registro rutinario es ≤ 50% para descargas epileptiformes en pacientes con epilepsia.<sup>48</sup> Sin embargo, el rendimiento diagnóstico puede aumentar realizando tres o



más registros seriados (hasta 80-90%), haciendo registros en las primeras 24 horas posteriores a la crisis y con maniobras de estimulación, como hiperventilación, fotoestimulación y privación del sueño (hasta 80%).<sup>9,48,57</sup> Algunas descargas paroxísticas con alto potencial epileptógeno (> 90%) son las puntas del lóbulo temporal, las puntas del vértice, la actividad paroxística rápida generalizada, complejos punta onda generalizados y la hipsarritmia.<sup>48</sup> La probabilidad de recurrencia de crisis se estima en alrededor de 77% cuando están presentes alteraciones epileptiformes.<sup>59</sup>

Estudios recientes de pacientes con una primera crisis evaluados en servicios de urgencias encontraron mayor rendimiento diagnóstico si el registro electrográfico se realizó previo al egreso de los pacientes (en 24 y 29.4% de los pacientes se obtuvieron registros anormales), lo que fue relevante para el inicio del tratamiento con fármacos antiepilépticos, así como para el diagnóstico de epilepsia.<sup>60,61</sup> En otro estudio, se realizó video-electroencefalograma de 24 horas en los primeros siete días a pacientes que experimentaron una primera crisis no provocada; se encontró que en casi 42% de los pacientes se hallaron alteraciones epileptiformes y que esto fue un factor independiente de recurrencia (RR 2.25; IC95% 1.30-3.92).<sup>62</sup>

Entre sus principales limitaciones destacan que no excluye el diagnóstico de epilepsia, la falta de disponibilidad en servicios de urgencias, el costo del estudio y los errores en la interpretación de los registros.<sup>48,55</sup>

#### *Estudios de neuroimagen*

En todos los pacientes con una primera crisis no provocada debe realizarse un estudio de neuroimagen (tomografía axial computada [TAC] o imagen por resonancia magnética).

La tomografía axial computada de cráneo evidencia alteraciones significativas en aproximadamente 10% de los casos en este escenario.<sup>57</sup> Es la modalidad de imagen de primera línea debido a su amplia disponibilidad en servicios de urgencias y a que permite la evaluación diagnóstica rápida en los pacientes con algún déficit neurológico agudo; especialmente para excluir causas vasculares o alguna situación que amerite tratamiento neuroquirúrgico urgente. Por tanto, la TAC debe realizarse en todos los pacientes que han padecido una primera crisis.<sup>9,47,51,63</sup>

La realización de una resonancia magnética de cráneo debe considerarse en todos los pacientes con una primera crisis no provocada, a menos que tengan contraindicaciones para su realización.<sup>48,57</sup>

La resonancia magnética es un estudio más sensible que permite la mejor identificación de algunas lesiones significativas, como hemorragias intraparenquimatosas, tumores cerebrales, malformaciones vasculares, cambios postraumáticos, esclerosis temporal mesial y alteraciones del desarrollo cortical.<sup>48</sup>

Los estudios en este escenario han reportado que en cerca de 30% de los pacientes se identificaron alteraciones potencialmente epileptogénicas,<sup>63,64</sup> y que, de estos últimos, alrededor de 12% tuvieron algún hallazgo patológico específico en presencia de una TAC normal.<sup>63</sup> El rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética es mayor en pacientes con una primera crisis focal o provocada (alrededor de 50%) y con el uso de protocolos específicos para epilepsia.<sup>65</sup>

#### *Punción lumbar*

Este procedimiento debe considerarse en pacientes con sospecha clínica de neuroinfección, hemorragia subaracnoidea, así como en sujetos

con alteración persistente del estado de conciencia o en inmunodeprimidos (incluso si se encuentran afebriles).<sup>47,66</sup>

Algunas alteraciones en el líquido cerebroespinal de pacientes que tuvieron una primera crisis no provocada son: hiperproteínorraquia (30%), seguida por pleocitosis (10% de los casos, 10.2 células/mm<sup>3</sup> en promedio). Éstos probablemente se deben a la disrupción transitoria de la barrera hematoencefálica posterior a la crisis.<sup>67</sup>

*Otros estudios:* perfil toxicológico, concentraciones de prolactina, electrocardiograma y prueba de embarazo.

El perfil toxicológico puede solicitarse en casos seleccionados donde exista alta sospecha clínica (paciente con un toxíndrome, consumo conocido de sustancias o alteración del estado mental en la exploración física). Sin embargo, no existe evidencia suficiente para hacerlo rutinariamente en la práctica clínica.<sup>56-58</sup>

Las concentraciones de prolactina se han encontrado por encima de sus valores normales en pacientes que tuvieron una crisis epiléptica y se han usado para discriminar las crisis con alteración del estado de conciencia de las crisis psicógenas no epilépticas. Esto último es válido si existe una determinación basal de esas concentraciones (al menos 6 horas previas al evento) y éstas se comparan contra una nueva determinación realizada 10 a 20 minutos tras el episodio, lo que es difícil de realizar en la práctica clínica. Además, carecen de la capacidad de discernir entre crisis epilépticas y síncope porque en ambas situaciones pueden encontrarse elevadas.<sup>68</sup>

Otros estudios que deben solicitarse en todos los pacientes en este contexto son un electrocardiograma de 12 derivaciones y una prueba de embarazo a mujeres en edad reproductiva. El primero para la búsqueda de cualquier alteración

cardíaca vinculada con síncope y el segundo debido a la asociación entre la eclampsia y el embarazo en sí mismo con epilepsia.<sup>9,51</sup>

De acuerdo con el contexto de cada paciente, puede considerarse solicitar estudios adicionales, como la detección de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Holter, ecocardiograma, etcétera.<sup>51,69</sup>

En el **Cuadro 5** se muestra el resumen de los estudios que deben solicitarse a los pacientes adultos que han tenido una primera crisis.

### Riesgo de recurrencia

#### *Crisis sintomáticas agudas*

Los pacientes con crisis producto de alguna lesión cerebral aguda (traumatismo craneoencefálico, infarto o hemorragia cerebral, cirugía cerebral y neuroinfecciones en su fase activa) tienen menor tasa de recurrencia (riesgo de recurrencia de 10 a 20%) en comparación con los sujetos con crisis sintomáticas remotas.<sup>14,17</sup>

En un estudio de Hesdorffer y su grupo se encontró que el riesgo de una segunda crisis en pacientes con diagnóstico de infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico y neuroinfección

**Cuadro 5.** Estudios indispensables de realizar en los pacientes con una primera crisis epiléptica

#### **A todos los pacientes (evaluación inicial de urgencias)**

- Glucosa sérica
- Electrolitos séricos: sodio, calcio y magnesio
- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Neuroimagen: tomografía computada de cráneo<sup>a</sup>

Pacientes con una primera crisis no provocada

- Electroencefalograma
- Resonancia magnética de cráneo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Se prefiere por mayor disponibilidad y velocidad para su realización.

<sup>b</sup> Efectuar el protocolo específico para epilepsia si se cuenta con ese recurso.



ciones fue significativamente mayor sólo en los casos de crisis sintomáticas remotas cuando éstas se compararon contra crisis sintomáticas agudas en el mismo escenario, lo que demuestra que, en general, las primeras tienen riesgo de recurrencia mayor a 60%.<sup>70</sup>

### *Crisis no provocadas*

El riesgo global de recurrencia de una segunda crisis tras una primera es de 21 a 45% en los primeros dos años,<sup>71</sup> y es particularmente alto en los primeros seis meses (60-70% de las recurrencias ocurren en este intervalo).<sup>51,72</sup> La probabilidad de recurrencia después de la segunda crisis aumenta a 57% a un año y a 73% a cuatro años; además, esto se asocia con incremento proporcional en el número de episodios, así como con la reducción concomitante en el intervalo libre de crisis entre los episodios subsecuentes.<sup>73</sup>

Los pacientes categorizados como en riesgo alto de recurrencia después de una primera crisis no provocada –según las guías de la Academia Americana de Neurología (AAN)– son los siguientes:<sup>71</sup>

- Pacientes con algún daño o lesión estructural cerebral previo. Este grupo incluye las crisis condicionadas por infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico, neuroinfecciones, parálisis cerebral y trastornos del desarrollo cognitivo (nivel A de evidencia).
- Electroencefalograma con alteraciones epileptiformes (nivel A de evidencia).
- Existencia de alguna alteración significativa en estudios de neuroimagen, es decir, que esa alteración es considerada la potencial causa de la crisis (nivel B de evidencia).
- Crisis de aparición nocturna o durante el sueño (nivel B de evidencia).

Pese a que no existe una fórmula precisa para estimar el riesgo de recurrencia en cada paciente, según el modelo de Kim y su grupo, los pacientes con antecedente de un estado neurológico anormal más un electroencefalograma anormal tienen riesgo de recurrencia mayor a 60% a tres y cinco años.<sup>74</sup> Sin embargo, esta herramienta tiene diversas limitaciones porque no contempla el estudio de neuroimagen en las variables utilizadas y no se ha validado en otros estudios.<sup>17,71,74</sup>

### **Tratamiento con fármacos antiepilépticos**

La evidencia respecto del tratamiento farmacológico en esta enfermedad, así como la definición de epilepsia según la Liga Internacional contra la Epilepsia, implica solamente a las crisis no provocadas. Por tanto, el tratamiento de las crisis provocadas corresponde al específico de cada condición subyacente y la administración de fármacos antiepilépticos en estos casos es con el fin de prevenir crisis sintomáticas agudas adicionales.<sup>14,18</sup>

El inicio de fármacos antiepilépticos en pacientes con una primera crisis no provocada disminuye el riesgo de recurrencia de una segunda crisis en alrededor de 35% en los dos primeros años subsecuentes; sin embargo, no tiene efecto en la recurrencia tardía ( $\geq 3$  años tras la primera crisis) y tampoco ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>71,75</sup> Asimismo, el tratamiento farmacológico puede producir efectos adversos (7-31% de los casos), aunque éstos generalmente son leves y reversibles.<sup>71</sup>

La evidencia respecto a la eficacia de los fármacos antiepilépticos en la reducción de la recurrencia proviene de varios ensayos clínicos con distribución al azar, pero los principales son el estudio FIR.ST (*The First Seizure Trial Group Study*)<sup>76</sup> y el MESS (*European Multicenter Epilepsy and Single Seizure Study*).<sup>77</sup> En ambos se

encontró que el riesgo de recurrencia fue 50% menor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento farmacológico temprano (riesgo relativo ajustado de 0.5; IC95%: 0.3-0.6), pero no se encontró efecto en la tasa de recurrencia tardía de estos pacientes.<sup>52,76,77</sup>

El único estudio con distribución al azar, controlado y doble ciego de Chandra y su grupo encontró una diferencia cercana a 52% entre el grupo de pacientes tratados con ácido valproico tras una primera crisis no provocada y el grupo no tratado (4.3% en el grupo tratado vs 55.7% en el grupo que recibió placebo); sin embargo, el estudio no evaluó la remisión clínica de los pacientes.<sup>78</sup> Otros dos estudios más pequeños encontraron diferencias en la recurrencia de 34 y 49% entre los grupos de pacientes que recibieron fármacos antiepilépticos y los que no recibieron tratamiento tras una crisis no provocada única, respectivamente.<sup>79,80</sup> Un metanálisis de seis ensayos clínicos en este escenario mostró reducción absoluta del riesgo de recurrencia de 34% (IC95%, 15-52%).<sup>56</sup>

Algunos factores importantes a considerar previo al inicio de fármacos antiepilépticos en estos pacientes son los siguientes:<sup>14,15,17</sup>

- Causa y riesgo de recurrencia.
- Tipo de crisis y epilepsia en cuestión.
- Edad del paciente.
- Comorbilidades: embarazo, enfermedad hepática o renal, etcétera.
- Propiedades farmacológicas del fármaco: farmacocinética y farmacodinamia, interacciones farmacológicas, tolerancia individual, efectos adversos, costo y disponibilidad.
- Tratamiento ambulatorio vs hospitalario. En el **Cuadro 6** se muestran algunas indi-

**Cuadro 6.** Indicaciones de ingreso hospitalario en el escenario de una primera crisis<sup>9,51</sup>

- Edad > 60 años
- Causa subyacente que amerite tratamiento urgente (crisis sintomáticas agudas)
- Alteración del estado de conciencia del paciente
- Deficit neurológico focal
- Crisis recurrentes o persistentes (racimos o estado epiléptico)
- Comorbilidades (inmunosupresión, cáncer, etc.)
- Escasa red de apoyo para el egreso seguro del paciente

caciones de ingreso hospitalario en este escenario.

Por tanto, la decisión concerniente a iniciar tratamiento con fármacos antiepilépticos en este contexto debe ser individualizada y realizada en conjunto con los pacientes.<sup>71,81</sup> Asimismo, requerimos tomar en cuenta las características médicas, laborales y sociales de cada paciente, aunque la decisión final corresponda al especialista en este rubro (neurólogo o epileptólogo).<sup>9,17,55,58,70</sup> El **Cuadro 7** expone una guía de los fármacos antiepilépticos específicos a prescribir según el tipo de crisis del paciente.<sup>14,58,82</sup>

#### *Duración del tratamiento*

Alrededor de 70% de los pacientes con epilepsia de nuevo inicio tienen remisión prolongada durante el tratamiento con fármacos antiepilépticos.<sup>85</sup>

En pacientes con epilepsia, los factores asociados con remisión exitosa tras el inicio del tratamiento farmacológico son un intervalo libre de crisis mayor a dos años y exploración neurológica normal.<sup>86</sup> Asimismo, los factores de riesgo asociados con recurrencia de las crisis posterior al retiro de los fármacos antiepilépticos son edad  $\geq 16$  años, administración de más de un fármaco antiepiléptico, la aparición de crisis posterior al inicio del tratamiento, antecedente de crisis tónico-clónicas generalizadas o mioclónicas y



**Cuadro 7.** Tratamiento farmacológico de acuerdo con el tipo de crisis epiléptica

Tipo de crisis	Fármacos de primera línea
Tónico-clónicas	Carbamazepina Lamotrigina Oxcarbazepina Valproato de sodio Levetiracetam Topiramato
Focales	Carbamazepina Levetiracetam Oxcarbazepina Valproato de sodio Fenitoína Zonisamida
Ausencias	Etosuximida Valproato de sodio Lamotrigina
Mioclónicas	Levetiracetam Valproato de sodio Topiramato
Crisis focales en pacientes adultos mayores	Lamotrigina Gabapentina Levetiracetam <sup>83,84</sup>

un electroencefalograma anormal en el último año.<sup>87</sup>

El ensayo clínico más grande respecto al retiro de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia que habían permanecido libres de crisis por al menos dos años encontró que 59% de ellos permanecieron libres de crisis tras dos años del retiro de los fármacos. También se encontró que al discontinuar los fármacos antiepilépticos se duplica el riesgo de crisis incluso por dos años tras la suspensión, comparado con el tratamiento ininterrumpido.<sup>88</sup>

Por tanto, en general se recomienda considerar el retiro del tratamiento farmacológico en los pacientes que se encuentren sin crisis durante al menos dos años y que no tengan alto riesgo de recurrencia individual.<sup>89</sup>

En los pacientes con crisis provocadas debido al bajo riesgo de padecer epilepsia, la profilaxis con

fármacos antiepilépticos podría limitarse a siete días (por ejemplo, en alteraciones metabólicas) y a uno a seis meses en pacientes que han tenido daño cerebral agudo.<sup>14</sup>

### Seguimiento y pronóstico

Se sugiere una segunda evaluación por un neurólogo en las primeras cuatro semanas posteriores al evento en los pacientes que tuvieron una primera crisis no provocada y en sujetos con sospecha de epilepsia, con el objetivo de completar los estudios auxiliares (imagen por resonancia magnética y electroencefalograma) y definir la necesidad de tratamiento farmacológico.<sup>90</sup>

La atención en centros especializados en la evaluación de los pacientes con una primera crisis epiléptica permite la implementación más rápida de su protocolo de estudio y un diagnóstico más rápido, aproximadamente 40% de los pacientes evaluados en estos centros cumplen criterios diagnósticos de epilepsia.<sup>91</sup>

Algunas recomendaciones generales para estos pacientes son evitar los precipitantes conocidos de las crisis (si es que existe alguno), así como el consumo de alcohol u otras drogas que reduzcan el umbral ictal, considerar conducir acompañados debido al mayor riesgo de accidentes de tránsito (incremento de hasta 40%) y evitar actividades de alto riesgo (deportes acuáticos, uso de maquinarias pesadas, etc.) durante al menos tres a seis meses, e incluso un periodo más prolongado en los pacientes con crisis no provocadas.<sup>9,51,92</sup>

La tasa de mortalidad estandarizada después de una primera crisis es de 2.3, lo que se encuentra dentro de la tasa reportada entre 2 y 4 para los pacientes con epilepsia.<sup>10,93,94</sup> La mortalidad de las crisis sintomáticas agudas es alta (10 a 40%); sin embargo, es difícil discernir entre las muertes relacionadas con las crisis de las atribuibles a la causa subyacente.<sup>36</sup>

## DISCUSIÓN

Las primeras crisis en pacientes adultos son eventos clínicamente significativos que requieren un abordaje multidisciplinario y sistematizado para identificar a los pacientes con una potencial causa aguda y separarlos de los pacientes con crisis no provocadas y con epilepsia de inicio reciente. Los ensayos clínicos con distribución al azar y metanálisis han encontrado que los fármacos antiepilépticos no reducen el riesgo de recurrencia más allá de los primeros dos años tras el episodio; sin embargo, una crisis epiléptica puede ser un evento atemorizante con consecuencias médicas y sociales importantes para el paciente. Por tanto, la decisión respecto a iniciar tratamiento farmacológico en este contexto debe ser individualizada con base en los factores mencionados.

Esta revisión sintetiza la evidencia científica más reciente en esta área y proporciona un marco de referencia práctico para la adecuada clasificación, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, así como algunos elementos a considerar para el consejo médico posterior a una primera crisis.

Existen diversas áreas de incertidumbre en este tema que representan campos potenciales para investigación en el futuro. Por ejemplo, algunos expertos han cuestionado cuándo una primera crisis no provocada es realmente epilepsia; aun cuando la mayoría de expertos consideran con el diagnóstico de epilepsia a los pacientes con alteraciones epileptiformes en el electroencefalograma o una causa significativa en una resonancia magnética. Un estudio prospectivo de Lawn y colaboradores reportó que, tras una primera crisis, un intervalo libre de crisis de 12 semanas redujo el riesgo inicial de recurrencia en su población de estudio (todos los pacientes tenían riesgo de recurrencia basal mayor a 60% a 10 años). En otras palabras, que el riesgo de recurrencia era dependiente del tiempo.<sup>95</sup>

Asimismo, la duración del tratamiento en este grupo de pacientes es incierto porque la evidencia disponible del retiro de los fármacos antiepilépticos proviene de pacientes con epilepsia. Además, se requiere evaluar la efectividad y la frecuencia de efectos adversos de los nuevos fármacos antiepilépticos debido a que la mayor parte de los ensayos clínicos en este escenario prescribieron fármacos convencionales menos recientes. De la misma forma, los efectos epidemiológicos respecto al diagnóstico de epilepsia, así como las consecuencias socioeconómicas, legales y emocionales en los pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos se desconocen.<sup>55,70</sup>

Por último, es importante explorar el rendimiento de los centros especializados en primeras crisis en otras poblaciones, así como afrontar los desafíos para el manejo de estos pacientes, como la escasa precisión de los diagnósticos de referencia, la infradetección de crisis previas, la inadecuada clasificación de las crisis y el bajo rendimiento diagnóstico de los estudios auxiliares.<sup>96</sup>

## CONCLUSIONES

Una primera crisis epiléptica es un problema frecuente en la práctica clínica. El abordaje sistemático ayudará a los clínicos a clasificar a estos pacientes adecuadamente entre aquellos con crisis provocadas y no provocadas, así como sujetos con epilepsia de inicio reciente, porque el tratamiento y pronóstico de cada condición son muy diferentes. Debemos excluir una crisis provocada (sintomática aguda) en todo paciente que ha tenido una primera crisis, debido a que tienen mayor mortalidad y a que su tratamiento se encuentra en función de la causa subyacente. Los pacientes que han tenido una primera crisis no provocada ameritan realizarse un electroencefalograma y una resonancia magnética de cráneo para estimar el riesgo de recurrencia.



El tratamiento con fármacos antiepilépticos debe ser individualizado, sin olvidar que sólo repercute en la recurrencia temprana de las crisis (primeros dos años) y que puede producir efectos adversos. Todos los pacientes requieren un seguimiento estrecho, especialmente los que han tenido una primera crisis no provocada o que cumplen criterios diagnósticos de epilepsia, para completar su protocolo de estudio correspondiente y definir la necesidad de tratamiento con fármacos antiepilépticos.

## REFERENCIAS

1. All Party Parliamentary Group on Epilepsy: Wasted money, wasted lives: the human and economic cost of epilepsy in England. Stationery Office, 2007.
2. Fisher RS, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the international Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
3. Fisher RS, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-482.
4. Hauser WA, et al. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
5. Hauser WA, et al. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-586.
6. Berg AT, Shinar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure. *Neurology* 1991;41(7):965-972.
7. Loiseau J, et al. Survey of seizure disorders in the French southwest: I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990;31:391-396.
8. Rizvi S, et al. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure* 2017;49:46-53.
9. Angus Leppan H. First seizures in adults. *BMJ* 2014;348:g2470.
10. Hauser WA, et al. First seizure definitions and world-wide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(suppl 1):8-12.
11. Martindale MD, et al. Emergency Department Seizure Epidemiology. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29:15-27.
12. México, programa prioritario de epilepsia.
13. Beghi E, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-675.
14. Gavvala JR, Schueie SU. New-onset seizure in adults and adolescents: A review. *JAMA* 2016;316(24):2657-2668.
15. Espinosa-Jovel CA, et al. Clinical approach to the first epileptic crisis in adults. *Rev Neurol* 2014;58(8):365-374.
16. Berg AT, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
17. Bergey GK. Management of a first seizure. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1):38-50.
18. Beleza P. Acute symptomatic seizures: A clinically oriented review. *Neurologist* 2012;18:109-119.
19. Karceski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(3):614-623.
20. Burns JJr, et al. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44(suppl 10):2-10.
21. Ziai WC, et al. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin* 2008;26:47-68.
22. Kim MA, et al. Acute symptomatic seizures in CNS infection. *Eur J Neurol* 2008;15:38-41.
23. Ferro JM, et al, ISCVT Investigators. *Stroke* 2008;39(4):1152.
24. Conolly ES, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711-37.
25. Hemphill JC 3<sup>rd</sup>, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Health-care Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(7):2032-60.
26. Giroud M, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994;35(5):959.
27. Sung CY, et al. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990;237(3):166.
28. Bladin CF, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57(11):1617.
29. Ong S, et al. Neurocysticercosis in radiographically imaged seizure patients in U.S. emergency departments. *Emerg Infect Dis* 2002;8(6):608-613.
30. Hennemn PL, et al. Determining the need for admission in patients with new onset seizures. *Ann Emerg Med* 1994;24(6):1108-1114.
31. Gutierrez A, et al. Seizures and electrolyte imbalance. In: Delanty N ed. *Seizures: medical causes and management*. Totowa: Humana Press Inc., 2002;85-106.
32. Chen HY, et al. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol* 2015;81(3):412-419.
33. Physicians Desk Reference. 2014. Montvale, NJ. PDR Network, 2014.
34. García PA, et al. Medication-induced seizures. In: Delanty N, ed. *Seizures: medical causes and management*. Totowa: Humana Press Inc., 2002;147-165.
35. Sharma AN, et al. Toxin related seizures. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29:125-139.
36. Sutter R, et al. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology* 2015;85(15):1332-1341.

37. Calandra G, et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill affected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84(5):911-918.
38. Martinez GJ, et al. Altered mental status from acyclovir. *J Emerg Med* 2011;41:55-58.
39. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1435-1440.
40. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry* 1989;50(7):256-261.
41. Scheffer IE, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Doi: 10.1111/epi.13709.
42. Medina MT, et al. Neurocysticercosis as the main cause of the late-onset epilepsy in Mexico. *Arch Intern Med* 1990;325-327.
43. Van Breemen MS, et al. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-430.
44. Ertük Cetin Ö, et al. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 2017;44:93-97.
45. Liu S, et al. The causes of new onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1425-1434.
46. Annegers JF, et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36(4):327-33.
47. Jagoda A, et al. The Emergency department evaluation of the adult patient who presents with a first-time seizure. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29:41-49.
48. St. Louis E, Cascino GD. Diagnosis of epilepsy and related episodic disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1):15-37.
49. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596.
50. Kho LK, et al. First seizure presentation: do multiple seizures on 24 hours predict recurrence? *Neurology* 2006;67(6):1047-1049.
51. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J* 2009;85:667-673.
52. Martínez-Juarez IE, et al. Diagnosis and treatment of non-triggered single epileptic seizures. *Rev Neurol* 2016;63(4):165-175.
53. Nowacki TA, et al. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure* 2017;49:54-63.
54. Cornes SB, Shih T. Evaluation of the patient with spells. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2011;17(5):984-1009.
55. Jette N, et al. Initial evaluation of the patient with suspected epilepsy. *Neurol Clin* 2016;34:339-350.
56. Wiebe S, et al. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1):50-57.
57. Krumholz A, et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adult (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007;69: 1996-2007.
58. Jackson MJ. Concise guidance: diagnosis and management of the epilepsies in adults (NICE). *Clinical Medicine* 2014;17(4):622-627.
59. Debicki DB. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. *Seizure* 2017;49:69-73.
60. Paliwal P, et al. Early electroencephalography in patients with Emergency Room diagnoses of suspected new-onset seizures. Diagnostic yield and impact on clinical decision-making. Doi: 10.1016/j.seizure.2015.06.013.
61. Wyman AJ, et al. The First-Time Seizure Emergency Department Electroencephalogram Study. Doi:10.1016/j.annemergmed.2016.08.004.
62. Chen T, et al. The value of 24-hour video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: A prospective study. Doi:10.16/j.seizure.2016.06.005.
63. Ho K, et al. Neuroimaging of first-ever-seizure: contribution of MRI if CT is normal. *Neurol Clin Practice* 2013;3(5):398-403.
64. Hakami T, et al. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology* 2013;81:920-927.
65. Crocker CE, et al. Role of the neuroimaging in first seizure diagnosis. Doi.org/10.1016/j.seizure.2016.05.015
66. Sampere AP, et al. First seizure in adults: a prospective study from the emergency department. *Acta Neurol Scand* 1992;86:134-138.
67. Zisimopoulou V, et al. Cerebrospinal fluid analysis after unprovoked first seizure. *Funct Neurol* 2016;31(2):191-197.
68. Chen DK, et al. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65(5):668-675.
69. Krishnanmurthy KB. In the clinic: Epilepsy. *Ann Int Med* 2016.
70. Hesdorffer DC, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50(5):1102-1108.
71. Krumholz A, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015;84:1705-1713.
72. Hart YM, et al. National General Practice Study of Epilepsy recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-1274.
73. Hauser WA, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-434.
74. Kim LG, et al; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epi-



- lepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5(4):317-322.
75. Davenport RJ. Review: immediate vs deferred antiepileptics reduce recurrence at 1 to 2 years after an unprovoked first seizure. *Ann Intern Med* 2015;163:JC8.
  76. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group.). *Neurology* 1993;43(3 pt 1):478-483.
  77. Marson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365(9476):2007-2013.
  78. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(Suppl):561-563.
  79. Das CP, et al. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000;48:357-360.
  80. Gilad R, et al. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996;53:1149-1152.
  81. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) (accessed on 16 Jun 2015).
  82. Glauser T, et al. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-563.
  83. Werhahn KJ, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(3):450-459.
  84. Pohlmann-Eden B, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *BMC Neurol* 2016;16(1):149-153.
  85. Schmidt D, et al. Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? *Seizure* 2017;44:157-161.
  86. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Neurology* 1996;47(2):600-602.
  87. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993;306:1374-1378.
  88. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patient in remission. *Lancet* 1991;337(8751):1175-1180.
  89. Braun KP, et al. Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol* 2014;27(2):219-226.
  90. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE 2012.
  91. Rizvi S, et al. Evaluating the single seizure clinic model. *J Neurol Sci* 2016;367:203-210.
  92. Legg KT, et al. Counseling adults who experience a first seizure. *Seizure* 2017;49:64-68.
  93. Beghi E, et al. Mortality in patients with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):40-42.
  94. Sander JW. Comorbidity and premature mortality in epilepsy. *Lancet* 2013;382:1618-1619.
  95. Lawn N, et al. Is the first seizure epilepsy – and when? *Epilepsia* 2015;56:1425-1431.
  96. Jackson A, et al. Challenges in the first seizure clinic for adult patients with epilepsy. Doi: 10.1684/epd.2016.0853.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

# Kastandi

*Reincorpora, eficazmente.*

90 años  
Senosiain®

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

**Kastandi**  
está indicado en:

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

Exea

Senosiain®

KASTANDI-A01-15

# Kastandi®

Duloxetina



## ANTIDEPRESIVO

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

de liberación retardada contiene:

Duloxetina clorhidrato equivalente a de Duloxetina	60 mg	30 mg
Excipientes, cfp	1 tableta	

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Duloxetina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, dolor por neuropatía diabética periférica, tratamiento del dolor musculoesquelético crónico debido a osteoartritis crónica y lumbalgia, fibromialgia y en trastorno por ansiedad generalizada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a la Duloxetina o a los 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 lo tanto, cuando se prescriba Duloxetina en pacientes con incremento de la presión intraocular o en pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho se deberá hacer con precaución. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min) o insuficiencia hepática severa, se obtiene 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 recaptura de serotonina (SSRI) o inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina, casos aislados de idea suicida y comportamientos suicida se han reportado durante la terapia con Duloxetina o 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 agrupados de antidepressivos en trastornos psiquiátricos 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 hubo 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 lactantes, no se recomienda la lactancia mientras se recibe Duloxetina. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Se ha reportado: Síndrome de secreción inapropiada del hormona antidiurética, anemia supraventricular, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipertermia, hiperglicemia (reportada principalmente en pacientes diabéticos), tremor, espasmo muscular, trastorno extrapiramidal, síndrome serotoninérgico, convulsiones, manía, edema angioneurótico, equimosis, síndrome de Shwartz-Jarvison, urticaria, hipertensión ortostática y síncope (principalmente al inicio del tratamiento), crisis hipertensiva. Eventos que se presentaron rara vez: erupción cutánea, alucinaciones y atención urinaria. Con la suspensión abrupta de Duloxetina se ha reportado: mareos, náuseas, cefaleas, parestias, vértigo, inestabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2A2, es probable que resulte en mayores concentraciones de Duloxetina, por lo que se debe utilizar una dosis menor de Duloxetina (Algunos antibióticos del grupo de las quinolonas Fluvoxamina [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 usa concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 puede ocasionar concentraciones más elevadas de Duloxetina. Cuando se coadministró 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 coadministración de Duloxetina (40 mg dos veces al día) incrementó el AUC en estado estable de tiorofedina (2 mg dos veces al día) en 71%, pero no afectó la farmacocinética del metasterilo 5-hidroxi. Paroxetina (30 mg una vez al día) disminuyó la depuración plasmática aparente de Duloxetina en 37%. Si Duloxetina es administrada en combinación con otros medicamentos o sustancias con acción central, especialmente aquellas con mecanismo de acción similar, incluyendo alcohol, se recomienda hacerlo con precaución. El uso concomitante de otros medicamentos con actividad serotoninérgica (por ejemplo, ISRS, IRNs, litamios o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que está tomando otro medicamento que también se usa de forma importante a las prescripciones, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Carcinogénesis Estudios en ratas y ratones por 2 años. En ratones hembra que recibieron Duloxetina, hubo un incremento en la incidencia de adenoma hepatocelular y de carcinoma sólo en el grupo de dosis altas (144 mg/kg/día), pero esto se considerará como secundario a la inducción de enzimas hepáticas con hipertrofia centrilobulillar asociada y vacuolación. La importancia para el humano de estos datos en ratones no se conoce. La Duloxetina carece de efecto mutagénico. Alteraciones de la fertilidad. En ratas hembra que recibieron Duloxetina (45 mg/kg/día), se observó disminución en el consumo materno de alimento y de peso corporal, interrupción del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la prole, y retraso en el crecimiento de la prole. El nivel de efecto no observado (NOEL) de toxicidad materna, toxicidad reproductiva, y toxicidad del desarrollo en el estudio de fertilidad femenina fue de 10 mg/kg/día. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Depresión, dolor por neuropatía diabética periférica y trastornos de ansiedad generalizada: iniciarse 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 menor 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. Sólo a en combinación con otros medicamentos, ninguno fatal. Sin embargo, experiencia post comercialización se reportó muertes con sobredosis agudas, principalmente con sobredosis mixtas, 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 ciproheptadina, y/o control de temperatura, medidas generales como establecer una vía aérea, vigilar los 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 26 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. 271 Ex-Hacienda Santa Rita C.P. 38137 Oteyo, Ota. México.

NUMERO DE REG. 003V07014 SSA

NO. DE ENTRADA: 153300202C1043

Exea

Senosiain®



## Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente

### Rational prescription of antibiotics: an urgent conduct.

Jorge O Isaías-Camacho,<sup>1</sup> Erika Salinas-Lezama,<sup>1</sup> Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,<sup>2</sup> Enrique Díaz-Greene<sup>3</sup>

#### Resumen

Los antibióticos han revolucionado la forma de ver y practicar la medicina. Gracias a su existencia millones de vidas se han salvado a lo largo de la historia. Sin embargo, en el siglo XXI surge un tema que es de vital importancia atender: la resistencia antimicrobiana. La resistencia antimicrobiana amenaza el futuro de lo que alguna vez fue cura de muchas enfermedades mortales y representa un reto actual para todo el profesional de la salud. La resistencia antimicrobiana no es un tema que haya surgido recientemente, pero la cantidad de resistencia a organismos, las ubicaciones geográficas afectadas por la resistencia a los medicamentos y la amplitud de la resistencia en organismos individuales están aumentando de forma acelerada. Existen más de 15 clases de antibióticos cuyos mecanismos de acción están implicados en funciones fisiológicas o metabólicas esenciales del microorganismo. De los anteriores, ninguno ha escapado de algún mecanismo de resistencia.

**PALABRAS CLAVE:** Antibióticos; resistencia antibiótica.

#### Abstract

Antibiotic therapy has been a revolutionary way of seeing and practicing medicine. Regarding to its existence, millions of lives have been saved throughout history. Nevertheless, nowadays a vital topic is emerging: antibiotic resistance. Antibiotic resistance threatens the future of what once was the cure for a lot of many deadly diseases and now represents a challenge for all healthcare professionals. Antibiotic resistance is not a new concept, but the amount of resistant bacteria to certain antibiotics, geographical changes and locations affected with antibiotic resistance and broad-spectrum resistance is currently quickly increasing. There are more than fifteen antibiotic families whose mechanisms of action are involved in basic physiological and metabolic features of different bacteria. Of none of the latter has escaped any antibiotic.

**KEYWORDS:** Antibiotic; Antibiotic resistance.

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

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

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

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

**Recibido:** 2 de febrero 2018

**Aceptado:** 9 de mayo 2018

#### Correspondencia

Federico Leopoldo Rodríguez Weber  
urgenciashap15@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Isaías-Camacho JO, Salinas-Lezama E, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene E. Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):762-770.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1971>



## ANTECEDENTES

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, potenciado por la exposición persistente de antimicrobianos;<sup>1</sup> no es un tema que haya surgido recientemente, pero la cantidad de resistencia a organismos, las ubicaciones geográficas afectadas por la resistencia a los medicamentos y la amplitud de la resistencia en organismos individuales están aumentando de forma acelerada.<sup>2</sup> Ocurre cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al estar expuestos a medicamentos antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirales, antipalúdicos y antihelmínticos). Como resultado, los fármacos se vuelven ineficaces y las infecciones se perpetúan, lo que aumenta el riesgo de propagación a otros individuos y confiere mayor riesgo al paciente.<sup>3</sup>

La resistencia antimicrobiana es una amenaza cada vez más alarmante para la salud pública en todo el mundo y, por ende, en nuestro país. Afecta de forma importante la prevención y el tratamiento efectivo de un amplio número de infecciones causadas por bacterias, parásitos, virus y hongos.

Al disminuir la efectividad de los antimicrobianos, nos encontramos con deficiencias secundarias en todas las ramas de la medicina; como disminución del éxito de la cirugía mayor, complicaciones de pacientes en tratamiento con quimioterapia, mayor mortalidad en pacientes en cuidados intensivos, entre otros.<sup>3</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud, en términos de economía, es importante resaltar que el costo de la atención médica para los pacientes con infecciones resistentes es mayor que la atención para los pacientes con infecciones no resistentes; debido a la mayor duración de la enfermedad, pruebas diagnósticas adicionales, la administración de medicamentos

más caros y hospitalizaciones prolongadas con el uso de más métodos para el diagnóstico y control de la enfermedad. De igual forma, la resistencia a los antimicrobianos pone en riesgo los logros de los *Objetivos de Desarrollo del Milenio* y el logro de los *Objetivos de Desarrollo Sostenible*.<sup>3</sup>

Existen muchos factores que deben tomarse en cuenta cuando se habla de resistencia antimicrobiana, entre éstos está la resistencia natural. Sin embargo, la actividad humana juega el papel más importante en la evolución de la resistencia antimicrobiana.<sup>4</sup> Estamos a tiempo de reflexionar y comprender que este proceso puede ser reversible al reducir la prescripción irracional de antimicrobianos.<sup>1</sup>

Los últimos 50 años han sido un periodo denominado *La edad de oro* por el descubrimiento de antibióticos y su prescripción generalizada en entornos hospitalarios y comunitarios. Considerados altamente efectivos, seguros y algunos baratos, los antibióticos han salvado millones de vidas. Sin embargo, a través de los años, y con la emergencia de mayores necesidades sanitarias, se ha orillado a su prescripción indebida mediante la autoprescripción sin receta y la mala administración en infecciones de alivio espontáneo, donde no son necesarios, así como la prescripción indiscriminada en el ámbito intrahospitalario; con indicaciones poco precisas y sin seguir las recomendaciones para la buena práctica clínica.<sup>5</sup>

Nuevos mecanismos de resistencia están emergiendo y extendiéndose en todo el mundo, comprometiendo nuestra capacidad médica para tratar enfermedades comunes y no complicadas, que están progresando a ser enfermedades largas, con complicaciones, comorbilidades e incluso la muerte. Sin antimicrobianos eficaces para la prevención y el tratamiento de infecciones, los procedimientos médicos, como trasplante de órganos, quimioterapia, diabetes

y sus complicaciones, cirugía mayor y la hospitalización se han convertido en situaciones de alto riesgo.<sup>3</sup> Enfermedades y vectores que se pensaban controlados por antibióticos se están volviendo resistentes a estos tratamientos.<sup>6</sup> Los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes a los medicamentos tienen mayor riesgo de un desenlace clínico poco favorable e incluso la muerte. Además del efecto económico que generan, al consumir más recursos de atención médica que los pacientes infectados con cepas no resistentes de la misma bacteria.

Las cepas resistentes a los medicamentos aparecieron inicialmente en los hospitales, donde la mayor parte de los antibióticos se estaban prescribiendo.<sup>7</sup> A lo largo de la historia se reportaron los primeros casos de resistencia de patógenos a agentes antimicrobianos. En el decenio de 1930 surgió *Streptococcus pyogenes* resistente a sulfonamida en hospitales militares.<sup>8</sup> La cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina surgió en los hospitales poco después de la introducción de la penicilina en el decenio de 1940.<sup>9</sup> La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a la estreptomina surgió al poco tiempo de su descubrimiento.<sup>10</sup>

De acuerdo con la bibliografía, la estrategia para superar la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos se ha definido en un enfoque de tres pilares: optimizar la administración de agentes antimicrobianos existentes, prevenir la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos a través del control de la infección y disminuir la contaminación ambiental.<sup>11</sup>

### Situación actual

En Estados Unidos, los organismos multiresistentes causan más de 2 millones de infecciones y se asocian con aproximadamente 23,000 muertes cada año.<sup>12,13</sup> La resistencia a los antibióticos está presente en todo el mundo y aunque el

efecto global es más difícil de cuantificar, por la dificultad de accesos a ciertos datos epidemiológicos en muchas áreas del mundo, es una realidad que los datos disponibles representan una preocupación considerable.<sup>4</sup>

La resistencia antimicrobiana incrementa el costo de atención médica con múltiples factores, como hospitalizaciones prolongadas y requerimiento de atención más intensiva.<sup>3</sup> Los factores vinculados con la resistencia a los antimicrobianos incluyen el comportamiento humano, los factores genéticos bacterianos y los escasos incentivos económicos para la innovación.

El costo económico total estimado de la resistencia antimicrobiana de Estados Unidos es de alrededor de 20 mil millones de dólares excedentes en costos directos en atención médica, con costos adicionales para la sociedad por pérdida de productividad de incluso 35 mil millones al año.<sup>5</sup>

De acuerdo con un informe del Reino Unido,<sup>14</sup> el costo humano de la crisis de resistencia a los antibióticos se estima que será de 300 millones de muertes prematuras para el año 2050, con pérdida de hasta 100 millones de millones de dólares a la economía global.<sup>14,15</sup>

Existen múltiples ejemplos en todo el mundo del incremento acelerado de la resistencia a antimicrobianos. Se estima que 480,000 personas padecen tuberculosis multiresistente cada año, lo que se exacerba con otros padecimientos, como infección por el VIH y malaria.<sup>6</sup>

En un estudio publicado en 2016,<sup>4</sup> se realizó una búsqueda sistemática de información entre los años 2000 y 2016 que incluía búsqueda en PubMed, informes de medios seleccionados, documentos de orientación de salud pública, informes de políticas de salud y entradas de la base de datos de NIH Reporter y ClinicalTrials.



gov. De aquí se concluyó que la resistencia a los antimicrobianos plantea desafíos significativos para el cuidado clínico actual. Se dio gran importancia a la prescripción modificada de agentes antimicrobianos e intervenciones de salud pública, junto con nuevas estrategias antimicrobianas, que pueden ayudar a mitigar el efecto de organismos multirresistentes en el futuro.<sup>4</sup>

Cuando hablamos de resistencia antimicrobiana, pensamos únicamente en la administración de antimicrobianos de forma intrahospitalaria; sin embargo, la administración de antibióticos a pacientes hospitalizados representa sólo 38.5% del mercado total de antibióticos.<sup>16</sup> En datos recientes se observó que 12.6% de las visitas ambulatorias en Estados Unidos terminó en la prescripción de un antibiótico y 30% de esas recetas pudo haberse considerado inapropiada o innecesaria.<sup>17</sup>

Existen muchas regiones en el mundo, fuera de Estados Unidos y Europa, entre ellas México, donde los antibióticos se administran directamente al paciente y forman parte de negocios de consumo de la empresa farmacéutica. Este hecho es sumamente grave en cuanto a resistencia antimicrobiana porque de esta forma existen más probabilidades de que los antimicrobianos sean seleccionados de manera inapropiada, tomados a dosis por debajo del estándar de atención, por tiempos prolongados o con criterios de selección inespecíficos, sin priorizar necesariamente el bienestar como primera línea y generando finalmente un sesgo en la objetividad del médico.<sup>18</sup> Todos estos factores contribuyen a la aparición de resistencia antimicrobiana tan acelerada.

### Fisiopatología

El problema de resistencia antimicrobiana se centra en dos componentes principales: el fármaco antibiótico que inhibe organismos

susceptibles y resistentes, y el determinante de resistencia genética en microorganismos seleccionados por medicamentos antimicrobianos. La resistencia a los medicamentos sólo aparece cuando los dos componentes se unen en un entorno u hospedero susceptible, lo que lleva a la afección clínica.<sup>19,20</sup>

Para comprender y evaluar adecuadamente la amenaza planteada por la resistencia antimicrobiana, es importante entender los factores que propician su aparición. Los ciclos de replicación bacteriana que permiten la aparición de mutaciones *de novo*, por ejemplo, una sola bacteria, *Staphylococcus aureus* puede replicarse a través de 10 generaciones en menos de 12 horas, llegando hasta un millón.<sup>21</sup> En cada ciclo de replicación se presenta la oportunidad de la mutación y de esta forma aparecen factores genéticos que contribuyen a la resistencia. Aunque las mutaciones *de novo* son una realidad para generar nuevas resistencias, los factores de resistencia naturales aparecieron antes de la era de los antibióticos.<sup>4</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos de resistencia son distintos. Algunos están dirigidos al antibiótico *per se*; las enzimas como las  $\beta$ -lactamasas destruyen a las penicilinas y a algunas cefalosporinas; las enzimas modificadoras inactivan el cloranfenicol y aminoglucósidos, como estreptomycin y gentamicina. Otro mecanismo de resistencia es dirigido a la forma de transporte del antibiótico, por ejemplo, con la resistencia a las tetraciclinas, cloranfenicol y las fluoroquinolonas.<sup>22,23</sup> Un tercer tipo de mecanismo altera de forma intracelular el fármaco, por ejemplo, el ribosoma, las enzimas metabólicas o proteínas implicadas en el ADN, la replicación o la síntesis de la pared celular, haciendo que el antibiótico no pueda inhibir una función vital en la célula microbiana. Más de un tipo de mecanismo puede proporcionar resistencia al mismo antibiótico.

### Resistencias específicas

En Estados Unidos y el Reino Unido, 40-60% de las cepas nosocomiales de *S. aureus* son resistentes a la meticilina (MRSA) y usualmente resistente a múltiples fármacos (MDR). Cuando hablamos de bacterias gramnegativas; las infecciones nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* a veces son resistentes a todos los antibióticos excepto uno, lo que afecta el tratamiento para su erradicación, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.<sup>6</sup>

El espectro extendido de las  $\beta$ -lactamasas, que se transportan entre enterobacteriaceae como *Enterobacter* y *Klebsiella* destruyen incluso las últimas generaciones de penicilina y cefalosporinas.<sup>24</sup> Y, por último, de forma más alarmante, en épocas recientes se ha generado aumento de cepas portadoras de metalo- $\beta$ -lactamasas que inactivan carbapenémicos; que son utilizados como último recurso en infecciones graves de bacterias gramnegativas.<sup>25</sup>

Los patógenos comunitarios también han mostrado ser resistentes a múltiples fármacos, cada vez se ven con más frecuencia cepas de *E. coli* con resistencia a los miembros de seis familias de fármacos, incluidas las fluoroquinolonas. En partes del sudeste de Asia y China, 60 a 70% de las cepas de *E. coli* son resistentes a las fluoroquinolonas.<sup>26</sup>

La aparición reciente en todo el mundo de factores de resistencia, como *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) en Estados Unidos, en India (bacterias con el gen blaNDM-1 mediado por plásmidos que confiere resistencia a carbapenémicos) y en otros lugares (*Escherichia coli* con el gen mcr-1 mediado por plásmido que confiere resistencia a colistina, descrito originalmente en China), demuestran la naturaleza generalizada del problema y la inminente importancia de una mejor vigilancia global.<sup>4</sup>

### Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos  $\beta$ -lactámicos de mayor espectro y que idealmente deberían reservarse únicamente para tratar a pacientes críticos. Son antibióticos de elección contra bacilos gramnegativos productores de  $\beta$ -lactamasas. Las  $\beta$ -lactamasas son una familia de enzimas que hidrolizan a los anillos  $\beta$ -lactámicos, estructuras presentes en antibióticos comunes como penicilinas y cefalosporinas. Algunos son considerados lactamasas de espectro extendido porque pueden inactivar una amplia gama de antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Los genes que codifican para producir  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas que hacen que las bacterias gramnegativas sean resistentes a esta clase de antibióticos generalmente son mediados por plásmidos. Los plásmidos son típicamente trozos circulares de ADN que se consideran móviles porque pueden transferirse entre las bacterias a través de conjugación.<sup>4</sup>

Los organismos productores de carbapenemasas son típicamente resistentes a todos los fármacos  $\beta$ -lactámicos. Las carbapenemasas codificadas mediadas por plásmidos son clínicamente significativas. Las infecciones con estos organismos multiresistentes tienen tasas de mortalidad de 40 a 80%.<sup>27,28</sup>

Han surgido nuevas opciones, como las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos e inhibidor de  $\beta$ -lactamasa: ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, cefoperazona-sulbactam, imipenem-relebactam, entre otros, que prometen un panorama favorable para el tratamiento de organismos productores de carbapenemasas; sin embargo, tienen bemoles importantes, entre ellos el alto costo y el abuso que ya se está haciendo presente.<sup>4</sup>

La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a un tratamiento de último recurso (carbapenémicos)



se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es causa importante de infecciones adquiridas en el hospital, como neumonía, infecciones del torrente sanguíneo e infecciones en recién nacidos y pacientes de unidades de cuidados intensivos. De acuerdo con estadísticas recientes, existen países en los que se ha reportado resistencia a carbapenémicos en más de 50% de los pacientes tratados por infecciones por *K. pneumoniae*.<sup>3</sup>

### Resistencia a colistina

La colistina es el tratamiento de última instancia contra las infecciones que amenazan la vida causadas por enterobacterias que son resistentes a carbapenémicos. Hace poco se detectó resistencia a la colistina en varios países y regiones, lo que hace que las infecciones causadas por esas bacterias sean intratables.<sup>4</sup>

En 2015 se identificó un gen portado por un plásmido que confirió resistencia a polimixinas, como colistina.<sup>29</sup> El gen *mcr-1* se ha aislado en humanos y animales de Enterobacteriaceae y representa el primer plásmido conocido con resistencia a las polimixinas, que son antibióticos de último recurso contra bacterias gramnegativas. Las consecuencias epidemiológicas de la diseminación de esta resistencia a colistina es alarmante y puede resultar fatal en todo el mundo.

### Infección por *Clostridium difficile*

*Clostridium difficile* es causante de una de las infecciones nosocomiales con resistencia que va en aumento en todo el mundo.<sup>4</sup> La resistencia de la bacteria a múltiples antibióticos permite su selección de sobrecrecimiento en el intestino cuando el microbioma intestinal se ve alterado por los medicamentos antibacterianos. Las esporas expulsadas por los pacientes infectados o colonizados persisten en las superficies de los

objetos en los hospitales y pueden ser ingeridos por pacientes que reciben antibióticos y otros tratamientos. Además, la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 tiene mayor resistencia a las fluoroquinolonas, lo que se traduce en altas tasas de incidencia en estos pacientes.<sup>30</sup>

### Infección por *Staphylococcus aureus*

En los últimos años *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) ha sido un importante problema de salud pública. Es la segunda causa de infección nosocomial después de *C. difficile*.<sup>31</sup> Se estima que las personas con *S. aureus* resistente a la meticilina tienen 64% más probabilidades de morir que las personas con una forma no resistente de la infección.<sup>3</sup>

Por muchos años, la única opción terapéutica para tratar infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina fue la vancomicina. El gen de resistencia a vancomicina mediado por plásmido, *vanA*, regularmente se encuentra en aislamientos de resistencia a la vancomicina asociados con la atención médica por enterococos. Por tanto, existe gran oportunidad para la transferencia de genes de enterococos resistentes a vancomicina a *S. aureus* en pacientes o configuraciones donde los organismos coexisten.<sup>12</sup> En los últimos 15 años, nuevos medicamentos como daptomicina, linezolid y oritavancina han llegado para el tratamiento de la resistencia por infecciones por grampositivos. A pesar de que la resistencia a éstos se ha confirmado en algunos casos, tienen actividad considerablemente alta contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y tienen el potencial de tratar *S. aureus* resistente a la vancomicina.<sup>4</sup>

### ¿Cómo hacer frente a la resistencia bacteriana?

Para superar la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos se ha defendido un enfoque de tres pilares:<sup>13</sup>

1. Optimizar la administración de agentes antimicrobianos existentes y evitar abuso.
2. Prevenir la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos a través del control de la infección.
3. Reducir la contaminación ambiental.

Los cuatro objetivos principales de la administración de antimicrobianos se enumeran con ejemplos de evidencia de que los programas de custodia pueden ayudar a lograr estos objetivos.<sup>13</sup>

A pesar de los avances diagnósticos que existen, como la espectrometría de masas, que ha acelerado la identificación de bacterias y hongos, así como el reconocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana, las pruebas siguen dependiendo en gran medida de los cultivos. Por esta razón, el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro se continúa iniciando de forma profiláctica y empírica hasta tener la información bacteriológica definitiva.

Existen biomarcadores, como la procalcitonina, que hasta el momento se ha evaluado en distintos ensayos clínicos para mejorar el abordaje diagnóstico y su influencia para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento con antibióticos. La mayor parte de los estudios han encontrado gran utilidad en el diagnóstico y abordaje de enfermedades infecciosas de las vías genitourinarias, infecciones perioperatorias, meningitis, de las vías respiratorias y en sepsis y choque séptico.<sup>32,33</sup>

Los objetivos de un programa de administración de antimicrobianos deberían centrarse en cuatro dominios clave: 1) mejorando los resultados del paciente, 2) minimizando las consecuencias no deseadas de antimicrobianos (seguridad mejorada del paciente), 3) reducción del desarrollo de resistencia y 4) reducción de los costos sanitarios asociados.<sup>34</sup>

Para ayudar a lograr estos objetivos, hay una serie de herramientas que pueden implementarse dependientes del programa de administración de antibióticos de cada hospital (*Antimicrobial Stewardship Program, ASP*).<sup>34</sup>

Para esto es decisivo el entendimiento del medioambiente en que operará el ASP, la definición de las prioridades del ASP y cómo éste medirá el progreso y el éxito.<sup>34</sup>

Algunos estudios definieron disminución en las frecuencias de resistencia cuando se elimina un antibiótico.<sup>35</sup> Sin embargo, en los estudios se ha documentado que la resistencia persiste en general, aunque en un nivel bajo y la reintroducción del antimicrobiano genera de nuevo la formación de cepas resistentes a pesar de meses o incluso años de no administración.<sup>6</sup>

## CONCLUSIÓN

Los antibióticos se encuentran entre las contribuciones de la ciencia más importantes a la modernización de la medicina y es difícil imaginar la continuación de avances de los últimos años sin ellos. Sin embargo, la aparición de resistencia a los antibióticos amenaza nuestra capacidad en la atención de los pacientes y se encuentra entre las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI.<sup>15</sup>

Las opciones de antimicrobianos efectivos disminuye de manera directamente proporcional al aumento de la frecuencia de resistencia antimicrobiana, especialmente, fluoroquinolonas, vancomicina y carbapenémicos, que estrictamente deberían prescribirse como medicamentos de último recurso.

La resistencia a los antimicrobianos requiere una respuesta multidisciplinaria, incluida la investigación biomédica y el cambio de comportamiento de pacientes y médicos, así como



agricultores y farmacéuticos.<sup>4</sup> Es importante la necesidad de esfuerzos más precisos y estrictos para disminuir la prescripción innecesaria y prolongada de antibióticos en enfermedades de alivio espontáneo.

Los profesionales de la salud compartimos el objetivo de lograr el alivio sintomático de las infecciones lo más rápido posible y a menudo los antibióticos pueden ser vistos como el mejor medio para lograr este objetivo. Sin embargo, este enfoque no responde a las preguntas básicas sobre quién realmente se beneficia del tratamiento con antibióticos y cuál sería la duración óptima del mismo, si es que la hay. Existe un grupo creciente de bibliografía que apoya el uso de la procalcitonina y otros biomarcadores como un enfoque persuasivo y basado en la evidencia para la prescripción más racional y efectiva de los antibióticos.<sup>6</sup>

Asimismo, se nota la existencia de temor a infratratarse una infección con todo el riesgo que implica el daño por sobretratar; es decir, tradicionalmente los antibióticos se prescriben por un determinado tiempo. Se considera fundamental la idea que un tratamiento será inferior por administrar un antibiótico por menos tiempo. A pesar de ello, existe poca evidencia de que un paciente que recibe un curso menor de antibiótico se encuentre en riesgo elevado de falla del tratamiento.

Un ejemplo de esto sería el tratamiento de la pielonefritis que se ha tratado normalmente durante dos semanas. Existen ensayos clínicos que apoyan cursos cortos de fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino durante siete días o levofloxacino por cinco); sin embargo, no existe evidencia similar respecto a los  $\beta$ -lactámicos que, de acuerdo con la falta de evidencia, deben seguir prescribiéndose durante 10 a 14 días en este caso.<sup>36</sup>

Como comentarios finales, los pacientes se exponen a un riesgo innecesario a resistencia antibiótica cuando la duración del tratamiento es prolongada, no cuando ésta se detiene antes. Para tratar infecciones bacterianas comunes, no existe evidencia de que detener un tratamiento de manera temprana aumente el riesgo de una infección resistente. Los antibióticos son una fuente finita que debería conservarse para otorgar tratamientos personalizados a los pacientes. Requerimos más ensayos clínicos para determinar las estrategias más efectivas de optimización de duración del tratamiento de cada enfermedad en cada paciente.

## REFERENCIAS

1. OECD, Antimicrobial Resistance. [Online]. Available from: [www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm](http://www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm) [Accessed 24 Enero 2018].
2. Levy S. The antibiotic paradox: How misuse of antibiotics destroys their curative powers. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(2).
3. World Health Organization. [Online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> [Accessed 24 Enero 2018].
4. Marston H, et al. Antimicrobial resistance. *JAMA* 2016;316(11).
5. Hoffman JM, et al. Projecting future drug expenditures 2007. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:298-314.
6. Levy S, et al. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine Supplement* 2004;10(12).
7. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am* 1998;278(3):46-53.
8. Levy SB. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. *Lancet* 1982;2:83-88.
9. Barber M. Infection by penicillin resistant *Staphylococci*. *Lancet* 1948;2:641-644.
10. Crofton J, et al. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;2:1009-1015.
11. Davey P, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4(CD003543).
12. Centers for disease control and prevention, C.D.C [Online]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> [Accessed 24 January 2018].

13. President's council of advisors on science and technology. Report to the President on combating antibiotic resistance. [Online]. Available from: [https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast\\_amr\\_jan2015.pdf](https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_amr_jan2015.pdf). [Accessed 24 January 2018].
14. O'neill JIM. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resistance* 2014;1.
15. Arias C, Murray, B. A New antibiotic and the evolution of resistance. *NEJM* 2015;372(12).
16. Suda KJ, et al. A national evaluation of antibiotic expenditures by healthcare setting in the United States, 2009. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(3):715-718.
17. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315(17):1864-1873.
18. Morgan DJ, et al. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):692-701.
19. Levy SB. Balancing the drug resistance equation. *Trends Microbiol* 1994;2:341-342.
20. Levy SB. The 2000 Garrod lecture. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:25-30.
21. Pray L. Antibiotic resistance, mutation rates and MRSA. *Nature Educ* 2008;1(1):30.
22. Levy SB. Active efflux mechanisms for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:695-703.
23. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1996;178: 5853-5859.
24. Paterson DL, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26-32.
25. Nordmann, P. Poirel, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-331.
26. Wang H, et al. Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: role of *acrR* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1515-1521.
27. Ben-David D, et al. Outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60.
28. Snitkin ES, et al; NISC Comparative Sequencing Program Group. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012;4(148).
29. Liu YY, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *mcr-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(2):161-168.
30. McDonald LC, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-2441.
31. Magill SS, et al; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370(13):1198-1208.
32. Schuetz P, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007498.
33. Sager R, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine* 2017;15:15.
34. Nathwani D, Sneddon J. Practical guide to antimicrobial stewardship in hospitals. [Online]. Available from: <http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2013/07/Stewardship-Booklet-Practical-Guide-to-Antimicrobial-Stewardship-in-Hospitals.pdf> . [Accessed 24 Enero 2018].
35. Barbosa TM, et al. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000;3:303-311.
36. Sandberg T, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;358:484-90.



# Viravir

Sensación **que alivia**

90 años  
Senosiain®

**Reduce significativamente  
la intensidad del dolor  
neuropático** causado por:

1

**Neuropatía diabética  
periférica**

2

**Neuralgia postherpética**

3

**Radiculopatías**

4

**Fibromialgia** (1,2,3,4)

Dosis  
75 a 300 mg

Viravir

2

VECES  
AL DÍA

ACORDE  
A RESPUESTA  
Y TOLERANCIA

VIRA-A01-17

ALTIA®

Senosiain®





## Rafael Lucio Nájera (1819-1886)

### Rafael Lucio Nájera (1819-1886).

Guillermo Murillo-Godínez

*Para la familia Rodríguez-Lucio, descendientes de don Rafael, por casi ocho lustros de apoyo y de amistad ininterrumpidas.*

#### INTRODUCCIÓN

La descripción original de fenómenos dentro de la medicina es un hecho raro, si consideramos el número de trabajadores que se dedican a este tipo de investigación. México ha contribuido al grupo de descubridores con personalidades tan distinguidas como Toussaint, Jiménez, Lucio, González Herrejón, etc.<sup>1</sup>

#### Rafael Lucio Nájera (1819-1886)

Nacimiento: 2 de septiembre de 1819, Xalapa, Ver.<sup>1,2</sup> Fue hijo de Vicente Lucio, un comerciante español<sup>a</sup> y María Gertrudis Nájera.<sup>6</sup>

#### Estudios

Educación primaria en Xalapa, Ver.<sup>1,7</sup>

Durante dos años, cursó la carrera de Filosofía, en el Colegio Josefino Guadalupano, de San Luis Potosí, SLP<sup>b</sup>, obteniendo la calificación de *sobresaliente*.<sup>8</sup>

Preparatoria, y primer año de Medicina, en San Luis Potosí, SLP, en 1838.<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Al morir en 1821, su esposa contrajo segundas nupcias con el médico potosino Manuel Salas, quien animó y apoyo a su hijastro Rafael, en sus proyectos intelectuales.<sup>3-5</sup>

<sup>b</sup> Dado que, para entonces, ya era su padrastro Manuel Salas, en el Colegio potosino se le inscribió como Rafael Salas Nájera.<sup>8</sup>

Internista, práctica privada.

**Recibido:** 30 de abril 2018

**Aceptado:** 7 de mayo 2018

#### Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez  
tlmx2167747@prodigy.net.mx

#### Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Rafael Lucio Nájera (1819-1886). Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):771-779.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2197>

Años restantes de Medicina (1839-1842), en el Establecimiento de Ciencias Médicas<sup>c</sup>, de la Ciudad de México (examen profesional, octubre 1842).<sup>1,9</sup>

Viajó a Europa en dos ocasiones (1855 y 1868), llegando a Francia, para actualizar sus conocimientos,<sup>9,10</sup> producto de dichos estudios, hizo construir una cánula flexible para traqueotomía, y trajo a México el constrictor de *Chassaignae*, usándolo en este país por primera vez.<sup>8</sup>

Fue uno de los defensores del uso del cloroformo como anestésico, utilizándolo para la extracción de litiasis vesicales<sup>11</sup> y junto con Gabino Barreda, fue el introductor de la brayera o cuso (*Hagenia abyssinica*), como antihelmíntico, en México;<sup>11</sup> también participó en discusiones acerca del cáncer, proponiendo la cirugía radical.<sup>11</sup>

Asistió al Tercer Congreso Nacional de Higiene (del 16-09-1883 al 22-04-1884).<sup>12</sup>

*«El doctor Lucio, al terminar su carrera se había enriquecido con tal suma de conocimientos que, al abandonar el recinto de las aulas, tocaba ya las puertas del magisterio»*

MANUEL RAMOS (citado en la referencia 16)

### Cargos docentes obtenidos

Presentándose *ad honorem*,<sup>8</sup> obtiene la Cátedra de Ejercicios Prácticos de Medicina Operatoria, por oposición, en 1841<sup>d</sup> (siendo aún estudiante de medicina).<sup>1</sup>

<sup>c</sup> Fundado por Carpio, Erazo, Jecker, Escobedo y otros distinguidos profesores, y dirigido por Casimiro Liceaga.<sup>6</sup>

<sup>d</sup> Teniendo por concurrentes a Francisco Ortega, y a Buena-ventura Paz;<sup>13</sup> las cuestiones designadas para el concurso fueron: ligadura de la arteria axilar por debajo del pequeño pectoral, ligadura de la arteria subclavia entre los escalenos, y amputación de la articulación escápulo-humeral por el procedimiento de Larrey.<sup>3</sup>

En 1845, fueron propuestos por los catedráticos y nombrados por el Gobierno, como adjuntos de la cátedra de Física Médica<sup>e</sup>, Rafael Lucio y Francisco Ortega.<sup>1</sup>

Como agregado de la Escuela de Medicina, Cátedra de Operaciones, en 1847.<sup>1</sup>

Como agregado de la Escuela de Medicina, Cátedra de Medicina Legal, en 1847 (como interino de Casimiro Liceaga)<sup>f</sup> y en 1850.<sup>1,9</sup>

Como adjunto de la Escuela de Medicina, Cátedra de Clínica de Patología Interna, por oposición<sup>8</sup>, en 1851, continuándola por 36 años.<sup>1,9</sup>

Profesor interino de Patología Externa.<sup>14</sup>

*«En el desempeño del difícil y delicado puesto de sustituto del Dr. Liceaga, el doctor Lucio dio claras muestras de acierto, tino y una madurez de juicio muy superior a su temprana edad (28 años), motivos más que suficientes para que día tras día aumentasen el respeto y consideraciones que tan justamente había conquistado ya en el ánimo de sus profesores y discípulos»*

MANUEL RAMOS (citado en la referencia 17)

### Cargos académicos obtenidos

Miembro fundador, Tesorero, y Presidente (en 1869 y 1880-1881)<sup>6</sup> de la Tercera Academia de Medicina<sup>h,9</sup>.

<sup>e</sup> Algunos dicen Química Médica.<sup>14</sup>

<sup>f</sup> Alva RM. Datos históricos, en: Compendio de Medicina Forense. Méndez Editores, México, 2014:3.

<sup>8</sup> Algunos dicen que el concurso se celebró en el salón de exámenes del Colegio de San Juan de Letrán, el 15, 17 y 19 de octubre de 1849, fungiendo en el jurado, Manuel Carpio, Ignacio Torres, Leopoldo Río de la Loza, José María Vértiz, y Pablo Martínez del Río; que la pregunta para el examen oral fue "¿la presencia de albúmina en la orina es característica de la enfermedad de Brights?", y que la cuestión para el examen escrito fue "Formar la historia sobre los progresos de la Patología Interna en el presente siglo".<sup>14</sup>

<sup>h</sup> La primera Academia de Medicina (Academia de Medicina de Méjico –sic–) funcionó de 1836 a 1841; la segunda,

Miembro fundador de la Sociedad Filoiátrica (Filomédica).<sup>1,15</sup>

Miembro honorario de la Sociedad Pedro Escobedo.<sup>1</sup>

Director del Hospital de San Lázaro<sup>i</sup>, en 1843, continuando por 18 años.<sup>1</sup>

De la Escuela Nacional de Medicina fue: Secretario, de 1849 a 1850<sup>j</sup>, subdirector y director (interino), a fines de 1873 y en 1885, por 18 días, “al cabo de los cuales renunció tan honroso puesto, pues en las circunstancias porque entonces se atravesaba, comprendió el doctor Lucio que no podía hacer todo lo que él deseara en beneficio de la escuela”.<sup>9,11,14,17</sup>

#### Otros cargos médicos

Médico de los cadetes de Chapultepec, el 13 de septiembre de 1847, durante la invasión estadounidense a México,<sup>3</sup> por lo que recibió una medalla de oro y una cruz, el día 23 siguiente.<sup>18,19</sup>

Médico personal del Emperador Maximiliano de Habsburgo<sup>k</sup>, quien lo condecoró con la Cruz de la Imperial Orden de Guadalupe, en la clase de oficial,<sup>9</sup> y le obsequió una pintura.

---

de 1851 a 1858 (fue presidente de ésta de 1857-1858); durante la invasión francesa a México, el 21 de marzo<sup>6</sup> o el 30 de abril de 1864, el mariscal Aquiles Bazaine constituyó la Comisión Científica, Literaria y Artística de México, siendo su Sección Sexta la dedicada a Medicina y Veterinaria (29 miembros),<sup>6</sup> que luego de separarse, el 13 de diciembre de 1865, derivó en la Academia Nacional de Medicina del México actual.<sup>15</sup>

<sup>1</sup> El segundo de ese nombre, fundado por Pedro López, funcionó hasta 1862; el primero, fundado por Hernán Cortés, en 1528, fue demolido por Nuño de Guzmán, en 1532.

<sup>j</sup> O de 1849 a 1851, según otros.<sup>14</sup>

<sup>k</sup> Junto con el mexicano Miguel Francisco Jiménez, y con los extranjeros Federico Semeleder y Samuel Basch.

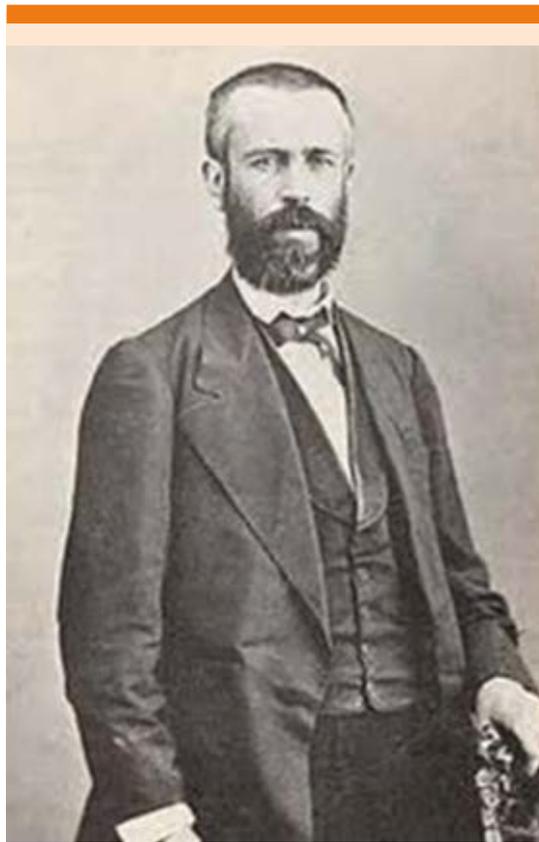


Figura 1. Rafael Lucio Nájera.

Médico personal de Margarita Maza P y de su esposo, el Presidente de México Benito P Juárez G<sup>l</sup> (firmó el acta de defunción del Presidente el 18 de julio de 1872, junto con Ignacio Alvarado, y Gabino Barreda y luego cooperó en el embalsamamiento del cuerpo).<sup>10,20</sup>

---

<sup>1</sup> Concretamente durante los meses de octubre, noviembre y diciembre de 1870, Lucio realizó 58 visitas y cobró \$2 por consulta a domicilio (carta del doctor Rafael Lucio a doña Margarita Maza de Juárez, México, 15 de diciembre de 1870, en: Juárez, Benito. Documentos, Discursos y Correspondencia. Editorial Libros de México, México, 1972-1975; XIV:591 – selección y notas de Jorge L Tamayo–) (citada en la referencia 10). Una nota autógrafa de Juárez al pie de este documento informa que se pagaron los honorarios del doctor Lucio, el 16 de diciembre, con una onza y un billete de cien pesos.<sup>10</sup>



**Figura 2.** Tumba de Rafael Lucio Nájera.

### Obras médicas publicadas

- Opúsculo sobre el mal de San Lázaro o elefanciasis<sup>m</sup> de los griegos (en colaboración con Ignacio Alvarado). Leído en la Segunda Academia Médica<sup>n</sup>, en las sesiones de los días 31 de diciembre de 1851 y 29 de febrero<sup>o</sup> de 1852; distribuido impreso (imprenta de M Murguía y Com-

<sup>m</sup> Aunque en el original dice elefanciatis, en algunas publicaciones posteriores ponen: elefantiasis.

<sup>n</sup> Ver nota h.

<sup>o</sup> En el original impreso, sólo dice: enero.

pañía, 1852, 31 pp),<sup>6</sup> en la sesión del 30 de octubre del mismo año<sup>p</sup>.

En el *Opúsculo* se describen 41 pacientes (11 con lepra manchada),<sup>21</sup> con tres tipos de lepra: la lepra leonina o nodular (elefanciasis de los griegos), la lepra antonina o anestésica y, como primicia mundial<sup>q</sup>, la que, desde 1938, se conoce como: lepra manchada de Lucio o lazarina,<sup>23</sup> o lepra lepromatosa difusa, o lepra de Lucio-Latapí,<sup>24</sup> o lepra "bonita".<sup>27</sup> El fenómeno de Lucio-Latapí, o eritema necrosante leproso de Lucio-Latapí, es una reacción leprosa típica consistente en vasculitis necrotizante aguda, que se manifiesta en este tipo de lepra; los estudios precursores histopatológicos del tipo de lepra en cuestión fueron publicados por Manuel Martínez Báez, en 1942<sup>s</sup>. Medina, en San Luis Potosí, SLP, en 1944, describió lo que llamó reacción inmediata a la lepromina<sup>t</sup>, que sólo se manifiesta

<sup>p</sup> El escrito está dedicado a la Escuela de Medicina de México, en testimonio de gratitud y respecto y ha sido reimpresso en varias ocasiones: En el periódico La Escuela de Medicina. En 1889 el gobierno mexicano lo reeditó para su exhibición en la Exposición Universal de París; posteriormente, fue reimpresso en: Bol Inst Patol 1910;7:17; En: González UJ. La lepra en México. El Ateneo, Buenos Aires, 1941; y En: Martínez-Barbosa X, Zacarías-Prieto J. Rafael Lucio. Su trayectoria en la Escuela de Medicina. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM, 2006 (Col. Archivalia Médica núm. 5).<sup>1,7,11</sup>

<sup>q</sup> Algunos dicen que quizá la primicia le correspondería a Ladislao de la Pascua, aunque éste sólo la mencionó en un escrito titulado "Elefanciatis de los griegos", firmado el 3 de noviembre de 1843 y publicado el 1 de julio de 1844 en el periódico de la Sociedad Filoiátrica de México.<sup>21</sup> De cualquier manera, ese escrito del Dr. y Pbro. Ladislao de la Pascua está considerado la primera publicación acerca de la lepra en el mundo.<sup>22</sup>

<sup>r</sup> Fernando Latapí C rescató del olvido la descripción de Lucio-Alvarado, en 1938,<sup>25,26</sup> y añadió a la descripción la infiltración cutánea difusa; después de la publicación de Latapí, González Ureña, Escalona y Palomo agregaron también a la descripción la alopecia cefálica.

<sup>s</sup> Martínez BM. Nota preliminar sobre la histopatología de las manifestaciones cutáneas de la forma de Lucio de la lepra. Gac Méd Méx 1942;72:261.

<sup>t</sup> Se puede presentar a las 4 horas, a diferencia de la reacción de Fernández, encontrada en los casos tuberculoides, en un periodo de 24 a 48 horas.<sup>28</sup>



**Figura 3.** Estatua de Rafael Lucio Nájera.

en los pacientes que experimentan el fenómeno de Lucio-Latapí.<sup>1,2,9,29,30</sup> El *Opúsculo* es “una excelente y completa descripción clínica y de anatomía patológica macroscópica por aparatos y sistemas, con una interpretación de la patogenia, conceptos terapéuticos y epidemiológicos, que se adelantaron a su época y que continúan vigentes”.<sup>21</sup>

*«Si su talla de clínico y de gran maestro, su cultura artística y sus prendas de bondad humana no fuesen bastantes, estos descubri-*

*mientos suyos [lepra manchada o lazarina] bastarían para perpetuar su nombre»*

IGNACIO CHÁVEZ SÁNCHEZ<sup>31</sup>

- En 1883, publicó en la *Gaceta Médica*, un trabajo acerca de la enfermedad de Addison.<sup>11</sup>
- *Apuntes sobre Patología Interna* (conocidos entre los estudiantes, como los “Toros de Lucio”, los seguían conservando los médicos recién graduados y aún los viejos prácticos no desdeñaban en consultar; fue un manuscrito, formado más que por el maestro, por los alumnos, con los datos tomados sucesivamente por éstos cada año en esa cátedra, haciéndose de él numerosas ediciones, siendo posteriormente publicados en el *Periódico de la Academia de Medicina de México*; están redactados en lenguaje hipocrático con estilo aforístico. En ese manuscrito (manual), se seguía la clasificación nosológica de Grissolle, ya que el texto de este autor era el básico en su cátedra.<sup>2,7,14</sup>
- *Breves consideraciones de las condiciones higiénicas de las maternidades.*<sup>32</sup>
- *Cuadro sinóptico de Obstetricia.*<sup>32</sup>
- *Manual de arte de los partos*, obra premiada por la Academia Nacional de Medicina.<sup>32</sup>

#### *Otras obras médicas*

- *Manual de Patología Interna* (inéedito, escrito en colaboración con el Dr. Castillo.<sup>7</sup>

*«Son más importantes los resultados morales e intelectuales que la propia belleza del arte»*

RAFAEL LUCIO<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Discurso del doctor Rafael Lucio en la Escuela de Medicina al quedar instalada la estatua de San Lucas, realizada por el artista Martín Soriano. La *Sociedad* 1860 nov. 8;6:1041 (2ª. época) (citado en la referencia 33).

### Cargos y obras no médicas

Fue un conocedor de las Bellas Artes (música, pintura, escultura), coleccionista de arte<sup>v</sup> (pintura, escultura<sup>w</sup>)<sup>8</sup> y crítico de arte,<sup>33</sup> aficionado al cultivo de las flores, por lo que:

Escribió sobre el cultivo de la flor de la camelia.<sup>8</sup>

Participó en la clasificación del depósito de cuadros (2000 obras), existente en el Convento La Encarnación.<sup>5,33</sup>

Participó con varias obras de su propiedad, en la Decimosexta Exposición Nacional de Obras de Bellas Artes de México, en diciembre de 1873.<sup>34</sup>

Su pericia en el campo de la pintura, le permitió escribir: *Reseña histórica de la pintura mexicana de los siglos XVII y XVIII*<sup>x</sup> (segunda reimpression, imprenta de J –o F– Abadiano, 1864; tercera reimpression, Oficina Tip. de la Secretaría de Fomento, 1889<sup>y</sup>; cuarta reimpression, 1953).<sup>5,7,9,33</sup>

Sus conocimientos en el campo de la escultura lo hicieron partícipe, en junio de 1873, de la Comisión Calificadora del Concurso para la construcción del Monumento a Benito Juárez.<sup>35</sup>

Su sapiencia en el campo de la música le permitió ser miembro de la Sociedad Filarmónica Mexicana.<sup>36</sup>

<sup>v</sup> Su colección artística privada se consideró la más valiosa que existía en México.<sup>33</sup>

<sup>w</sup> La pieza arqueológica llamada *Monito de obsidiana* la adquirió en 1869, como pago de una visita médica domiciliaria, vendiéndola después al Museo Nacional de Antropología, en \$600, en 1876-1877.

<sup>x</sup> Boletín de la Sociedad Mexicana de Geografía y Estadística, México, 1863:253-261.<sup>33</sup>

<sup>y</sup> Más que reimpression, sería una segunda edición, pues aparece como fecha de terminación: 25-03-1864 (algunos dicen que la fecha de publicación es 1886).<sup>6</sup>



Figura 4. Pedestal de la estatua de Rafael Lucio Nájera.

### Vida familiar

Se casó con María Isidora Teodora Prudencia Guadalupe Ortega Villar (1831-1895)<sup>z</sup>, de Toluca, el 29 de diciembre 1846, en el Sagrario de la Ciudad de México; procrearon once hijos<sup>aa</sup>: Lázaro, Víctor<sup>ab</sup>, Ramona, Eulalia, Martín, Luciano, Vicente, María, Manuel, Alberto y Josefa.

<sup>z</sup> Reposa también en el panteón del Tepeyac, a lado de su esposo, desde el 14 de julio de 1895.<sup>10</sup>

<sup>aa</sup> Algunas pinturas, obra de sus hijas, participaron en exposiciones en la Academia Nacional de San Carlos (Garay A. El doctor Lucio. Apuntes biográficos. La Escuela de Medicina 1886 abr. 1;VII(15):203-207; ¡Rafael Lucio!. 1886 jun. 1;VII(17):261-263) (citados en la referencia 33).

<sup>ab</sup> Víctor Lucio Ortega (1849-1918) fue profesor de Farmacia (cátedras de historia natural de las drogas simples y primero y segundo cursos de análisis químico) en la Escuela Nacional de Medicina de 1884-1918 (Schifter L, Aceves P. Los farmacéuticos y la química en México (1903-1919): prácticas, actores y sitios. Estudios de Historia Moderna y Contemporánea de México 2016;51:72-92).



**Figura 5.** Retrato de Rafael Lucio Nájera.

Murió en la Ciudad de México (calle del Águila núm. 25, altos), el 30 de mayo de 1886, a las 11:45 horas, a los 66 años, de aterosclerosis cerebral;<sup>37</sup> fue enterrado al día siguiente, en el panteón del Tepeyac<sup>ac</sup>.<sup>2,9,10</sup>

#### *Homenajes adicionales posteriores a la muerte*

El 2 de septiembre de 1886 se realizó una velada fúnebre<sup>6</sup> con la participación de los representantes<sup>ad</sup> de las sociedades médicas y culturales vigentes de la capital y de la provincia (Academia Nacional de Medicina, Sociedad Pedro Escobedo, Consejo de Salubridad, Sociedad de

<sup>ac</sup> Lote Perpetuidad A, fosa 6.<sup>10</sup>

<sup>ad</sup> Los representantes fueron: Manuel Domínguez, Juan Ramírez de Arellano, Domingo Orvañanos, Francisco Patiño, Manuel Flores, Adrián de Garay, Hilarión Frías y Soto, Manuel M. Contreras, Aurelio C Silvera, y Jesús Chico, respectivamente.<sup>11,33</sup> Los testimonios se publicaron en: Velada fúnebre en memoria del doctor Rafael Lucio. *Gac Méd Méx* 1886 sept. 15;XXI(18):397-420.<sup>33</sup>

Farmacia, Cuerpo Médico Militar, Sociedad Filoiátrica, Liceo Hidalgo, Escuela Nacional Preparatoria, Sociedad Médica Miguel Jiménez, de Puebla, y Sociedad Fraternal Médico-Farmacéutica, de Guanajuato.<sup>11</sup>

Basado en un proyecto de Francisco Sosa, de 1887, el entonces Presidente de la República, Porfirio Díaz M, lanzó una convocatoria para que cada estado del país aportara dos estatuas de hijos ilustres de su estado, para el Paseo de la Reforma<sup>ae</sup>; el 16 de septiembre de 1889, se develó la estatua de Rafael Lucio Nájera<sup>af</sup>, obra del escultor neoclasicista Epitacio Calvo, de cuerpo entero, fundida en bronce, en el citado Paseo de la Reforma de la Ciudad de México; la escultura fue donada por su estado natal, en reconocimiento a la inteligencia, profesionalismo, generosidad y sabiduría de este ilustre médico del siglo XIX. La estatua del Paseo de la Reforma y otra de él, en Xalapa, lo representan sosteniendo en sus manos la cabeza de su hijo, muerto de enfermedad desconocida, y a quien le realizó la autopsia.<sup>39</sup>

Se colocó un monumento que remata con su busto en bronce, en el patio principal de la Escuela Nacional de Medicina, inaugurado por Porfirio Díaz M, el 20 de junio de 1888, y un óleo en el Paraninfo del Palacio de Medicina.<sup>3,11,13,14</sup>

Existe un retrato en la galería de presidentes de la Academia Nacional de Medicina; en 1995, se le puso su nombre a una de las salas de actividades

<sup>ae</sup> Además de la de Rafael LN, la otra estatua enviada por parte del estado de Veracruz fue la de Miguel Lerdo de Tejada.<sup>3</sup> Posteriormente, en una segunda etapa, Veracruz ha aportado otras dos estatuas: la de Manuel Gutiérrez Zamora y la de Erasmo Castellanos Quinto.

<sup>af</sup> La estatua en cuestión y su pedestal están perdidos desde septiembre de 2010, después de que fuera derribada en un accidente automovilístico.<sup>38</sup> La Coordinación Nacional de Asuntos Jurídicos del Instituto Nacional de Antropología e Historia presentó ante la PGR una denuncia por la ausencia de la escultura, a la que le fue asignada el número de averiguación previa 121/UEIDAPLE/LE/14/2011.



Figura 6. Escudo del municipio Rafael Lucio, Veracruz.

cotidianas de la Academia y en 2008 se bautizó con su nombre a las oficinas y salas, en donde se edita la Gaceta Médica de México.<sup>6,11,40</sup>

Diversas calles, colonias, escuelas, y hospitales<sup>41</sup> llevan su nombre; en el estado de Veracruz, al municipio llamado anteriormente San Miguel del Soldado se le dio su nombre por decreto del 5 de noviembre de 1932.<sup>42</sup>

Rafael Lucio Nájera “fue un verdadero apóstol que vio en su profesión no un medio de hacer grande fortuna, sino un recurso para aliviar a los que sufren. Su caridad era inmensa; tan grande como su saber y puso éste y aquélla al servicio de la humanidad”.<sup>13</sup>

Una muestra de su caridad ocurrió cuando, junto con otros, contribuyó para la compra del antiguo edificio de la Santa Inquisición para transformarlo en la Escuela Nacional de Medicina.<sup>22</sup>

Rafael Lucio Nájera y Ladislao de la Pascua y Martínez (1815-1891) se consideran los precursores de la Dermatología mexicana.<sup>24</sup>

## REFERENCIAS

1. Anónimo. Páginas clásicas de la Medicina. Rafael Lucio y Nájera. *Prensa Med Mex* 1955 jul. 30;20(7):154-157 (En el texto se agradece la recopilación de datos biográficos a Obdulia Rodríguez y Fernando Latapi).
2. Rodríguez de RAC. El periódico de la Academia de Medicina (1851-1852). *An Med (Mex)* 2010;55(1):46-50.
3. Sosa F. Rafael Lucio. En: *Las Estatuas de Reforma*. UNAM, México, 1996:21-30 (Biblioteca del Estudiante Universitario, No. 119).
4. Quijano-Pitman F. La lepra de Lucio. *Gac Méd Méx* 1996;132(3):333-334.
5. Prieto MJZ. Don Rafael Lucio y Nájera a 190 años de su nacimiento. *Gac Fac Med UNAM* 2009 oct. 10;(609):14.
6. García-Procel E. La sala Rafael Lucio en la Academia Nacional de Medicina. *Gac Méd Méx* 1996 mar-abr.;132(2):113-114.
7. Flores y T F de A. Historia de la Medicina en México, desde la época de los indios hasta la presente. Oficina de Tipografía de la Secretaría de Fomento, México, 1888 (edición facsimilar, IMSS, 1982;III:passim).
8. Sosa F. Elogio fúnebre del ilustre Dr. D. Rafael Lucio. Oficina Tip. de la Secretaría de Fomento, México, 1886:passim
9. Martínez GM. Cuatro médicos personales del emperador Maximiliano de Habsburgo. 1864-1867. *Bol Mex His Fil Med* 2003;6(1):17-22.
10. Reed TL. Rafael Lucio, en: *El Panteón del Tepeyac y sus residentes*. EDAMEX, México, 1996:70-73.
11. Viesca TC (coord.). *La Academia Nacional de Medicina de México. 150 años de actividad ininterrumpida*. Academia Nacional de Medicina-Intersistemas-Conacyt, México, 2014:passim.
12. González NM. La vida social. Trasfondo humano, en: Cosío VD. *Historia Moderna de México. El Porfiriato*. Hermes, México, 1985:113.
13. Leduc A, Lara PL, Roumagnac C. *Diccionario de Geografía, Historia y Biografía Mexicanas*. Librería de la vda. de Ch. Bouret, París-México, 1910:572-573 (ítem: Lucio (Rafael)).
14. Ruiz LE. *Apuntes históricos de la Escuela Nacional de Medicina*. UNAM, México, 1963:passim (colección Archivalia Médica No. 1) (prólogo de Salvador Iturbide Álvarez).



15. Sotelo J. Academia Nacional de Medicina de México. El Manual Moderno, México, 2001:*passim*.
16. Torres TJ. Historia de la Medicina Forense en México hasta el Centenario de la Facultad Nacional de Medicina, en: Quiroz CA. Medicina Forense. Porrúa, México, 2003:6.
17. Fernández del C F, Castañeda VH. Directores de la Escuela de Medicina, en: Del Palacio de la Inquisición al Palacio de Medicina. UNAM, México, 1986:189.
18. Morales DC. Quién es quién en la nomenclatura de la Ciudad de México (Apuntes biográficos de las personas cuyos nombres aparecen en dicha nomenclatura). B. Costa-Amic Editor, México, 1971:340 (ítem: Lucio, Dr. Rafael).
19. Palomar de MJ. Diccionario de México. Editorial Trillas, México, 2005:786 (ítem: Lucio Nájera, Rafael).
20. Fajardo OG, Salazar A. Médicos, muerte y acta de defunción, Benito Juárez murió de neurosis del gran simpático en 1872. Rev Fac Med (Mex) 2006 jul.-ago;49(4):172-173.
21. Ortiz Y. Rafael Lucio y su contribución a la medicina mundial, en: Somolinos PJ (coord.). Contribuciones mexicanas a la investigación médica. UNAM, México, 1984:83-101.
22. Rodríguez O. Dr. Ladislao de la Pascua. Rev Cent Dermatol Pascua 2004 ene-abr.;13(1):7-13.
23. Latapí F, Chevez A. Interpretación actual de la lepra de Lucio. V Congreso Internacional de lepra. Habana, Cuba, 1948 abr.
24. Saúl A. Lecciones de Dermatología. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 2015:*passim*.
25. Latapí F. Manifestaciones agudas de la lepra. Rev Med 1938 oct.;18:526-538.
26. Latapí F, Ortiz Y. Historia de la Dermatología en México, en: Academia Nacional de Medicina. Libro Conmemorativo del Primer Centenario. Comité Editorial de la Comisión Organizadora del Congreso del Centenario, México, 1964;II:565-592.
27. Browne SG. Enfermedades micobacterianas: lepra, en: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF. Dermatología en Medicina General. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1988;3:2415-2429.
28. Latapí F, Chevez ZA. La lepra "manchada" de Lucio, en: Arenas R. Fernando Latapí, sus contribuciones a la Dermatología. Editores de Textos Médicos Mexicanos, México, 2009:28-39.
29. Macotella-Ruiz E. La Dermatología. La lepra. En: Aréchiga H, Somolinos J (comps.). Contribuciones mexicanas al conocimiento médico. FCE, México, 1993:200-207.
30. Brown HA. El Dr. Lucio y la lepra lazarina, en: Aportes de México a la medicina. La Independencia: ciencia y política. Editorial Amaquemecan, México, 1990;(3):19.
31. Chávez SI. México en la Cultura Médica, en: Arnáiz y F A (comp.). México y la Cultura. Secretaría de Educación Pública, México, 1961;II:885.
32. Barquín CM. La medicina del México independiente en el siglo XIX. La contribución latinoamericana. Los médicos notables, en: Historia de las Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina, UNAM, México, 1989:409.
33. Somolinos-Palencia J. El doctor Rafael Lucio y las artes. Gac Méd Méx 1980;116(9):422-428.
34. Catálogo de la Decimosexta Exposición Nacional de Obras de Bellas Artes de México. Imprenta de la V. e Hijos de Murguía, México, 1873:*passim*.
35. Cosío VE. Las letras y las artes. Las artes plásticas. Escultura, en: González y G L, Cosío VE, Monroy G. La vida social, en: Cosío VD. Historia Moderna de México. La República Restaurada. Hermes, México, 1956:855.
36. Cosío VE. Las letras y las artes. La música. Conciertos y festivales, en: González y G L, Cosío VE, Monroy G. La vida social, en: Cosío VD. Historia Moderna de México. La República...op. cit., pág. 906.
37. Acta de Defunción. Lucio, Rafael. Documento propiedad de la Familia Lucio-Espíndola-Alcocer (No. de Acta 856, realizada a las 14:30 horas, ante Wenceslao Briseño, Juez del Estado Civil, siendo el informante Juan Bautista Ascorve, comerciante, con domicilio en la calle de la Mariscala No. 1, siendo testigos los comerciantes José y Ventura Liñán, con domicilio en la calle de la Mariscala No. 3) (<https://www.facebook.com/884992141522303/photos/pcb.1420907237930788/1420906794597499/?type=3&theater>) (consultado el 24-04-2018)
38. Ventura A. Un ciudadano, tras las pistas de un monumento perdido. El Universal 2017 ago. 14 (<http://www.eluniversal.com.mx/articulo/cultura/patrimonio/2017/08/14/un-ciudadano-tras-las-pistas-de-un-monumento-perdido>) (consultado el 24-04-2018) (Cf. Alvarado OJG. Regresen la estatua del Dr. Lucio. Relatos e historias en México 2016 abr.;(92):10.
39. Vicarte SR. Las calles del Centro Histórico: Los personajes que le dieron nombre. H. Ayuntamiento de Xalapa, Ver., México, 2007:51.
40. Méndez CF y col. Cronología de la medicina durante el Virreinato, el México independiente y contemporáneo. En: Barquín CM, Méndez CF. Historia gráfica de la medicina. Méndez Editores, México, 2009:820.
41. Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz, «Dr. Rafael Lucio» (<http://www.cemev.gob.mx/historia.html>) (consultado el 24-04-2018).
42. H. Ayuntamiento de Rafael Lucio. Enciclopedia de Los Municipios y Delegaciones de México. Estado de Veracruz-Llave (<http://siglo.inafed.gob.mx/enciclopedia/EMM30veracruz/municipios/30136a.html>) (consultado el 25-04-2018).

**NUEVO**



# Garbican®

Pregabalina

## INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR<sup>1</sup>

### EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.<sup>3,5,6</sup>

SÍNTOMAS<sup>2</sup>

DOLOR  
ARDOR

HORMIGUEO  
QUEMAZÓN

DOSIS

2 A 3   
VECES   
AL DÍA<sup>3</sup>

EFICACIA

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN.<sup>3</sup>

POTENCIA

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.<sup>3</sup>

Mayor potencia que gabapentina en la reducción del dolor.<sup>4</sup>

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO<sup>3</sup>

Baja incidencia de eventos adversos.<sup>5</sup>

Buena tolerabilidad.<sup>6</sup>

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.<sup>7</sup>

## EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE



 LIOMONT

8 Años

Infinitamente

Referencias:

1. Carretero CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antiepiléptica. OFFARM 2005;24(11):123-125
2. Correa-Ramos G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Cordes 2014;25(2):189-199
3. Alati N, Couzou G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
4. Wang CM, Liu D, Fumback WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNP) and postherpetic neuralgia (PHN) 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(1):169-180
6. Horga de la Parra J, Horga A, Horga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007;5:167-173
7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-18
8. Información Para Prescribir Garbican®

Reg. Núm. 06982015 SSA/N. No. de Ingreso: 173300200751



## Derechos y obligaciones de los usuarios del servicio de salud

### Rights and obligations of users of the health service.

Mauricio Reyna-Lara

#### Resumen

El principio de asistencia jurídica, en la calidad de la atención de los servicios de salud, son enunciados desde el carácter internacional en el Comité de derechos económicos, sociales y culturales, citado en el principio (d) la calidad debe ser la más apropiada posible, conforme a la ciencia y la tecnología en beneficio de la salud humana; consideración que la legislación nacional en materia de salud ha buscado respetar y replicar en las entidades federativas del país, con la idea de cubrir las necesidades de los ciudadanos y respetando la de sus instituciones.

**PALABRAS CLAVE:** Servicios de salud.

#### Abstract

The principle of legal assistance, in the quality of health services, is enunciated from the international point of view in the Committee of Economical, Social and Cultural Rights; they are quoted in the principle (d) of quality that should be as appropriate as possible; according to the science and technology for the benefit of human health. The national legislation on health has taken into consideration the quality, trying to respect and replicate in the federal entities of the country, with the idea of being able to cover the needs of citizens and respecting its institutions in charge of the service.

**KEYWORDS:** Health services.

Director de becas y enlace con la comunidad, Universidad Nacional Autónoma de México.

**Recibido:** junio 2018

**Aceptado:** agosto 2018

#### Correspondencia

Mauricio Reyna Lara  
mreyna@unam.mx

#### Este artículo debe citarse como

Reyna-Lara M. Derechos y obligaciones de los usuarios del servicio de salud. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):780-791.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2437>



## ANTECEDENTES

El derecho a la salud es un derecho preponderante que desde el artículo 4 de la Constitución Federal se establece para toda persona que se encuentre en el territorio nacional, de manera preventiva, curativa y de rehabilitación, así como de los tratamientos paliativos que sean necesarios bajo un diagnóstico que detecte una enfermedad crónica degenerativa. El servicio de salud es proporcionado por las diversas instituciones públicas, privadas y de carácter social.

Los beneficiarios de los diversos servicios de salud tienen el derecho de recibir la atención sin ningún tipo de discriminación, desde la relación médico-paciente como de los medicamentos y los insumos esenciales para un oportuno y temprano diagnóstico y tratamiento de los padecimientos detectados por las unidades médicas de consulta, hospitalización y de alta especialización, conforme a las instituciones encargadas y autorizadas para dar los servicios.

El acceso a los servicios deberá ser de manera igualitaria para toda la población, y equitativa atendiendo al derecho de proporcionalidad, es decir, en la misma proporción en que sean requeridos por los beneficiarios serán proporcionados para ellos, sin distinción cuantitativa y cualitativa, de ahí que, con el propio artículo 1 de la Constitución Federal, desde el año 2011 se pueda establecer como un derecho humano.

El trato debe ser digno, respetuoso bajo un esquema de calidad, no importando la condición económica, física o mental de los beneficiarios, alejado de todo apodo o adjetivo peyorativo.

Deberán suministrarse los medicamentos necesarios correspondientes al servicio que se brinda y bajo el cuidado de que sean calificados como adecuados por el profesionista médico encargado de prescribirlos, sin que se tenga que variar

la fórmula o envase que ha sido calificado como autorizado por las autoridades sanitarias.

Que el beneficiario reciba toda la información necesaria, suficiente, clara, oportuna y veraz sobre su situación física o mental diagnosticada por el personal de salud, conforme al servicio que corresponda, así como la orientación sobre la atención médica en relación con los posibles riesgos y alternativas de los procedimientos diagnósticos terapéuticos y quirúrgicos que se le pretenden aplicar; por lo que el beneficiario o usuario del servicio debe comprender razonadamente todo procedimiento al que el personal de salud pretenda someterlo. Ello le permitirá decir libremente sobre su atención, así como otorgar el consentimiento válidamente informado y razonado para admitir o rechazar el tratamiento o procedimiento del que se trate. Derivado de tal derecho, el usuario del servicio o paciente tiene la obligación de dar la información que tenga acerca del estado de salud que haya padecido previamente o las atenciones derivadas del padecimiento o de otros padecimientos.

Todo beneficiario del servicio de salud debe también contar con un expediente clínico, que deberá ser requisitado y llenado por el personal de salud con los datos que establece para ello la Norma Oficial Mexicana de Salud, específica del expediente clínico número 004.<sup>a</sup> La información y atención derivada del servicio deberá darse bajo el principio de confidencialidad y protección de los datos personales del beneficiario por los sujetos obligados.<sup>b</sup> Los usuarios o pacientes

<sup>a</sup> Norma Oficial Mexicana de Salud del Expediente NOM-004-SSA3-2012: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5272787](http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787) (Fecha de consulta: 26/03/2018).

<sup>b</sup> Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5469949&fecha=26/01/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5469949&fecha=26/01/2017) (Fecha de consulta: 26/03/2018).

Así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y su reglamento: <http://>

del servicio deben dar contestación al interrogatorio derivado del llenado del expediente clínico.

El beneficiario podrá decidir libremente sobre su atención, con la salvedad de que deberá someterse a los trámites administrativos que cada unidad de atención médica requiera para brindarle el servicio, informándole de la misma forma sobre los procedimientos que rigen el funcionamiento de los establecimientos para el acceso y obtención de los servicios de atención médica. En el mismo tenor, el beneficiario podrá contar con las facilidades para obtener una segunda opinión.

Toda persona podrá recibir el servicio de urgencia, siempre que lo necesite por su estado de salud, indistintamente en cualquier servicio de salud conforme a las posibilidades de quien deba brindarlo y conforme a las necesidades de quien deba recibirlo, sin limitación alguna, sólo por caso fortuito<sup>c</sup> o de fuerza mayor<sup>d</sup> del prestador del servicio.

El beneficiario tendrá el derecho de inconformarse del servicio recibido y exponer la queja que considere oportuna por las fallas en el servicio o en los prestadores del mismo. Nunca se tendrán que cubrir cuotas de recuperación específicas por cada servicio que reciba el beneficiario cuando se trate de sector público

[www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LFPDPPP.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LFPDPPP.pdf) (Fecha de consulta: 24/03/2018).

<sup>c</sup> Se entiende por caso fortuito según el Diccionario de Derecho de Rafael de Pina y Rafael de Pina Vara que: "Es el acontecimiento que no ha podido ser previsto, pero que, aunque lo hubiera sido, no habría podido evitarse". DE PINA, Rafael y Rafael de Pina Vara. (1994). *Diccionario de Derecho* (20ª edición). México: Porrúa: 148.

<sup>d</sup> Y se entiende por fuerza mayor según el Diccionario de Derecho de Rafael de Pina y Rafael de Pina Vara que: "El acontecimiento ajeno a la conducta del deudor y producido al margen de la misma con fuerza incontestable, liberando al obligado de la responsabilidad del incumplimiento de la obligación" DE PINA, Rafael y Rafael de Pina Vara. (1994). *Diccionario de Derecho* (20ª edición). México: Porrúa: 296.

o de un programa social. El beneficiario del servicio deberá responsabilizarse del buen uso de las instalaciones y del servicio por el que son atendidos, conforme a los reglamentos internos de cada institución.

Entre las obligaciones de los beneficiarios de los servicios de salud se encuentran conducir sus acciones tendientes a proteger la salud y prevenir las enfermedades; hacer uso de las credenciales o identificación del servicio sin transferirlas; informarse sobre los procedimientos que rigen en el establecimiento que le brinde el servicio; informarle veraz y oportunamente al personal de salud acerca de sus antecedentes, necesidades y problemas de salud; cumplir con las recomendaciones de prescripción, tratamiento o procedimiento en general que le otorgue el personal de salud; informarse acerca de los riesgos y alternativas de los procedimientos terapéuticos y quirúrgicos que se le indiquen o apliquen, así como de los procedimientos de consulta y quejas.

Los pacientes o usuarios deben ante todo dar un trato respetuoso al personal de salud.

El médico tiene que tener la habilidad de ganarse la confianza del enfermo, no sólo para que otorgue confianza del enfermo, no sólo para que otorgue confiadamente la información pertinente, sino porque la misma confianza tiene un valor terapéutico probado. Acercarse al paciente requiere, más que una técnica, una actitud que revele el verdadero interés que se tiene por ayudar.<sup>e</sup>

Mientras, el paciente debe cuidar las instalaciones y hacer uso de las mismas con las especificaciones y fines por las que han sido creadas, siguiendo las indicaciones del personal

<sup>e</sup> Lifshitz, Alberto. (s. f.). *Los fracasos de la medicina y otros ensayos*. México: Palabras y Plumitas Editores: 68.



de salud e informándose de las mismas existentes para su uso y mantenimiento.

Pagar las cuotas o aportaciones del servicio, dependiendo de los beneficios del servicio que se trate, ya sea como derechohabiente o beneficiario del servicio de salud pública, o en su caso conforme sea establecido en el sector privado por cada establecimiento de salud.

### Las formalidades del acto médico

Entre las formalidades del servicio de salud se encuentra el expediente clínico, el consentimiento informado, la receta médica, las constancias médicas. Deben cumplir con ciertas características que no pueden omitirse en los procedimientos que se llevan a cabo por los servicios de salud.

Atendiendo la importancia y peculiaridad de cada una de las formalidades antes referidas, serán tratadas en el presente apartado de manera independiente.

### El expediente clínico

El expediente clínico está regulado por la Norma Oficial Mexicana de Salud número 004, denominada con el mismo nombre, y establece los criterios científicos, tecnológicos y administrativos obligatorios para que el personal de salud elabore un archivo del expediente clínico con todos los datos personales y clínicos de un usuario o paciente del servicio médico, de tal forma que el uso del mismo sea confidencial y de integración obligatorio para todos los prestadores de servicio de atención médica de los sectores público, social y privado.

El expediente clínico es divergente conforme al servicio médico del que se trate, de tal forma que su integración podrá ser por consulta externa (general y especializada), urgencias y hospitalización. Respecto del expediente odontológico

se tomará en consideración, además de lo que dispone la norma 004 referida en el presente apartado, lo dispuesto por la norma NOM-013-SSA2-2015,<sup>f</sup> para la Prevención y Control de Enfermedades Bucales. En los casos de los expedientes de psicología clínica se ajustarán al servicio prestado y sólo atenderán las normas generales que dispone la propia 004. En los casos de transfusión de unidades de sangre, se hará conforme es señalado en la Norma Oficial Mexicana de Salud (NOM-253-SSA1-2012),<sup>g</sup> referida a la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

Entre las características materiales de su estructura se encuentra que deberá tener una cubierta o carpeta, sistema de identificación de la condición del riesgo de tabaquismo activo o pasivo, hoja frontal, de revisión, trabajo social, dietología, ficha laboral, entre lo más común. También podrá anexarse, si existiera por el servicio privado, el contrato de la prestación del servicio. Todo expediente clínico debe integrarse con el nombre y domicilio del establecimiento de salud o del concesionario, así como la información del paciente o usuario del servicio, como: nombre, sexo, edad y domicilio del usuario.

Por lo que respecta al expediente en consulta externa, deberá contener el historial clínico consistente en el interrogatorio que deberá estar conformado, como mínimo, por: ficha de identificación; antecedentes de las cuestiones genéticas familiares; las personales patológicas en las que serán incluidas si es un paciente exfuma-

<sup>f</sup> Para mayor referencia puede ser vista la Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-2015, para la prevención y control de enfermedades bucales. <https://www.amicdental.com.mx/descargas/NORMA013.pdf> (Fecha de consulta: 11/04/2018).

<sup>g</sup> Para mayor referencia puede ser vista la NOM 2533, Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5275587&fecha=26/10/012](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275587&fecha=26/10/012) (Fecha de consulta: 11/04/2018).

dor, exalcohólico y exadicto; las cuestiones no patológicas; padecimiento actual, tabaquismo, alcoholismo y alguna otra adicción, e interrogatorio por aparatos y sistemas; exploración física como hábitos exteriores, signos vitales (pulso, temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria), datos de cabeza, cuello, tórax, abdomen, miembros y genitales; resultados previos y actuales de estudios de laboratorio, gabinete, etcétera; terapéutica prescrita y resultados obtenidos; diagnósticos o problemas clínicos.

Deberá incluirse en el expediente clínico la información sin obviar u omitir las notas de evolución de los pacientes, que serán elaboradas por el médico tratante cada vez que proporciona la atención al paciente ambulatorio, de acuerdo con el estado clínico de éste, en las que describirán la evolución y actualización del cuadro clínico (incluido tabaquismo, alcoholismo y otras adicciones); la detección de los signos vitales; resultados de los estudios de los servicios auxiliares de diagnóstico y tratamiento; diagnósticos, y tratamiento e indicaciones médicas en el caso de medicamentos, señalando como mínimo: dosis, vía de administración y periodicidad.

En el caso de control de embarazadas, niños sanos, diabéticos, hipertensos, entre otros, las notas deberán integrarse conforme a lo establecido en las Normas Oficiales Mexicanas respectivas.

Respecto de las notas de interconsulta, deben ser también anexadas al expediente clínico, elaboradas por el médico consultado, en las que se establece el criterio diagnóstico, plan de estudios, sugerencias diagnósticas, tratamiento.

Las notas de referencia/traslado son anexadas al expediente clínico junto con la copia del resumen con que se envía al paciente, describiendo de dónde es enviado el paciente y el establecimiento que lo recibe, un resumen clínico en el

que se exprese el motivo del envío, impresión diagnóstica (incluido tabaquismo, alcoholismo y otras adicciones), y en su caso, la terapéutica prescrita.

Los expedientes clínicos se encuentran en posesión de la institución o establecimiento de salud y debe resguardarlo confidencialmente hasta por un tiempo de 10 años, contados a partir del último acto médico. Los prestadores del servicio podrán expedir, prestar o certificar las hojas del expediente clínico a los particulares que demuestren un interés jurídico pleno mediante los procedimientos de la unidad de transparencia respectiva de su institución o mediante el portal de transparencia respectiva,<sup>h</sup> o en cuestiones que tengan relación de haber sido solicitado mediante autoridad competente y de manera oficiosa. De la misma forma, no puede expedirse o transferirse información de los expedientes electrónicos.

Entre los requisitos formales en la integración del expediente clínico, el personal de salud debe cuidar que en él se exprese de manera sencilla; si es necesario utilizar un lenguaje técnico, que no exprese abreviaturas, con letra legible, sin enmendaduras y tachaduras, y que aparezca el nombre completo de quien realiza la atención médica.

### El consentimiento informado

Por cuanto a las características generales de poder entender la naturaleza del consentimiento informado o consentimiento bajo información que es comúnmente utilizado en la prestación de los servicios de atención médica o de inves-

<sup>h</sup> Procedimiento que establece el acceso a la información pública en su título quinto de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública vigente; puede ser consultada en la página web: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFTAIP\\_270117.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFTAIP_270117.pdf) (Fecha de consulta: 13/04/2018).



tigación, nos puede llevar a comprender que, primeramente, la palabra *consentimiento* según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, significa: “Acción y efecto de consentir. Conformidad de voluntades entre los contratantes”.<sup>i</sup> De la misma forma, en el ámbito jurídico podemos señalar que el consentimiento es definido por el Diccionario Razonado de Legislación y Jurisprudencia como “La adhesión de uno a la voluntad de otro; o el concurso mutuo de la voluntad de las partes sobre un hecho que aprueban con pleno conocimiento. El consentimiento es expreso o tácito: expreso es el que se manifiesta por las palabras o señales; y el tácito el que se infiere de los hechos”.<sup>j</sup>

De lo anterior, es claro que frente a la atención médica e investigación el consentimiento al que se refiere frente a todo procedimiento médico debe darse de forma expresa y no tácita, de tal forma que el profesional o personal de salud proporcione al paciente o usuario del servicio la información sobre su diagnóstico, pronóstico y tratamiento referido al padecimiento que amerite un tratamiento o rehabilitación.

Al expresar por parte del personal de salud o profesionalista la información sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, que conlleve el procedimiento a realizar con el paciente o usuario, debe hacerse con un lenguaje sencillo, no técnico, que le permita ser entendido por el paciente o usuario del servicio de salud, y pueda autorizar o rechazar los procedimientos médicos que se le pongan a su consideración. La comunicación entre el personal de salud es un elemento fundamental en el presente apartado, los diálogos sobre la información que se le otorgue al paciente deben ser veraces y oportu-

nos. Un ejemplo de la obligación jurídica que dispone el consentimiento informado es lo que establece la Ley General de Salud en su artículo 51 bis, y el artículo 29 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, este último a la letra señala:

**ARTÍCULO 29.-** Todo profesional de la salud estará obligado a proporcionar al usuario y, en su caso, a sus familiares, tutor o representante legal, información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento correspondientes.<sup>k</sup>

Los requisitos establecidos necesarios que deben darse en el consentimiento de información se encuentran en la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico número 004, que en concreto dispone:

- I. Que sea de forma verbal y escrita.
- II. Bajo un lenguaje sencillo de fácil comprensión para el paciente.
- III. Que el paciente tenga la capacidad física para entender y razonar la información sobre los procedimientos médicos que se le ponen a su consideración.
- IV. Que el paciente reciba la información de manera oportuna y veraz sobre su diagnóstico y tratamiento, así como los riesgos de los mismos.
- V. Que el paciente tenga las alternativas de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos que se hubieren detectado por el médico o médicos tratantes.

<sup>i</sup> Real Academia Española de la lengua. (1998). *Diccionario práctico de la lengua española*. Madrid: Espasa Plus: 176.

<sup>j</sup> ESCRICHE, Joaquín. (1911). *Diccionario razonado de legislación y jurisprudencia*. México: Librería de la Vda DE CH. Bouret: 498-499.

<sup>k</sup> Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, en el portal de la página web de la Cámara de Diputados: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_M191216.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_M191216.pdf) PSAM\_ (Fecha de consulta: 01/04/2018).

- VI. Los datos indispensables de asentar son: nombre de la institución, el nombre del profesionista o personal de salud, la nominación del documento (consentimiento informado), lugar y fecha, nombre de dos testigos designados por la persona que suscriba la autorización, nombre y firma por quien otorgue la autorización.
- VII. Y en concreto las ventajas y desventajas que sobrellevan los procedimientos de intervención conforme al diagnóstico detectado en el paciente.

Además de los requisitos para establecer la formalidad del consentimiento, es necesario mencionar que para considerarse un acto legal válido es necesario que se evidencie la libertad del paciente para poder determinar su decisión; sin embargo, es imperioso mencionar que la libertad del paciente para decidir sobre su situación de salud, en muchas de las ocasiones está plagada de ignorancia sobre el acto médico, motivo por el cual éste debe atender, con sus conocimientos, de la forma más idónea para que el paciente pueda comprender la actuación médica o del personal de salud, de tal manera que el paciente pueda decidir sobre su salud.

Un segundo elemento importante para poder considerarse un acto legal válido, es el estado consciente del paciente, que tenga las facultades de entender y razonar la información que se le da a conocer, y ante su imposibilidad por un caso de urgencia o inconsciencia transitoria o permanente, la información derivada del consentimiento tendrá que hacerse del conocimiento a algún familiar o representante legal, para que éste, a su vez, externé su voluntad.

En los casos de urgencia ante un paciente inconsciente, el médico o personal de salud podrá actuar siempre y cuando deje la evidencia en el expediente clínico del informe y procedimientos realizados, preferentemente con la firma de dos

testigos. En los casos en los que los pacientes sean menores de edad, el médico tendrá que dar aviso ministerial sobre los procedimientos médicos que deba realizar para que el representante social los autorice, y en caso de una urgencia podrá actuar con el hecho de hacer el aviso ministerial con posterioridad y dejando la evidencia médica en el expediente clínico.

Como se ha venido afirmando, el consentimiento bajo información debe tener la connotación de contemplarse bajo la razón de quien lo otorgue, de tal forma que no se pueda entender que sólo obliga al personal de salud o profesionista a informar al paciente sobre los procedimientos o actos médicos que se pretende poner en práctica a éste, ni mucho menos comprenderse que se cumple al otorgar la información y liberar cualquier responsabilidad de negligencia, impericia, error o dolo en la práctica médica.

¿Por qué? El documento se ideó con la intención de poder dar a conocer al paciente los procedimientos o actos médicos que se le aplicarán en pericia del personal de salud con la practicidad de la ciencia médica, valorando la integridad del ser humano con el hecho de que el acto médico se realice bajo la disposición ética de todo procedimiento o alternativa para la conservación o mejoramiento en la salud, sin que pueda entenderse que al otorgar un consentimiento por el paciente, familiares o representante legal, autoriza o justifica los errores o negligencia de las acciones u omisiones del acto médico, toda vez que la idoneidad de ese otorgamiento es para expresar la voluntad de aplicar los procedimientos médicos y el riesgo que éstos presentan.

### Receta médica

La Secretaría de Salud ha buscado controlar las diversas sustancias que ponen en riesgo la salud de la humanidad con el objetivo de que no sean



prescritos medicamentos<sup>1</sup> de forma deliberada, sin la autorización de un profesionista que cuente con los conocimientos necesarios en la rama de la medicina general o especialidad de que se trate. Para ello, la formalidad de la receta médica es de suma importancia, con el objetivo de identificar los medicamentos que se ponen en venta y suministro al público; de ahí que exista una clasificación de los que sólo pueden adquirirse con receta médica, manteniendo las farmacias el control de los que surtan.

Las recetas médicas deberán cumplir con los requisitos que establece el artículo 64 y 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicio de Atención Médica. Entre ellos podemos enunciar: nombre del médico profesionista, nombre de la institución que hubiese expedido el título, número de la cédula profesional (expedida por autorización de la Dirección General de Profesiones, dependiente de la Secretaría de Educación Pública), domicilio del establecimiento o entidad de salud, fecha con que se expide y firma autógrafa de quien emite la receta médica. En los casos de especialistas, deberá, además, agregar el número de registro de especialidad. Las recetas médicas pueden ser emitidas por médicos, homeópatas,

cirujanos dentistas, médicos veterinarios; los pasantes en el servicio social, de cualesquiera de las carreras anteriores, y enfermeras y parteras siempre y cuando se sujeten a lo dispuesto por la Secretaría de Salud.

En el contenido de la receta médica el emisor deberá detallar la sustancia genérica, es decir, la sustancia activa del medicamento (siempre y cuando se encuentre en el Catálogo de Medicamento Genéricos Intercambiables), además que para mayor referencia podrá anotarse la denominación distintiva comercial del medicamento, así como la dosis recomendada conforme al padecimiento del paciente, la vía de administración, frecuencia y tiempo de duración del tratamiento. Cabe señalar que para las instituciones públicas de salud, los emisores deberán sujetarse al cuadro básico de insumos de la institución, utilizando la denominación genérica. Excepcionalmente y con autorización se podrá prescribir otros medicamentos.

La clasificación de los medicamentos que establece la Secretaría de Salud se encuentra en particular en el artículo 226 de la Ley General de Salud, y serán: los que para su adquisición requieren receta o permiso especial; los que para su adquisición requieren receta médica y sólo pueden surtirse en una ocasión; los que requieren receta médica y pueden surtirse en tres ocasiones; los medicamentos que necesitan receta médica y que pueden resurtirse cuantas veces indique el médico que prescriba; los autorizados sin receta médica en los lugares autorizados por la Secretaría de Salud (farmacias o en otros establecimientos).

El 27 de mayo de 2010, por acuerdo del Consejo Nacional de Salud, se establecieron las condiciones para la venta de antibióticos en el país, que obligaron que para su venta deberían ser únicamente por prescripción médica y mediante receta, por lo que se acordó que para tal disposición los establecimientos que tienen a

---

<sup>1</sup> Por medicamento la Ley General de Salud, en México dispone en su artículo 221 que se trata de: "I. Medicamentos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios". Ley General de Salud: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MPSAM\\_191216.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MPSAM_191216.pdf) (Fecha de consulta: 13/04/2018).

El Diccionario Práctico de la Lengua Española señala que el medicamento es: "Sustancia que se administra con fines curativos o preventivos de una enfermedad", En Real Academia Española de la lengua. (1998). *Diccionario práctico de la lengua española*. Madrid: Espasa Plus: 176.

la venta o dispensa de antibióticos al público deberían llevar un registro de la fecha de adquisición de los antibióticos y venta de los mismos o desecho por vencimiento, el nombre del emisor que prescribe la receta, el número de la cédula profesional y domicilio, esto último siempre y cuando no sea retenida la receta y se selle únicamente para poder ser surtida en una segunda ocasión, siempre y cuando sea esto prescrito en ella por quien la emitió. La autoridad encargada de publicar y mantener actualizada la lista de antibióticos por denominación genérica o distintiva es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris).

En los casos de la prescripción sobre estupefacientes y psicotrópicos<sup>m</sup> sólo lo podrán hacer los profesionales que cuenten con un recetario especial que contenga un código de barras específico asignado, con el fin de que las autoridades sanitarias tengan controladas las recetas emitidas. Los tratamientos que justifiquen la emisión de las recetas médicas no deberán ser mayores a 30 días, y la dosis por día no podrá variar a las sugeridas terapéuticamente por el producto. Además, los emisores deberán cumplir con los requisitos generales de las recetas médicas referidos en el presente apartado, y lo que establecen los artículos 64 y 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicio de Atención Médica.

Los medicamentos vitamínicos y minerales no necesitan receta médica siempre y cuando no rebasen las dosis diarias establecidas en el artículo 62 del Reglamento de Insumos para la Salud.<sup>n</sup>

---

<sup>m</sup> Los estupefacientes y psicotrópicos están considerados por la Ley General de Salud en sus artículos 234 y 245; la ley ha sido consultada con fecha 05 de mayo de 2012 y puede ser vista en la página web: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>

<sup>n</sup> Reglamento de Insumos para la Salud; visto en el portal de la página web de Cofepris: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Reglamentos/roinsumos.pdf> (Fecha de consulta: 01/04/2018).

Las recomendaciones que pueden darse a los emisores de cualquier tipo de receta médica es que siempre cuenten con recetarios con hojas papel carbón, también conocido como “de duplicación”, con el objetivo de que documenten en un archivo las diversas prescripciones de los documentos emitidos a los pacientes que han venido atendiendo y diagnosticado y cuáles han sido las dosis prescritas a cada uno, independientemente de que en el expediente médico quede la evidencia médica mediante una nota o el propio consentimiento otorgado por el paciente.

Los emisores de las recetas médicas deben considerar que los recetarios son como una chequera personalizada que no puede llegar a la posesión de cualquier persona que puede darle un uso indebido y que los hace responsables por ser un documento que describe el nombre y cédula profesional del emisor. Se recomienda tener foliadas las recetas.

### Las constancias médicas

La formalidad de la constancia médica es utilizada por el personal de salud o por el responsable de un establecimiento como un medio para proporcionar al usuario cuando es solicitado por él mismo o, en su caso, por el familiar, tutor o representante legal, el resumen clínico sobre el diagnóstico detectado, así como la evolución, tratamiento y pronóstico que pueda dársele al usuario; la constancia sólo puede ser expedida por los médicos tratantes o el establecimiento del servicio que se viene brindando al usuario.

Las constancias médicas justifican comúnmente el tiempo que los pacientes disponen para su atención médica; esta información es un derecho del usuario o paciente. El resumen clínico es la información personalizada del paciente que no puede transferirse o divulgarse y no por el solo hecho de que el paciente o usuario del servicio de salud tenga el derecho de que se le



expida una constancia médica tiene el derecho de que se le entregue por el personal de salud el expediente clínico, ni mucho menos puede reproducir, fotocopiar o mutilar éste. De esta forma, al expedirse la información derivada del contenido del expediente clínico es mediante el documento denominado constancia médica, cuya naturaleza es describir la información que contiene el expediente clínico.

Es recomendable señalar al personal de salud que las constancias médicas deben ser expedidas por el o los médicos tratantes que hayan llevado a cabo la auscultación e interrogatorio con el paciente, ya que de lo contrario pueden ser utilizadas por los usuarios o pacientes como un medio de justificar la inasistencia de trabajo, legal, o hasta el hecho de haber cometido un delito, queriendo desubicarse en circunstancia de tiempo, modo y lugar.

Los requisitos formales de las constancias son los mismos que se exigen para las recetas médicas, pero no puede determinarse que dicho documento tenga la misma naturaleza de un certificado.

### Los avisos ministeriales

El aviso ministerial es un medio por el que se le da a conocer a la autoridad ministerial sobre algún hecho que pueda provenir de un acto delictivo que pone en riesgo a la salud. Esto es, el personal de salud, al tener contacto con el usuario del servicio puede presumir que el diagnóstico detectado provenga de un hecho suscitado ilícitamente por una acción u omisión que pueda considerarse prohibida por la ley. Más aún, persiste dicha obligación para el personal de salud de dar aviso cuando el paciente pierde la vida al llegar al establecimiento de salud. Su característica principal es que el paciente presumiblemente fue víctima de un acto violento que puso en riesgo la vida, que deber ser tutelada

por la autoridad como un medio de protección social.

El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica establece la obligación para que el personal de salud notifique al Ministerio Público sobre el presumible hecho ilícito; por lo que el artículo 19 a la letra señala:

I a IV....

V.- Notificar al Ministerio Público y, en su caso, a las demás autoridades competentes, los casos en que se les requieran servicios de atención médica para personas con lesiones u otros signos, que presumiblemente se encuentren vinculadas a la comisión de hechos ilícitos.º

La notificación a la autoridad ministerial puede ser por medio de un personal previamente designado para ello en el establecimiento de salud, o por el médico tratante encargado de un servicio en el momento que se brinde la atención.

La notificación puede llevarse a cabo de manera verbal o por escrito, es muy común que en el área de urgencias de un establecimiento de salud su personal esté en contacto directo con estos casos, por lo que es recomendable que ante una incidencia se tenga ubicado previamente cuál es la autoridad ministerial más próxima y los teléfonos en los que puede hacerse del conocimiento a ella, aunque posteriormente se realice de manera escrita.

En la notificación escrita debe constar la institución o establecimiento que detecta la incidencia médica sobre el usuario, la fecha y hora, las

---

º Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/comp/rlgsmpsam.html> (Fecha de consulta: 01/06/2012).

características que describan la identificación de éste, la narración del acto que se notifica, el reporte de las lesiones detectadas, el lugar o autoridad que pone del conocimiento sobre el hecho, y el nombre del personal de salud que realiza el aviso ministerial; la información debe quedar asentada en el expediente clínico del paciente.

El personal de salud que presenta una incidencia de esta naturaleza debe siempre dar aviso a la autoridad ministerial, sin prescindir de dicho procedimiento, no importando que se trate de una urgencia, porque la omisión del hecho puede hacerse atribuible a una responsabilidad legal.

Los avisos ministeriales no sólo deben considerarse bajo el hecho de los actos violentos físicos que pueden detectarse en un paciente o usuario, sino también con el hecho de que el paciente puede ser víctima de algún acto violento como generador de la violencia familiar en los grupos considerados vulnerables.

## CONCLUSIÓN

Esta reflexión hace evidente, para la administración de los sistemas de salud de nuestro país, la importancia de equilibrar con el marco legal las relaciones entre los usuarios o pacientes y el personal de salud, siendo un referente importante para la operatividad de la instituciones públicas, privadas y de asistencia social, y temas torales para atender la calidad de los servicios de salud.

Los derechos y obligaciones de los beneficiarios de un servicio de salud deben ser difundidos conjuntamente, y no por separado al grado de que pierdan la plena responsabilidad para los beneficiarios y el personal de salud que todo derecho conlleva la necesidad de tener una obligación; a lo largo de nuestra interacción social hemos ido olvidando tal binomio con responsabilidad de nuestros propios actos.

El riesgo de separarlos es empoderar al paciente sobre la exigencia de lo conveniente que son o pueden ser los derechos, sin tener presente las obligaciones en las que derivan consecuentemente por la institucionalidad de cada derecho en materia de salud; ello puede llevar a enviciar la relación del personal de salud o de los beneficiarios del servicio, como puede ser el caso de la deshumanización en la relación y el rompimiento, llegando al trato hostil con una conducta típica de ser sancionada por incurrir en actos contrarios a lo previsto en la ley; conflicto que puede desencadenar una queja, denuncia, demanda o desagrado personal en la atención.

La naturaleza sobre los objetivos de derechos y obligaciones que se tienen en las instituciones para la debida atención en los servicios de salud mejoraría la relación de los servicios, la haría más humana y de mayor calidad; así como poder medir y ubicar las consecuencias jurídicas en el personal de salud y el beneficiario del servicio en las que se determinan las acciones y omisiones de sus actos.

No obstante, la operatividad de los sistemas de salud de nuestro país y de algunos otros ha visto en nuestros días la necesidad de contar con la formación e instrucción del personal de salud en materias como la del denominado Marco Legal en Sistemas de Salud y sobre Derecho Sanitario, con la idea de mejorar el servicio y prevenir de manera oportuna los posibles conflictos que puedan suscitarse al trasgredir los derechos y obligaciones de cualesquiera de las partes que intervienen en la relación que propicia una prestación en los servicios de salud.

La formalización de la documentación médico-legal es esencial para determinar los actos que evidencian los servicios en los niveles de atención, dentro de los cuales hemos referenciado los requisitos generales del expediente clínico, la receta, constancias, certificado y avisos mi-



nisteriales; todos con la idoneidad expresada en la ley de ser documentos necesarios para complementar la atención de los usuarios en los servicios de atención. En su generalidad son documentos que expresan el derecho y obligación para la atención del personal de salud. Para llenarlos, el doctor Alberto Lifshitz señala que es una habilidad que "...representa lo que hoy se conoce como propedéutica de la clínica que constituye una competencia fundamental para poder actuar como clínico..."<sup>p</sup> y de los usuarios del servicio o beneficiario de otorgar la información necesaria de su estado de salud y datos generales que ayuden a la identificación de su diagnóstico, y una vez obtenido el mismo, cumplir con la prescripción o recomendaciones según sea el caso del personal de salud.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

### Bibliográficas

- Atienza, Manuel. (1986-1987). Una clasificación de los derechos humanos. En *Anuario de derechos humanos*, 4. Madrid. (s. e).
- De Pina, Rafael y Rafael de Pina Vara. (1994). *Diccionario de Derecho*. (20ª edición). México: Porrúa: 148.
- Escriche, Joaquín. (1911). *Diccionario razonado de legislación y jurisprudencia*. México: Librería de la Vda DE CH. Bouret: 498-499.
- Lifshitz, Alberto. (2014). *La nueva clínica*. (s. l.): Academia Nacional de Medicina.
- Lifshitz, Alberto. (s. f.). *Los fracasos de la medicina y otros ensayos*. México: Palabras y Plumas Editores.

<sup>p</sup> Lifshitz, Alberto, "La Nueva Clínica", editado por la Academia Nacional de Medicina, 2014. Pág. 18.

Real Academia Española de la Lengua. (1998). *Diccionario práctico de la lengua española*. Madrid: Espasa Plus: 176.

### Páginas web

- a. Ley General de Salud: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MPSAM\\_191216.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MPSAM_191216.pdf) (Fecha de consulta: 13/04/2018).
- b. Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5469949&fecha=26/01/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5469949&fecha=26/01/2017) (Fecha de consulta: 26/03/2018).
- c. Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LFPDPPP.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LFPDPPP.pdf) (Fecha de consulta: 24/03/2018).
- d. Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública vigente: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFTAIP\\_270117.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFTAIP_270117.pdf) (Fecha de consulta: 13/04/2018).
- e. Norma Oficial Mexicana de Salud del Expediente NOM-004-SSA3-2012: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5272787](http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787) (Fecha de consulta: 26/03/2018).
- f. Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-2015, para la prevención y control de enfermedades bucales. <https://www.amicidental.com.mx/descargas/NORMA013.pdf> (Fecha de consulta: 11/04/2018).
- g. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5275587&fecha=26/10/012](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275587&fecha=26/10/012) (Fecha de consulta: 11/04/2018).
- h. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmgsam.html> (Fecha de consulta: 01/06/2012).
- i. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MP-SAM\\_191216.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MP-SAM_191216.pdf) (Fecha de consulta: 01/04/2018).
- j. Reglamento de Insumos para la Salud: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Reglamentos/rtoinsumos.pdf> (Fecha de consulta: 01/04/2018).

# Everest<sup>®</sup>

## Montelukast

En **ASMA**<sup>1,5</sup>  
y Rinitis Alérgica

**El poder**  
de la **inspiración**

**Controla** por más tiempo la  
inflamación de las vías  
respiratorias<sup>2,3</sup>

**Disminuye** el uso de  
esteroides inhalados<sup>3</sup>

Mejora la **calidad de vida**  
del paciente<sup>4,5</sup>

Protección antiinflamatoria  
por **24 horas**<sup>4</sup>



**DE 6 MESES  
A 2 AÑOS**

Sobres con granulado  
de 4 mg

**DE 2  
A 5 AÑOS**

Tabletas masticables  
de 4 mg

**DE 6  
A 14 AÑOS**

Tabletas masticables  
de 5 mg

**DE 15  
AÑOS  
EN ADELANTE**

Tabletas  
de 10 mg



## Fiebre de origen oscuro como manifestación de lupus eritematoso sistémico

### Fever of unknown origin as manifestation of systemic lupus erythematosus.

Laura Fuentes-Márquez,<sup>1</sup> Mildreth Izquierdo-Pérez,<sup>1</sup> Ronald Maestre-Serrano,<sup>1</sup> Carlos Barrera-Guarín<sup>1,2</sup>

#### Resumen

La fiebre de origen oscuro se caracteriza por un espectro clínico de pacientes que consultan por padecer fiebre como manifestación única o predominante, mayor o igual a 38.3°C, de más de tres semanas de evolución y en quienes los resultados de la evaluación clínica y estudios paraclínicos iniciales no han identificado su causa. Se han agrupado cinco categorías que engloban las causas de la fiebre de origen oscuro, entre las que se encuentran las enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas, misceláneas y de origen desconocido. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de tipo autoinmunitario que afecta el tejido conectivo y tiene amplio rango de manifestaciones clínicas, entre las que destacan al inicio poliartritis, úlceras mucocutáneas y el eritema malar; el lupus eritematoso sistémico es una de las causas inflamatorias no infecciosas de fiebre de origen oscuro. Se comunica el caso clínico de una paciente de 51 años de edad, quien consultó al servicio de Medicina interna, por padecer un cuadro clínico de 30 días de evolución, con fiebre intermitente, diaria y cuantificada entre 38.5 y 39°C, asociada con pérdida significativa de peso; en quien se diagnosticó por hallazgos clínicos y paraclínicos lupus eritematoso sistémico, fue tratada con hidroxicloroquina y prednisona, con desaparición de la fiebre y mejoría del estado general.

**PALABRAS CLAVE:** Fiebre de origen oscuro; lupus eritematoso sistémico.

#### Abstract

Fever of unknown origin is defined as a clinical spectrum of patients who consulted for presenting fever as a single or predominant manifestation, greater or equal to 38.3°C, more than 3 weeks of evolution, and in whom clinical evaluation results and initial paraclinical studies have not identified its cause. Five categories group the causes of fever of unknown origin which include infectious, neoplastic, inflammatory non-infectious, miscellaneous and of unknown origin. Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that affects connective tissue and has a wide range of clinical manifestations, among which the presence of polyarthritides, mucocutaneous ulcers and malar erythema stand out at the beginning; systemic lupus erythematosus is one of the non-infectious inflammatory causes of fever of unknown origin. A clinical case report is made, of a 51-year-old woman, who consulted to Internal Medicine, with a clinical picture of 30 days of evolution, with intermittent fever, daily and quantified between 38.5 and 39°C, associated with significant weight loss; to which it was diagnosed by clinical and paraclinical findings systemic lupus erythematosus, treated with hydroxychloroquine and prednisolone, achieving disappearance of the fever and improvement of the general state of the patient.

**KEYWORDS:** Fever of unknown origin; Systemic lupus erythematosus.

<sup>1</sup> Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup> Hospital CARI Alta Complejidad, Barranquilla, Colombia.

**Recibido:** 15 de diciembre 2017

**Aceptado:** 9 de febrero 2018

#### Correspondencia

Ronald Maestre Serrano  
ronaldy.maestres@unilibre.edu.co  
rmaestre@unilibrebaq.edu.co

#### Este artículo debe citarse como

Fuentes-Márquez L, Izquierdo-Pérez M, Maestre-Serrano R, Barrera-Guarín C. Fiebre de origen oscuro como manifestación de lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):792-796.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1875>



## ANTECEDENTES

La primera definición formal de fiebre de origen oscuro aceptada de forma extensiva fue propuesta por Petersdorf y Beeson hace casi cinco décadas: “fiebre superior a 38.3°C que persiste sin diagnóstico durante por lo menos tres semanas a pesar del ingreso hospitalario de una semana con fines diagnósticos”.<sup>1</sup> Sin embargo, los criterios para clasificar la fiebre de origen oscuro han ido evolucionando tras muchas investigaciones y en la actualidad se ha incorporado dentro del concepto la posibilidad de realizar la mayor parte de las pruebas diagnósticas en pacientes ambulatorios o externos, más que en el ámbito hospitalario.<sup>2-5</sup> Con el fin de simplificar las causas de este síndrome, se han agrupado cinco categorías: enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas, misceláneas y de origen desconocido.<sup>4</sup>

Entre las causas inflamatorias no infecciosas de fiebre de origen oscuro se incluyen causas comunes y poco comunes; las causas comunes incluyen la enfermedad de Still en los adultos jóvenes y la arteritis de la arteria temporal en la población de adultos mayores; entre las causas poco comunes están la poliarteritis nodosa, la artritis reumatoide y, por último, el lupus eritematoso sistémico;<sup>5,6</sup> sin embargo, en países latinoamericanos, como México, el lupus eritematoso sistémico es la principal causa inflamatoria no infecciosa de fiebre de origen oscuro.<sup>4</sup> El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos e inmunocomplejos. Aproximadamente 90% de los casos se registran en mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier sexo, edad y grupo étnico.<sup>7</sup> El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se basa en las manifestaciones clínicas caracterís-

ticas y la existencia de los autoanticuerpos. La mayor parte del tiempo hay síntomas sistémicos como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados.<sup>7,8</sup> En el lupus eritematoso sistémico de aparición tardía los síntomas y signos se manifiestan por primera vez en pacientes mayores de 50 años de edad;<sup>9</sup> es causa muy rara de fiebre de origen oscuro en pacientes de edad avanzada porque las causas infecciosas y neoplásicas conforman las principales causas a esta edad.<sup>8-12</sup>

Se comunica el caso clínico de una paciente de 51 años de edad, quien se estudió por padecer un cuadro clínico de fiebre de manifestación diaria, sin patrón de horario establecido, de 30 días de evolución, cuantificada entre 38.5 y 39°C, además de pérdida de peso en el último mes, a la que se le descartaron causas infecciosas, neoplásicas y finalmente se estableció por criterios clínicos y paraclínicos el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años de edad, de ocupación ama de casa, procedente del municipio de Baranoa, en el departamento del Atlántico, Colombia, quien ingresó a la institución por padecer un cuadro clínico de 30 días de evolución con episodios de fiebre cuantificada de 38.5 a 39°C intermitente, sin predominio de horario, así como pérdida subjetiva de peso de aproximadamente 10 kg en el último mes. No se encontraron antecedentes patológicos de importancia.

En el examen físico de ingreso, la paciente mostró parámetros normales, a excepción de palidez mucocutánea generalizada. Los exámenes de laboratorio evidenciaron anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 8 g/dL), descenso

progresivo de leucocitos ( $3900 \text{ mm}^3$ ) y LDH aumentada ( $834 \text{ UI/L}$ ), con concentraciones de bilirrubinas normales. Se descartó infección por retrovirus (VIH) y citomegalovirus, así como enfermedades infecciosas, como dengue, hepatitis B y C por serología negativa y sífilis, así como artritis reumatoide. Asimismo, se encontraron pruebas de función tiroidea, proteínas totales y diferenciales, ácido úrico y PCR normales.

Además, se realizaron varias imágenes diagnósticas, entre ellas radiografía de tórax normal, ecografía abdominal total que reportó esteatosis hepática grado II, ecocardiograma transtorácico con ligero derrame pericárdico de aproximadamente  $200 \text{ cc}$  como único hallazgo anormal. Después de haber descartado múltiples enfermedades y ante la persistencia de episodios febriles, se sospechó trastorno hematológico tipo linfoma y se solicitaron tomografías axiales computadas de tórax, abdomen y pelvis, cuyos hallazgos fueron normales.

Por último, se consideró la realización de pruebas inmunológicas que registraron anticuerpos antinucleares (ANAS) reactivos ( $1/2560$ ) con patrón granular fino, anti-ADN de doble cadena positivo, que junto con los reportes del complemento sérico consumido (C3:  $3.4 \text{ mg/dL}$ -C4:  $75 \text{ mg/dL}$ ), constituyeron criterios inmunológicos de lupus eritematoso sistémico, los que asociados con otros hallazgos, como el derrame pericárdico, anemia y leucopenia, confirmaron el diagnóstico. La paciente fue atendida en el servicio de Medicina interna, inició tratamiento con hidroxicloroquina y prednisolona, con lo que egresó de la institución y continuó tratamiento ambulatorio.

El seguimiento se realizó por la consulta externa, tras un mes de egreso hospitalario, periodo en el que la paciente no tuvo episodios febriles y denotó mejor aspecto general, dado por la ausencia de palidez mucocutánea y la evidente

ganancia de peso ( $3 \text{ kg}$  con respecto al peso inicial), los exámenes de laboratorio de control arrojaron desaparición de la anemia, mientras las pruebas de función renal y el resto del hemograma se encontraron dentro de parámetros normales, por lo anterior continuó el tratamiento médico prescrito.

## DISCUSIÓN

En Colombia existen pocos casos documentados de lupus eritematoso sistémico de aparición tardía como diagnóstico definitivo en pacientes con cuadro de fiebre de origen oscuro, el reporte de este caso corresponde al segundo en el país y el primero en la Región Caribe de Colombia.

Al igual que en otros casos reportados, el lupus eritematoso sistémico no se consideró inicialmente causa a descartar.<sup>8,13</sup> La sospecha diagnóstica se plantea una vez que se descartan causas infecciosas o neoplásicas con los reportes de exámenes de laboratorio o de imagen; esto debido a que la fiebre de origen oscuro como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico, especialmente en pacientes mayores de 50 años, es una de las causas menos comunes.<sup>14</sup>

Las enfermedades reumatológicas diagnosticadas con más frecuencia en pacientes con fiebre de origen oscuro de poblaciones occidentales son la enfermedad de Still de inicio en el adulto ( $> 65$  años), vasculitis de vasos grandes (incluida la arteritis temporal), lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis, que se diagnostican, respectivamente, en 5, 5, 3 y 2% de todos los casos.<sup>13</sup> Normalmente el proceso de diagnóstico de la fiebre de origen oscuro comienza con la realización de una historia médica detallada, además de examen físico con atención específica a las membranas mucosas, arterias temporales, cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales; hígado, bazo y piel, entre otros órganos. Cualquier anomalía identificada debe conside-



rarse posible pista diagnóstica y la solicitud de estudios paraclínicos debe basarse en el hallazgo o no de éstas.<sup>14</sup>

No existen manifestaciones clínicas que indiquen específicamente enfermedades reumatológicas. Sin embargo, puede encontrarse erupción cutánea o linfadenopatías en pacientes de edad avanzada<sup>15</sup> y en pacientes con artritis.<sup>15,16</sup>

En nuestro caso, el examen físico de la paciente no fue concluyente, por lo que se inició el estudio descartando causas infecciosas, como VIH, CMV, dengue, hepatitis B y C por serología negativa y sífilis. Debido a que la paciente manifestaba pérdida subjetiva de peso se solicitaron pruebas de la función tiroidea que se encontraron normales. Continuando con el abordaje de la fiebre de origen oscuro y en orden de frecuencia,<sup>5</sup> correspondía identificar causas neoplásicas, para lo que se realizaron pruebas imagenológicas que descartaron el diagnóstico; finalmente se consideraron las causas menos comunes de fiebre de origen oscuro teniendo en cuenta la edad de la paciente, por lo que se consideró posibilidad diagnóstica de enfermedad reumatológica; se solicitaron anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena y anti-Sm, así como complemento sérico, pensando en lupus eritematoso sistémico como probable diagnóstico definitivo. Con los reportes obtenidos, se consideró que la paciente cursaba con lupus eritematoso sistémico, según criterios del SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), debido a que cumplía más de 4 de los 17 criterios establecidos, incluido uno clínico y uno inmunológico, necesarios para el diagnóstico (**Cuadro 1**).<sup>17</sup>

En la bibliografía se ha documentado que la existencia de autoanticuerpos es útil en el diagnóstico de aproximadamente 12% de los pacientes con fiebre de origen oscuro<sup>18</sup> y que, además, los ANAS positivos son útiles en 3 a 20% de todos los diagnósticos y la mayoría de estos pacientes serán

**Cuadro 1.** Criterios tenidos en cuenta para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en la paciente objeto de estudio

Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico según el SLICC (2015)	Puntos
<b>Serositis</b>	
Pleuresía, pericarditis o ambas	1
<b>Pruebas serológicas</b>	
Título positivo ANAS	1
Anti-ADN doble cadena positivo	2
Complemento sérico bajo	1
<b>Total</b>	<b>5</b>

Fuente: Criterios del SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*).

diagnosticados con lupus eritematoso sistémico asociándose con existencia de anti-ADN de doble positivo.<sup>19</sup> Al tener en cuenta lo anterior, ante el diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico, se debe iniciar de manera temprana el tratamiento, a fin de conseguir alivio de los síntomas y disminución de la morbilidad relacionada con el padecimiento; en este caso el seguimiento ambulatorio, 30 días posteriores al egreso hospitalario, reflejó que la paciente tenía alivio total del cuadro inicial una vez que se inició el tratamiento con prednisolona e hidrocortisona.

## CONCLUSIONES

En Colombia existen pocos casos documentados de lupus eritematoso sistémico de aparición tardía como diagnóstico definitivo en pacientes que inician con fiebre de origen oscuro, el reporte de este caso corresponde al segundo en el país y el primero en la Región Caribe de Colombia.

No existen hallazgos clínicos que lleven a prever que el lupus eritematoso sistémico es el diagnóstico que debe buscarse inicialmente en el estudio de los pacientes. Las diferentes guías de estudio de pacientes con fiebre de origen oscuro lo incluyen como diagnóstico de baja probabilidad, especialmente en los adultos mayores.

Con el reporte de este caso, se busca resaltar la relevancia de la temprana consideración de diagnósticos reumatológicos en pacientes en quienes se han descartado las causas infecciosas, consideradas en todo el mundo la principal causa documentada.

## REFERENCIAS

1. Tolia J, et al. Fever of unknown origin: Historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):917-36.
2. Bennett JE, et al, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
3. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1115-35.
4. Casarrubias-Ramírez M y col. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2015;53(1):S7-S17.
5. Guerrero Sánchez F y col. Fiebre de origen incierto. *Medicine* 2002;8(72):3881-3886.
6. Cunha BA, et al. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015;128(10):1138.e1-1138.e15
7. Kasper D, et al. Principios de Medicina Interna, 19ª ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, 2016.
8. Beyan E, et al. An uncommon cause of fever in the elderly: late-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):481-483.
9. Aguirre HD y col. Lupus eritematoso sistémico en el anciano: una presentación atípica de una enfermedad común. *Rev Colomb Reumatol* 2014;21(2):104-108.
10. Ernst D y col. Fiebre de origen desconocido como forma de presentación atípica de mieloma múltiple: Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009;137:1051-53.
11. Petelin A, et al. Fever of unknown origin (FUO) due to systemic lupus erythematosus (SLE) presenting as pericarditis. *Heart Lung* 2013;42(2):152-3.
12. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):867-915.
13. Mulders-Manders CM, et al. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(5):789-801.
14. Bleeker-Rovers CP, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):26-38.
15. Popovska-Jovicić B, et al. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(1):21-5.
16. Yamanouchi M, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med* 2014;53(21):2471-5.
17. Salehi-Abar I. 2015 ACR/SLICC Revised criteria for diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis Ther Approaches* 2015;2(1):1-4.
18. Mete B, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci* 2012;9(8):682-89.
19. Kucukardali Y, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):71-79.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

# INHIBITRON®

## OMEPRAZOL DE LIBERACIÓN INMEDIATA

**Rapidez de acción**  
en el alivio sintomático.<sup>1</sup>

**Supresión sostenida**  
del pH esofágico.<sup>2</sup>

**Control efectivo** de  
los síntomas de la ERGE  
durante la noche.<sup>2</sup>



Gastritis



Reflujo



Acidez



Agruras

### #TANRÁPIDOCOMOUNTWIT

BIBLIOGRAFÍA: 1.- Howden C. (2005). Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy –potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther.* 22(s3), 25–30. 2.- Gerson L. B., Mitra, S., Bleker, W. F., & Yeung, P. (2012). Control of intra-oesophageal pH in patients with Barrett's oesophagus on omeprazole-sodium bicarbonate therapy. *Aliment Pharmacology & Therapeutics*, 35(7), 803–809.

Reg. Núm. 144M2015 SSA IV. No. de Aviso SSA: 163300202C4588



## Neurocisticercosis ventricular: manejo multimodal y revisión de la bibliografía

### Ventricular neurocysticercosis: multimodal management and bibliographic review.

Estefhany Soto-Cossio,<sup>1</sup> Berenice Vicente-Hernández,<sup>1</sup> Gerónimo Pacheco,<sup>2</sup> Diego Méndez-Rosito<sup>3</sup>

#### Resumen

La neurocisticercosis es la infección parasitaria más común del sistema nervioso central; es causada por *Taenia solium* en su estado de larva. Se estima que existen millones de personas afectadas en países en desarrollo, es la primera causa de convulsiones y de epilepsia adquirida. Comunicamos el caso de una paciente de 40 años, sin antecedentes importantes, que de forma súbita tuvo pérdida del estado de alerta y datos clínicos de hipertensión intracraneana. En la tomografía axial computada se encontró edema cerebral e hidrocefalia no comunicante, por lo que se le colocó una válvula de derivación ventrículo-peritoneal. El abordaje se complementó con una resonancia magnética en secuencia FIESTA en la que se observó el quiste del cisticerco intraventricular anterior. El abordaje terapéutico multidisciplinario incluyó la extracción del quiste por neuroendoscopia y tratamiento farmacológico con esteroides y cisticidas. La paciente evolucionó favorablemente, con recuperación total del estado de alerta y como única secuela tuvo alteración de la memoria del trabajo. En los últimos años, el desarrollo del tratamiento antiparasitario y de técnicas de neurocirugía mínimamente invasivas ha mejorado el pronóstico de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Neurocisticercosis; infecciones del sistema nervioso central; *Taenia solium*; neuroendoscopia.

#### Abstract

Neurocysticercosis (NCC) is the most common parasitic infection of the central nervous system caused by *Taenia solium* in its larval stage. It is estimated that there are millions of people affected in developing countries, being the first cause of seizures and acquired epilepsy. We present the case of a 40-year-old woman, with no relevant history, who presented sudden loss of alertness and clinical data of intracranial hypertension, which was confirmed by CT in addition to finding non-communicating hydrocephalus, the patient underwent to the placement of a ventrículo-peritoneal bypass valve without complications and the approach was complemented by a magnetic resonance in a FIESTA sequence in which the cysticercus cyst intraventricular was observed. The patient underwent removal of the cyst by neuroendoscopy and treatment based on steroids and cysticides. The patient evolved favorably, with full recovery of alertness and the only sequelae was the alteration of work memory. In recent years, the development of antiparasitic therapy and minimally invasive neurosurgery techniques has improved the prognosis of patients.

**KEYWORDS:** Neurocysticercosis; Central Nervous System Infections; *Taenia solium*, Neuroendoscopy.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Adscrito al Servicio de Neurología.

<sup>3</sup> Adscrito al Servicio de Neurocirugía. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

**Recibido:** 11 de enero 2018

**Aceptado:** 9 de febrero 2018

#### Correspondencia

Estefhany Soto Cossio  
estefhanii\_@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Soto-Cossio E, Vicente-Hernández B, Pacheco G, Méndez-Rosito D. Neurocisticercosis ventricular: manejo multimodal y revisión de la bibliografía. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):797-803.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1901>

## ANTECEDENTES

La neurocisticercosis es la infección parasitaria más común del sistema nervioso central y es causada por el estadio de larva de *Taenia solium*. Aunque su prevalencia exacta no se conoce, se estima que son millones de personas infectadas en países en desarrollo; la mayor parte de los países de América Latina, África subsahariana y Asia son áreas endémicas.<sup>1-8</sup> La forma más común de transmisión es fecal-oral y se favorece por el clima cálido de las zonas endémicas, el bajo nivel socioeconómico, analfabetismo, la crianza de animales, como cerdos, en campos abiertos y la inmigración. Afecta a adultos (20 a 50 años) y a niños, sin predominio de género, aunque las mujeres suelen padecer cuadros más severos.<sup>1,2,4,5,7,9</sup>

Es causa importante de convulsiones o de epilepsia adquirida en países en desarrollo y se le atribuyen alrededor de 50,000 muertes al año; sin embargo, en las últimas décadas, con el desarrollo de mejores tratamientos médicos y de neurocirugía, el pronóstico ha mejorado.<sup>1,6,7,9</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, soltera, con escolaridad de licenciatura, sin antecedentes familiares, patológicos y no patológicos relevantes.

Ingresó al servicio de urgencias de nuestro hospital por ser encontrada por un familiar con pérdida del estado de alerta, emitiendo sonidos incomprensibles, con restos alimentarios y vómito en la boca, así como pérdida de control del esfínter vesical. Se recibió con frecuencia cardiaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm, temperatura de 36°C, presión arterial 120/80 mmHg y saturación de oxígeno 95% (FiO<sub>2</sub> 21%). A la exploración física se encontró en estupor, las funciones cognitivas, como aten-

ción, memoria, lenguaje, juicio, abstracción, praxias, gnosias, no fueron valorables. Fondo de ojo con borramiento de bordes de la papila, pupilas de 3 mm y normorreactivas, movimientos oculocefálicos horizontales y verticales presentes, gesticulación simétrica a la maniobra de Foix (valoración del VII par craneal), úvula central, simétrica, elevación normal del paladar, reflejo nauseoso presente. Motor: tono, trofismo y fuerza muscular normal sin datos de focalización. Reflejos de estiramiento muscular +++ en forma generalizada. Sensibilidad: al estímulo nociceptivo localizaba y retiraba. Marcha y cerebelo no valorables. Signos meníngeos: sin rigidez de nuca. Respuesta plantar extensora bilateral. Campos pulmonares con adecuados movimientos de amplexión y amplexación, murmullo vesicular presente, sin ruidos agregados. Ruidos cardiacos rítmicos, de adecuada intensidad y frecuencia. Abdomen globoso, peristalsis presente, depresible, no doloroso a la palpación, sin datos de irritación peritoneal. Extremidades eutróficas, sin edema, llenado capilar menor a dos segundos.

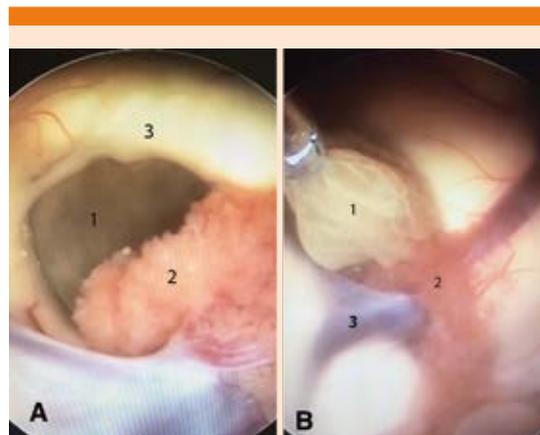
Los exámenes de laboratorio reportaron leucocitosis con neutrofilia (leucocitos 11,000/mm<sup>3</sup> y neutrófilos de 90%), el resto estaba dentro de parámetros normales. Se realizó punción lumbar y el líquido cefalorraquídeo se envió a estudio citoquímico que reportó aspecto de agua de roca, ligeramente turbio, coagulación negativa, leucocitos 0, eritrocitos 470, proteínas totales 18.62, glucosa 88.68, cloruros 127. Tinta china, tinción de Gram, PCR para micobacterias, desaminasa de adenosina (ADA), coagulación y tinción BAAR negativa.

La tomografía de cráneo simple y con contraste evidenció hidrocefalia aguda no comunicante y edema cerebral. Se procedió a colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, sin complicaciones con control tomográfico posterior donde se observó válvula de derivación

ventrículo-peritoneal en el asta anterior del ventrículo derecho. Los estudios de imagen se complementaron con una resonancia magnética de cráneo en secuencia FIESTA (**Figura 1**) donde se observó un quiste intraventricular anterior a la masa intertalámica con nódulo en su interior (escólex) y pared delgada bien definida, con lo que se estableció el diagnóstico de neurocisticercosis intraventricular. La paciente se sometió a una neuroendoscopia para extracción del quiste (**Figuras 2 y 3**). El procedimiento se realizó sin complicaciones y durante el quinto día de hospitalización se inició tratamiento con albendazol a dosis de 15 mg/kg/día y esteroides. La paciente tuvo buena evolución clínica, con mejoría del estado de alerta, persistencia de inatención y con alteración de la memoria de trabajo; el resto de la exploración neurológica fue normal.

## DISCUSIÓN

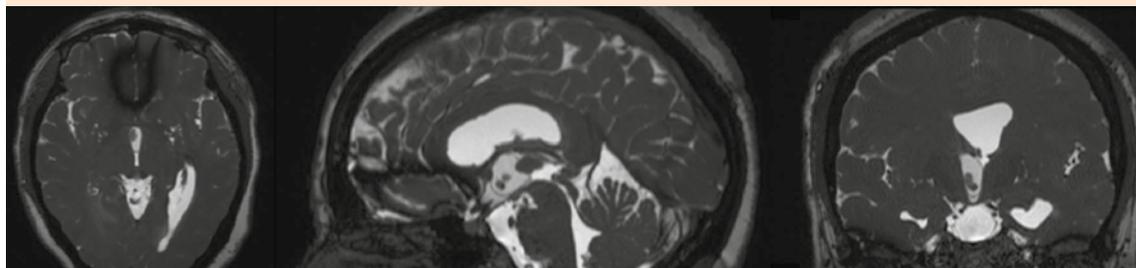
Comunicamos el caso de una paciente con neurocisticercosis intraventricular en quien la manifestación principal fue la pérdida súbita del estado de alerta secundario a la hidrocefalia causada por la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo en el tercer ventrículo, lo que es una manifestación inicial poco común, porque las crisis convulsivas son la manifestación reportada en la bibliografía con más frecuencia. El patógeno causal de esta infección es la larva



**Figura 2.** Imágenes de la neuroendoscopia: **A.** Se observa el foramen de Monro y en el interior se observa el cisticerco (1). Los puntos anatómicos de referencia son el plexo coroides (2) y el pilar anterior del fórnix (3) para delimitar el foramen. **B.** Imagen de la extracción del quiste: (1) cisticerco extraído cuidadosamente con una pinza de biopsia para conservar la integridad de la cápsula y evitar una reacción inflamatoria. (2) Plexo coroides. (3) Vena tálamo estriada.

de *Taenia solium*, que es el helminto que más comúnmente causa infecciones del sistema nervioso central en humanos.<sup>1,5</sup>

El ciclo de vida de *T. solium* implica dos huéspedes: el humano y el cerdo, el humano es el huésped definitivo del cestodo adulto y actúa como huésped intermediario al igual que el



**Figura 1.** Resonancia magnética secuencia FIESTA que muestra un quiste intraventricular anterior a la masa intertalámica con escólex en su interior y una pared delgada bien definida.



Figura 3. Imagen del cisticerco extraído.

cerdo para la forma de larva. El parásito adulto tiene una cabeza (escólex) con cuatro ventosas que se adhieren a la pared intestinal y desprende proglótidos, liberando huevos resistentes al ambiente. En lugares con higiene deficiente y mal manejo de desechos humanos, los cerdos tienen contacto e ingestión accidental de los huevos de *T. solium*, una vez en el intestino del cerdo los huevos liberan oncosferas, que cruzan la pared intestinal y entran al torrente sanguíneo para ser llevados a diferentes tejidos donde evolucionan a cisticercos, lo que vuelve al cerdo huésped intermediario. El ciclo se completa cuando el humano consume carne de cerdo contaminada y en el intestino delgado el cisticerco se libera por la acción de enzimas digestivas, se evagina y se adhiere a la pared intestinal, donde los proglótidos comienzan a multiplicarse alcanzando una forma madura cuatro meses después de la infección.<sup>1-7</sup>

El cisticerco entra al sistema nervioso central en estadio de vesícula (metacéstodo), con una membrana transparente, líquido vesicular claro y escólex de 4-5 mm, manteniéndose así vivo por años, evadiendo la respuesta inmunitaria o

puede sufrir un proceso de degeneración como consecuencia de la reacción inmunológica del huésped, que es compleja e impredecible.<sup>1,3,6,7</sup>

Después del ataque del sistema inmunológico, el cisticerco pasa a un estadio coloidal, donde el escólex sufre degeneración hialina. Posteriormente pasa a estadio granular (o nodular) en donde la pared del cisticerco se vuelve delgada y el escólex se transforma en gránulos mineralizados, en este momento el cisticerco ya no es viable y finalmente puede permanecer como nódulo calcificado. El parénquima cerebral alrededor del cisticerco en estadio vesicular muestra una reacción inflamatoria compuesta de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos, mientras que en el estadio coloidal la reacción inflamatoria es de predominio mononuclear y el parénquima cerebral que lo rodea muestra gliosis astrocítica asociada con proliferación de la microglía, edema y cambios neuronales degenerativos. En la fase granular y de calcificación, el edema subsiste y los cambios astrocíticos alrededor de las lesiones se vuelven más intensos. Es común encontrar cisticercos en diferentes estadios en el mismo paciente.<sup>1,3,5,6</sup>

La neurocisticercosis intraventricular, como el caso de la paciente del caso comunicado, causa una reacción inflamatoria si se encuentra adherida a los plexos coroideos o a la pared ventricular, las células gliales subependimales bloquean el flujo de líquido cefalorraquídeo cerca del orificio de Monro o el acueducto cerebral. Algunos antígenos del cisticerco participan en la evasión de la respuesta inmunológica, por ejemplo, se cree que el antígeno B se une al C1q, inhibiendo la activación de la vía clásica del complemento. Se ha reportado en pacientes con neurocisticercosis disfunción del sistema inmunitario celular, así como concentraciones anormales de citocinas, incremento de la subpoblación de linfocitos T CD8 y alteración en la proliferación de linfocitos totales, estas alteraciones de la inmunidad



celular pueden vincular a la neurocisticercosis con tumores de la glía.<sup>1</sup>

La neurocisticercosis puede ser asintomática en 50% o tener manifestaciones severas según la localización, número de las lesiones y grado de severidad de la respuesta inmunológica del huésped. El 80% de los cuadros sintomáticos se manifiestan con crisis convulsivas de repetición que suelen ser generalizadas o parciales secundariamente generalizadas y se asocian con la degeneración del parásito. La fase de calcificación es el mayor factor de riesgo de crisis convulsivas recurrentes.<sup>1,3,7</sup>

Otras manifestaciones son cefalea en 27.7%, déficit neurológico focal (motor, sensitivo, alteraciones del lenguaje, movimientos involuntarios, rigidez tipo Parkinson, alteraciones de la marcha e incoordinación) en 16%, hipertensión intracraneal en 12% y deterioro cognitivo en 5%. Estas manifestaciones pueden estar vinculadas con cisticercosis parenquimatosa o con eventos vasculares (infartos lacunares).<sup>1,3</sup>

El cuarto ventrículo es el sitio más común de neurocisticercosis intraventricular y se ha relacionado con mortalidad alta y riesgo de muerte súbita. En la hidrocefalia por oclusión de los orificios de Luschka y Magendie, los pacientes tienen pérdidas del estado de alerta súbitas asociadas con movimientos de la cabeza (síndrome de Bruns). Si existe oclusión del acueducto cerebral, se puede manifestar por cefalea intensa y síndrome de Parinaud.<sup>1,2,7,10,11</sup>

En el abordaje y estudio de la neurocisticercosis, los estudios generales contienen datos poco específicos, como eosinofilia periférica y en el examen coproparasitológico pueden encontrarse huevos de *T. solium*.<sup>1,7</sup>

En el líquido cefalorraquídeo se observan anomalías no específicas correlacionadas con

la actividad de la infección y la localización del parásito, como incremento leve de proteínas (50 a 300 mg/dL) y concentraciones de glucosa por lo general normales, pero la hipoglucorraquia se ha asociado con mal pronóstico. Las pruebas inmunológicas se han usado para evaluar la prevalencia y confirmación del diagnóstico de neurocisticercosis; sin embargo, las pruebas de fijación del complemento y de ELISA tienen sensibilidad y especificidad bajas, con falsos negativos o positivos.<sup>1,7,8</sup>

El ensayo de inmuno-electrotransferencia ligado a enzimas (EITB) es la única prueba serológica para la detección de anticuerpos específicos de *T. solium*, con sensibilidad de 98% y especificidad del 100% para dos o más parásitos vivos en el sistema nervioso central, por lo que es el patrón de referencia para el serodiagnóstico. La prueba de ELISA para la detección de antígenos o anticuerpos en líquido cefalorraquídeo tiene sensibilidad de 87% y especificidad de 95% y es útil para la vigilancia de la respuesta al tratamiento antiparasitario.<sup>1,3,6-8,12</sup>

Los estudios de neuroimagen son el método de elección para el diagnóstico de neurocisticercosis y para determinar el tipo de intervención terapéutica. La tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética, al combinarse con estudios serológicos, dan evidencia objetiva de la topografía de las lesiones, el estadio de evolución del cisticercos y la severidad de la reacción inflamatoria del huésped.<sup>1,3,5,13</sup>

La TAC es el estudio de elección para el tamizaje en casos con sospecha de neurocisticercosis porque detecta calcificaciones que no pueden observarse en la resonancia magnética; sin embargo, éste es el método de elección para evaluar las lesiones en el sistema ventricular, en el tronco cerebral y el espacio subaracnoideo.<sup>1-3,10</sup>

Según el estadio se observan diferentes lesiones en el parénquima cerebral. En el estadio vesicular se puede observar el signo de *hole-with-sole*, y cuando se trata de una infección masiva se encuentra la imagen de "queso suizo". En la fase coloidal se observan lesiones indefinidas rodeadas de edema y algunos muestran realce en anillo con el medio de contraste, también se puede encontrar una imagen hiperintensa en secuencias T1, T2 y Flair. El estadio granular tiene un patrón con lesiones nodulares que realzan con el medio de contraste y pueden estar rodeadas o no de edema, en la resonancia magnética pueden observarse bien en la secuencia T1 y T2. Por último, la fase de calcificación se aprecia como un nódulo hipertenso sin edema perilesional.<sup>1,5,14</sup>

En la neurocisticercosis ventricular, la TAC muestra lesiones hipodensas que causan hidrocefalia obstructiva asimétrica y los quistes dentro del ventrículo se observan isodensos con el líquido cefalorraquídeo y no pueden visualizarse directamente. El diagnóstico por imagen puede ser difícil, por lo que se utilizan secuencias especiales como FIESTA (*fast-imaging employing steady-state acquisition*), que tiene mayor resolución y cortes más delgados para ver las paredes de los quistes que pueden pasar inadvertidos en secuencias normales.<sup>1,3</sup>

Los criterios diagnósticos de neurocisticercosis mejoran la detección de casos si sólo se cuenta con datos clínicos y estudios serológicos de baja sensibilidad. Su interpretación nos da dos grados de certeza diagnóstica; el diagnóstico definitivo (un criterio absoluto o dos criterios mayores más un criterio menor y un criterio epidemiológico) y diagnóstico probable (un criterio mayor más dos criterios menores o un criterio mayor más uno menor y uno epidemiológico o tres criterios menores y uno epidemiológico).<sup>1,4,5</sup>

El tratamiento se decide una vez que se establece el tipo de lesión cerebral del paciente. El trata-

miento antiparasitario puede ser con albendazol o praziquantel, no es una intervención de urgencia y debe iniciarse en pacientes estables y asintomáticos. Este tratamiento alivia 60 a 70% de los casos (sin tratamiento el alivio ocurre en 40%) y su administración también se ha relacionado con disminución de las crisis convulsivas. La meta se define por la destrucción de los cisticercos y control de la reacción inmunológica.<sup>1,3,15</sup>

Durante la administración de cisticidas, puede haber cefalea, vómito o convulsiones vinculados con la reacción inflamatoria del huésped en respuesta a la destrucción del parásito, sobre todo si hay más de un cisticercos; las manifestaciones más importantes son entre el segundo y quinto días del tratamiento, por lo que la administración simultánea de esteroides y anticomiciales ayuda a controlar estos efectos, la extensión de su administración depende de la desaparición de las lesiones o de que éstas se transformen en calcificaciones.<sup>1-3</sup>

El albendazol se prefiere cuando el parásito está en estadio vesicular en el parénquima cerebral, la dosis indicada en caso de quistes únicos es de 15 mg/kg/día durante tres días o praziquantel 30 mg/kg en tres dosis cada dos horas. En caso de infecciones leves a moderadas se administra albendazol a dosis de 15 mg/kg/día por una semana o praziquantel 50 mg/kg/día durante 15 días y en las infecciones severas se mantiene la dosis de albendazol por una semana con esteroides y anticomiciales.<sup>1,7</sup>

La administración de albendazol en la fase coloidal ha demostrado reducción del riesgo de convulsiones y en casos severos de encefalitis por neurocisticercosis. Se recomienda la administración de cisticidas acompañados de esteroides y diuréticos osmóticos para reducir la severidad del edema cerebral. Este tratamiento debe extenderse dos a tres semanas hasta que el edema se alivie o se realice una craneotomía descompresiva. En los casos de hipertensión intracraneal, neurocisticercosis subaracnoidea



y encefalitis se recomienda la administración primero de esteroides (prednisona a 1-2 mg/kg/día o dexametasona 0.1 mg/kg/día).<sup>1,3,6,7</sup>

El estadio de calcificación no debe tratarse con fármacos cisticidas y aún no se ha establecido si el tratamiento anticonvulsivo profiláctico se justifica, por lo que se indica únicamente en casos de convulsiones recurrentes. En el caso de hidrocefalia concomitante con aracnoiditis, puede indicarse la colocación de una derivación ventricular antes de otra intervención terapéutica, asimismo, la administración continua de prednisona (a dosis de 50 mg tres veces a la semana durante dos años) puede disminuir el riesgo de disfunción de la derivación.<sup>1,7</sup>

Los quistes ventriculares pueden tratarse quirúrgicamente o con tratamiento cisticida, según su tamaño y localización; sin embargo, las guías se inclinan al tratamiento quirúrgico con escisión directa o aspiración por neuroendoscopia con fenestración del tercer ventrículo. La neuroendoscopia es un procedimiento que en los últimos años ha experimentado avances en equipo y en habilidades; aunque la bibliografía aún es escasa, la resección neuroendoscópica con ventriculostomía del quiste es el tratamiento de elección, porque se trata de una intervención de mínima invasión, tiene pocas complicaciones, implica menor hospitalización y menores costos.<sup>1,7,10,16-18</sup>

## CONCLUSIÓN

El caso comunicado representa una localización poco común de la neurocisticercosis y una manifestación clínica poco frecuente. El abordaje diagnóstico requirió una serie de estudios de imagen para poder establecer la causa. La secuencia FIESTA fue esencial para el diagnóstico y el tratamiento definitivo fue mediante neuroendoscopia para la extracción del quiste intraventricular. La neurocisticercosis continúa siendo un problema de salud pública en las zo-

nas endémicas como nuestro país; sin embargo, el acceso al tratamiento cisticida y el desarrollo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas han mejorado el pronóstico de los pacientes.

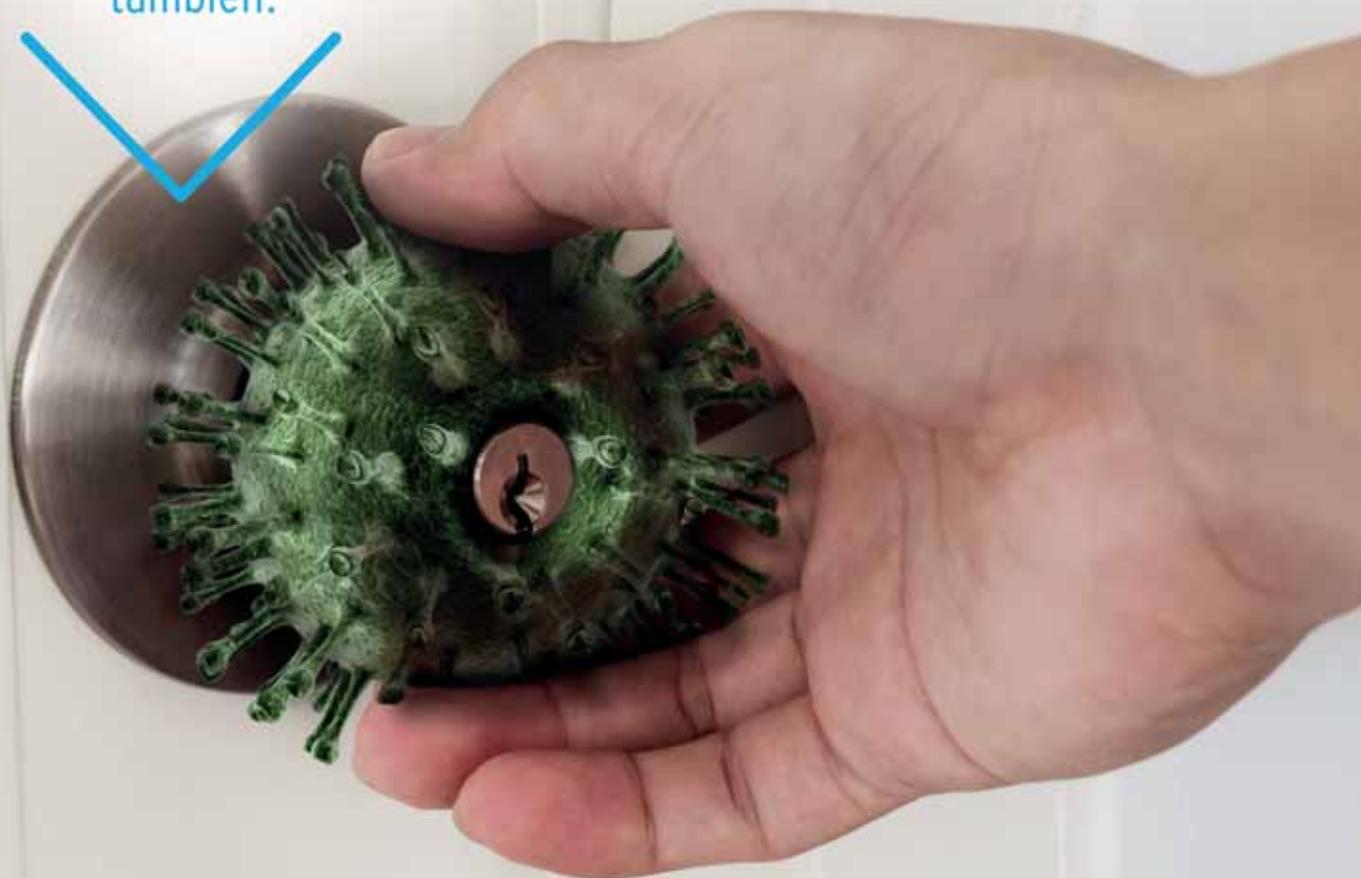
## REFERENCIAS

1. Del Brutto O. Neurocysticercosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18(6):1392-1416.
2. Cangalaya C, et al. Inflammation caused by praziquantel treatment depends on the location of the *Taenia solium* cysticercus in porcine neurocysticercosis. Doi: 10.1371/journal.pntd.0004207.
3. Fogoum Y, et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med* 2015;8:333-344.
4. Visuvanathan V, et al. Neurocysticercosis. *Malaysian Fam Phys* 2013;8(3).
5. Del Brutto O. Neurocysticercosis: A review. Doi: 10.1100/2012/159821.
6. Singhi P, et al. Neurocysticercosis. *Indian J Pediatr* 2015;82(2):166-171.
7. García H, et al. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol* 2014;13:1202-15.
8. Gripper L, et al. Neurocysticercosis infection and disease - A review. *Acta Tropica* 2017;166:218-224.
9. Tscherpel C, et al. Neurocysticercosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015;83:451-455.
10. Chen G, et al. Endoscopic transaqueductal removal fourth ventricular neurocysticercosis: report of three cases. *Turk Neurosurg* 2015;25(3):488-492.
11. White C. Bruns syndrome is a common presentation of neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93(3):672.
12. Esquivel M, Saloma P, Morales J, et al. Immunodiagnosis of neurocysticercosis ways to focus on the challenge. Doi: 10.1155/2011/516042.
13. Dhesi B, et al. Imaging in neurocysticercosis. *Pract Neurol* 2015;15:135-137.
14. Heredia K, et al. Neurocysticercosis espinal: diagnóstico por imagen, a propósito de un caso clínico. *Gac Med Bol* 2011;34(2):96-98.
15. García H, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 2004;350:249-58.
16. Sandoval M, et al. Tercer ventriculostomía endoscópica secundaria en hidrocefalia comunicante crónica en el adulto. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(3):280-5.
17. Del Brutto O. Neurocysticercosis: actualización en diagnóstico y tratamiento. *Neurología* 2005;20(8):412-418.
18. Ostegaard T, et al. Intraventricular neurocysticercosis: Presentation, diagnosis and management. *Asian Pacific J Trop Med* 2016;9(8):815-818.

El riesgo de influenza  
está en todas partes.

**Seltaferon**<sup>®</sup>  
Oseltamivir 75

también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 173300202C6923

Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV

LIOMONT



Años

Infinitamente



EMPRESA  
SOCIALMENTE  
RESPONSABLE



## Ascitis por carcinoma lobulillar infiltrante bilateral de mama

### Ascites due to bilateral invasive lobular carcinoma of the breast.

Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas,<sup>1</sup> Paulo Adrián Rodríguez-López,<sup>1</sup> Patricia Ortega-González,<sup>1,2</sup> Paulina Montañón-Asencio<sup>1,2</sup>

#### Resumen

El cáncer de mama representa sólo 3% de la proporción de cánceres que causan ascitis maligna. Suele relacionarse con el carcinoma lobulillar infiltrante, pues se manifiesta como enfermedad multicéntrica y es propenso a metastatizar a las regiones del peritoneo (en 10% de las admisiones), meninges, serosas, retroperitoneo y órganos ginecológicos; además, es el que con mayor frecuencia metastatiza al tubo gastrointestinal (64%). Por tanto, debe considerarse el diagnóstico de cáncer lobulillar infiltrante en mujeres con ascitis, hidronefrosis o masas pélvicas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama; ascitis; metástasis.

#### Abstract

Breast cancer occupies accounts for 3% of the proportion of cancers that develop malignant ascites. It is usually associated with infiltrating lobular carcinoma. It presents as a multicentric disease. It metastasizes to peritoneal (in 10% of admissions), meninges, serous, retroperitoneum and gynecological organs. In addition, frequently metastasizes to the gastrointestinal tract (64%). Therefore, in women with ascites, hydronephrosis or pelvic masses, the diagnosis of infiltrating lobular cancer should be considered.

**KEYWORDS:** Breast cancer; Ascites; Neoplasm Metastasis.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato.

<sup>2</sup> Hospital General Regional de León, León, Guanajuato.

**Recibido:** 22 de enero 2018

**Aceptado:** 26 de marzo 2018

#### Correspondencia

Carlos Daniel Sánchez Cárdenas  
jefegrillo@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Sánchez-Cárdenas CD, Rodríguez-López PA, Ortega-González P, Montañón-Asencio P. Ascitis por carcinoma lobulillar infiltrante bilateral de mama. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):804-809.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1935>

## ANTECEDENTES

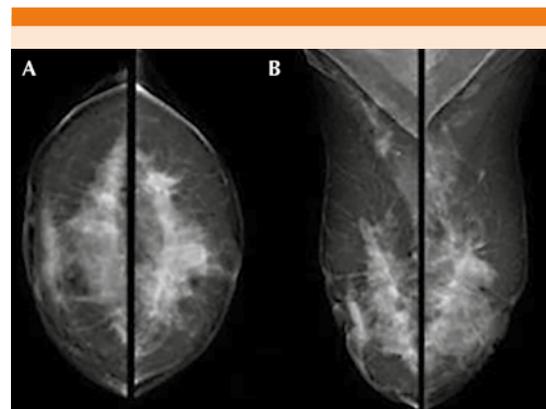
La ascitis es el signo que resulta de la acumulación de exudado o trasudado en la cavidad peritoneal. Las causas más frecuentes de ascitis son cirrosis y otras hepatopatías que cursan con hipertensión portal (80%), cáncer (10%), insuficiencia cardíaca crónica, síndrome nefrótico, pancreatitis y tuberculosis (10%).<sup>1</sup> Sobreviene en aproximadamente 15 a 50% de los pacientes con cáncer, principalmente en los siguientes tipos: de ovario, endometrio, colon, gástrico y pancreático. En una proporción menor están el cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, cáncer de próstata, mesotelioma y melanoma.<sup>1-3</sup> La ascitis en el carcinoma lobulillar de mama es secundaria a carcinomatosis peritoneal; tiene frecuencia de 5.4%.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

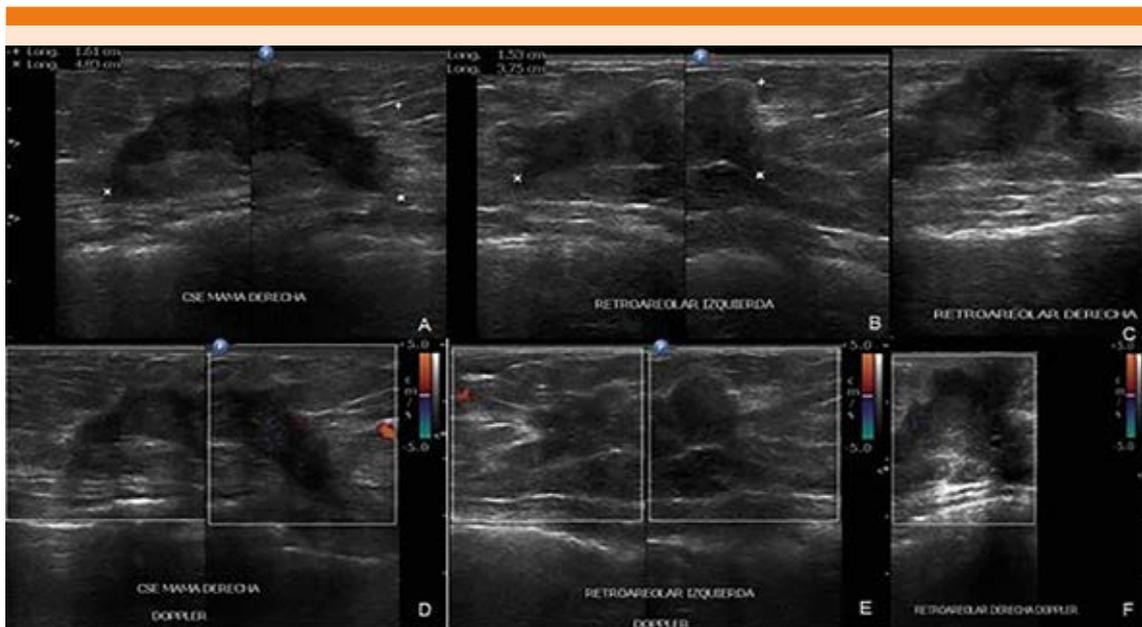
Paciente femenina de 33 años de edad. Acudió al servicio de urgencias por padecer dolor abdominal en el hipogastrio con irradiación en cinturón y disnea de medianos esfuerzos, astenia, adinamia y pérdida de peso de 10 kg en tres meses. A la exploración física tenía abdomen globoso a expensas de líquido de ascitis. Como antecedentes de importancia refirió tener una tía con cáncer de mama y nuliparidad. El ultrasonido de hígado y vías biliares reportó: abundante líquido de ascitis y el ultrasonido pélvico y abdominal evidenció una masa tumoral en el ovario izquierdo y abundante líquido de ascitis. Se solicitaron marcadores tumorales CA125 y CA15-3 (40 y 45 U/mL, respectivamente), ambos fueron positivos y la tomografía computada de abdomen simple y contrastada mostró tumoración de ovario izquierdo que reforzaba con contraste. Se realizó ooforectomía izquierda con biopsia de peritoneo y citología de líquido de ascitis. El reporte histopatológico fue de carcinoma moderadamente diferenciado sugerente de

metástasis por tumor primario de mama y mesotelio reactivo.

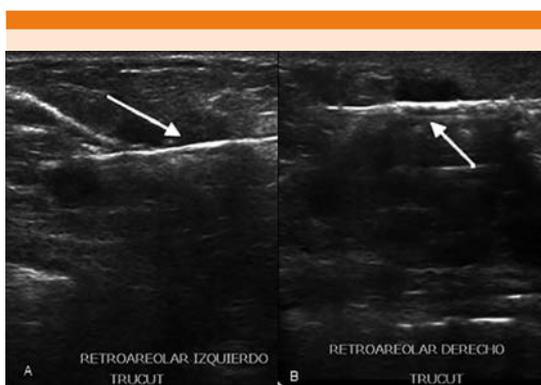
Se realizó exploración dirigida a ambas mamas por oncología médica; se encontró ganglio palpable en la región axilar derecha, piel de naranja con edema en el cuadrante superior externo y central de ambas mamas. Se realizó mastografía con resultado BIRADS 5 (**Figura 1**) y ultrasonido mamario con doppler color (**Figura 2**). Se realizó biopsia tipo tru-cut dirigida por ultrasonido (**Figura 3**), con posterior estudio histopatológico e inmunohistoquímica de ambas lesiones, que reportó: carcinoma lobulillar infiltrante moderadamente diferenciado con focos de carcinoma ductal infiltrante en la mama derecha y carcinoma lobulillar infiltrante moderadamente diferenciado en la mama izquierda (**Figura 4A-C**), estadio clínico 4 y T3N1M1 (con metástasis al peritoneo) y reacción positiva a estrógenos y progesterona positivos con HER2-neu negativo (**Figura 4D-F**). La paciente recibió quimioterapia neoadyuvante, pero falleció un mes posterior al diagnóstico.



**Figura 1.** A. Proyecciones mastográficas de ambas mamas CC (cráneo-caudal). B. OML (oblicuo-medio-lateral) donde se observa una zona de asimetría focal asociada con distorsión de la arquitectura en ambas regiones retroareolares con engrosamiento cutáneo y retracción de ambos pezones.



**Figura 2.** Ultrasonido mamario bilateral con nódulo hipoecoico, irregular, márgenes espiculados, paralelo al plano cutáneo localizado en el cuadrante superior externo de la mama derecha (A) y en ambas regiones retroareolares izquierda (B) y derecha (C). Doppler color con captación central-periférica de la señal en ambas mamas (D, E y F).



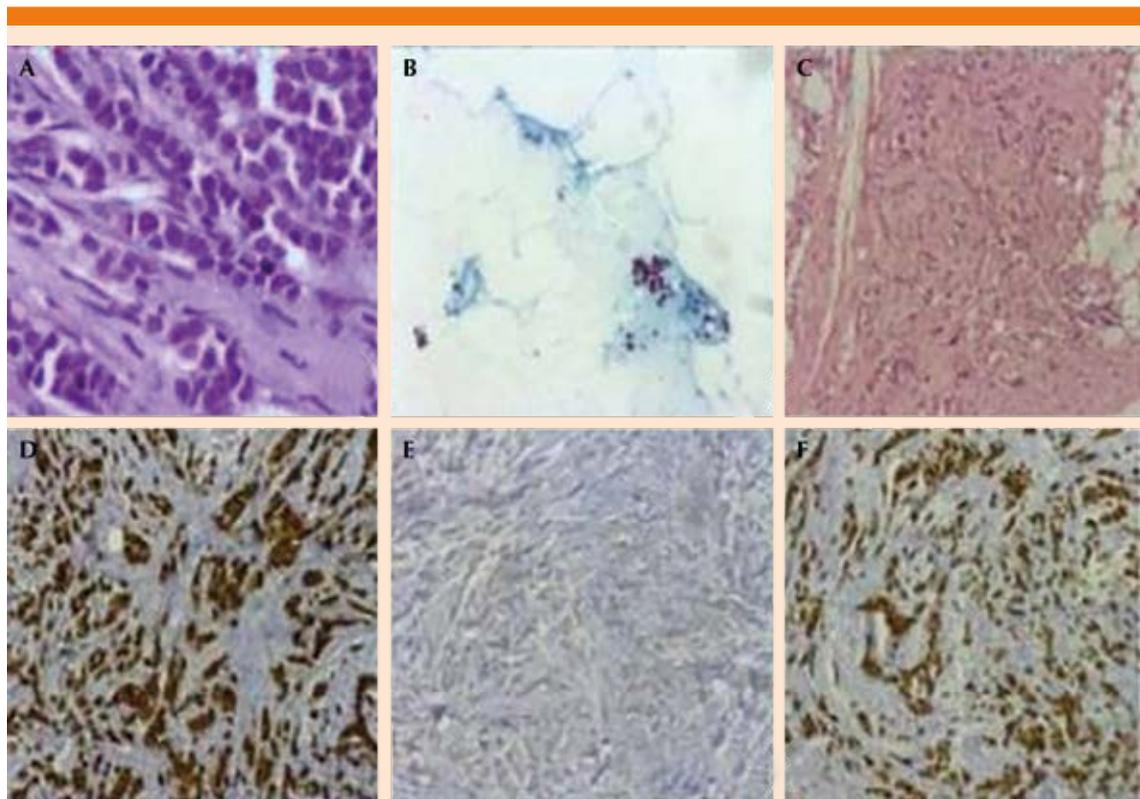
**Figura 3.** Biopsia por tru-cut por ultrasonido en ambas mamas (flechas).

## DISCUSIÓN

El carcinoma lobulillar invasivo es el segundo tipo histológico de carcinoma de mama, surge

desde el epitelio del conducto lobular y terminal y representa 5 a 15% de todos los cánceres de mama invasivos.<sup>5</sup> Destaca por sus dificultades diagnósticas, clínicas y radiológicas.<sup>6</sup> En el caso comunicado, la falta de sospecha diagnóstica provocó peor evolución de nuestra paciente. Por lo general, es un área indurada, difusa, sin tumor, con crecimiento insidioso.<sup>5</sup> La paciente tuvo datos clínicos similares posteriores a la aparición de ascitis y metástasis a ovario y peritoneo.

El 2 a 11% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama lo padecerá de manera contralateral en alguna etapa de su vida. Algunos estudios han demostrado que los antecedentes familiares de cáncer de mama, edad temprana al inicio del diagnóstico e histología lobular primaria de cáncer de mama contralateral, independientemente de si éste es invasivo o *in situ*, aumenta el riesgo de cáncer de mama. El



**Figura 4.** D y F. Reacción positiva a estrógeno y progesterona. E. HER2/neu negativo. B. Células neoplásicas pequeñas (40x). A y C. Células neoplásicas infiltradas en cordón y en pequeños grupos cohesivos, respectivamente (40x).

efecto de los antecedentes familiares se observa especialmente entre las mujeres con un familiar de primer grado afectado.<sup>7</sup> Tener una hermana con cáncer de mama implica mayor riesgo de cáncer de mama contralateral que cuando el familiar afectado es la madre.<sup>6</sup> Los factores de riesgo de padecer carcinoma lobulillar son edad entre 45 y 56 años (mayor que en el cáncer ductal), nulíparas o primer embarazo después de los 30 años de edad y menarquia temprana. La edad de nuestra paciente fue menor (33 años) y sólo tenía el antecedente de un familiar con cáncer de mama.

Entre las pruebas diagnósticas, se ha encontrado que la sensibilidad reportada en algunos estu-

dios para el diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante es la siguiente: mastografía: 90.5%; ultrasonido: 87.5%; examen clínico: 76.2%; BAAF o tru-cut: 85.7% y resonancia magnética dinámica contrastada: 95.2%, con especificidad de 90%.<sup>5</sup>

En la mastografía se observan imágenes espiculadas, con densidad asimétrica y, en ocasiones, la distorsión del parénquima no muestra una masa obvia, son lesiones de menor o igual densidad que el tejido fibroglandular. La distorsión de la arquitectura es la segunda manifestación más común (10-34% de los casos). Las asimetrías se observan en 1 a 14%; los nódulos redondos y bien limitados se observan en 1 a 3% y una

mastografía normal o con hallazgos benignos se encuentran entre 8 y 16% de los casos. Las microcalcificaciones se observan en tan sólo 0 a 24% de los casos;<sup>3,8</sup> debido a la baja densidad que tiene este tipo de lesiones, son difíciles de detectar a tiempo y algunas de ellas se observan mejor en la toma craneocaudal.<sup>5</sup> Las características mastográficas de nuestra paciente correspondieron a lo documentado en la bibliografía.

En el ultrasonido de mama se observan imágenes hipoeoicas irregulares, con márgenes escasamente definidos o espiculados y con sombra acústica posterior; estos hallazgos representan 54 a 61% de los casos.<sup>9</sup> Nuestra paciente mostró la misma imagen ultrasonográfica.

En la histopatología, por definición, es un tumor de grado bajo con poca o ninguna atipia nuclear e índice mitótico bajo; se caracteriza por células uniformes citológicamente con nucléolos poco visibles, así como por arquitectura no cohesiva, arreglos lineales de células que infiltran el estroma entre fascículos de colágeno que forman las llamadas "filas indias" y de baja actividad mitótica.<sup>6,10</sup> Los hallazgos histopatológicos de nuestro caso correspondieron a los reportados en la bibliografía.

El carcinoma lobulillar, tanto *in situ* como la infiltración, es un tumor que secreta mucosustancias ácidas, de localización intracelular. Cuando la secreción es prominente, las células tienen configuración de anillo de sello. Las variantes incluyen: sólida, alveolar, pleomórfica, túbulo-lobular, anillo de sello y los tipos mixtos.<sup>11</sup> Por lo general, no expresan Her2/neu, p53, Ki67 ni Bcl2.<sup>5,12</sup> En este tipo de cáncer se encuentran con más frecuencia receptores hormonales positivos (60-90%).<sup>11,13</sup> La paciente tuvo receptores hormonales positivos y Her2-neu negativo, tal como se describe en la bibliografía.

El cáncer de mama representa sólo 3% de la proporción de cánceres que causan ascitis maligna; cuando la ascitis aparece suele relacionarse con el carcinoma lobulillar infiltrante, pues se manifiesta como enfermedad multicéntrica y es propenso a metastatizar a las regiones del peritoneo (en 10% de las admisiones), meninges, serosas, retroperitoneo y órganos ginecológicos.<sup>13,14</sup> Caskey y colaboradores<sup>4</sup> reportaron frecuencia de 5.4% de ascitis en pacientes con carcinoma lobulillar; además, metastatiza con mayor frecuencia al tubo gastrointestinal (64%). Las metástasis peritoneal y rectal son muy raras y generalmente ocurren como un evento tardío en el curso clínico del cáncer de mama metastásico.<sup>8,13</sup> En el caso comunicado, la paciente tuvo datos clínicos de enfermedad avanzada, además, tuvo metástasis al peritoneo y daño de los ovarios.

En las pacientes con este tipo de cáncer de mama y con diagnóstico tardío la mortalidad es alta.<sup>10,15</sup> Esto se observó en nuestra paciente, quien falleció un mes después del tratamiento.

## CONCLUSIÓN

Este caso es de importancia clínica porque la manifestación de ascitis en el cáncer de mama es poco frecuente; se relaciona con más frecuencia con carcinoma lobulillar. La falta de sospecha clínica provoca peor pronóstico en las pacientes.

## REFERENCIAS

1. Sanghamitra J, et al. Malignant. Ascites as the first sign of breast cancer – two case reports and review of literature. *JMSCR* 2014;2(9):2448-2456.
2. Tuthill M, et al. Peritoneal disease in breast cancer: A specific entity with an extremely poor prognosis. *Eur J Cancer* 2009;45(12):2146-2149.
3. Priego J, et al. Carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma lobulillar de mama. *Rev Chil Cir* 2007;59(3):223-228.
4. Caskey CI, et al. Distribution of metastases in breast cancer: CT evaluation of the abdomen. *Clin Imaging* 1991;15(3):166-171.



5. López-Valle M, et al. Carcinoma lobulillar infiltrante de mama: etapa clínica, características radiológicas e histológicas. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:629-636.
6. Del Val-Gil J, et al. Ca de mama bilateral. *Cir Esp* 2003;73(6):347-350.
7. Chen Y, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Oct;8(10):855-61.
8. McLemore EC, et al. Breast cancer: Presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2005;12:886-894.
9. Saranovic D, et al. Invasive lobular breast cancer presenting an unusual metastatic pattern in the form of peritoneal and rectal metastases: A case report. *J Breast Cancer* 2011;14(3):247-250.
10. Pérez V, et al. Diagnóstico histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria. *Cancerología* 2008;3:7-17.
11. Lopez JK, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *RadioGraphics* 2009;29:165-176
12. Haltas H, et al. Invasive lobular carcinoma with extracellular mucin as a distinct variant of lobular carcinoma: a case report. *Diagn Pathol* 2012;7:91.
13. Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology* 2007 Mar;242(3):683-94.
14. Brouckaerta O, et al. Prognostic implication of lobular breast cancer histology: New insights from a single hospital cross-sectional study and SEER data. *Breast* 2014;23(4):371-377.
15. Evans WP, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection. *Radiology* 2002;225(1):182-189.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Cuando es apremiante suprimir el dolor...

*Ketorolaco*  
**SUPRADOL®**

Suprime el dolor



Reg. Núm. 026M92, 096M2000, 036M92, 260M99 SSA IV. No de Aviso: 173300202C2982



Años Infinitamente



EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE



## Colocación de catéter Mahurkar ecoguiado con transductor convexo

### Placement of an ecoguiated Mahurkar catheter with convex transducer.

Diana Rentería-Oloño,<sup>1</sup> Antonio Landaverde-López,<sup>2</sup> Miguel Ángel Sosa-Medellín<sup>3</sup>

#### Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 38 años de edad, quien ingresó a la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Traumatología y Ortopedia núm. 21 debido a lesión por quemadura, como complicación cursó con lesión renal aguda que ameritaba soporte renal. Se colocó catéter Mahurkar ecoguiado con uso de transductor convexo, referente a lo que existen pocos reportes en la bibliografía porque la recomendación más habitual es el uso de transductores lineales o de alta frecuencia por la calidad de imagen que tienen.

**PALABRAS CLAVE:** Catéter venoso central; diálisis renal.

#### Abstract

We report the case of a 38-year-old female patient who was admitted to intensive care unit of a Traumatology and Orthopedics Hospital after burn injury, she evolved to acute kidney injury as a complication and needed renal replacement. An ultrasound-guided hemodialysis catheter was inserted with convex transducer, of which there are few in literature, because the most common recommendation is to use high frequency transducers based on image quality.

**KEYWORDS:** Central Venous Catheters; Renal Dialysis.

<sup>1</sup> Médico residente de tercer año de Medicina de Urgencias. Hospital General de Zona núm. 33, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Crítica-Diplomado en Ecografía Crítica.

<sup>3</sup> Especialista en Medicina de Urgencias-especialista en Medicina Crítica-Diplomado en Ecografía Crítica.

Unidad de Cuidados Intensivos de Traumatología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 21, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

**Recibido:** 29 de enero 2018

**Aceptado:** 12 de junio 2018

#### Correspondencia

Diana Rentería Oloño  
drmiguelsoa221183@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Rentería-Oloño D, Landaverde-López A, Sosa-Medellín MA. Colocación de catéter Mahurkar ecoguiado con transductor convexo. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):810-814. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1958>



## ANTECEDENTES

La colocación de accesos vasculares centrales ha evolucionado a través del tiempo, en búsqueda de una técnica precisa y segura, pasando de la técnica tradicional de seguimiento anatómico y el marcaje, hasta realizarla en tiempo real con el apoyo de una herramienta como el ultrasonido.<sup>1</sup>

En la actualidad la técnica de colocación de accesos vasculares centrales se recomienda con apoyo de ultrasonido porque las complicaciones, como neumotórax y lesión vascular, entre otras, pueden reducirse al mínimo (**Cuadro 1**).<sup>2</sup> La recomendación es utilizar un transductor de alta frecuencia (7-5 MHz), que permita tener calidad de imagen adecuada de acuerdo con la profundidad de las estructuras a evaluar.<sup>1,3</sup>

Se comunica un caso de colocación de catéter Mahurkar ecoguiado con un transductor convexo en una paciente con lesión térmica.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 38 años de edad, sin antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 o alergias. Su único antecedente de importancia era obesidad. Ingresó al servicio de urgencias de una unidad médica

de alta especialidad en traumatología y ortopedia por sufrir quemadura por fuego directo en 65% de la superficie corporal total.

La paciente tenía lesiones de segundo grado superficial y profundo, así como de tercer grado; a su ingreso fue tratada de acuerdo con el protocolo de reanimación hídrica con fórmula de Parkland a 2 mL/kg/% de superficie corporal quemada, así como tratamiento quirúrgico por cirugía plástica y reconstructiva en quirófano de urgencias. Posteriormente ingresó a la unidad de cuidados intensivos donde se continuó el tratamiento; sin embargo, cuatro días después tuvo disminución de gasto urinario y padeció lesión renal aguda, por lo que requirió soporte con hemodiálisis.

Debido a las lesiones y complejidad anatómica, se solicitó equipo de ultrasonido disponible en el servicio de urgencias, que cuenta únicamente con transductor convexo. Después de los ajustes de profundidad e imagen, se obtuvieron lecturas adecuadas; el procedimiento se realizó con éxito a través de la vía yugular izquierda sin complicaciones (**Figuras 1 a 3**).

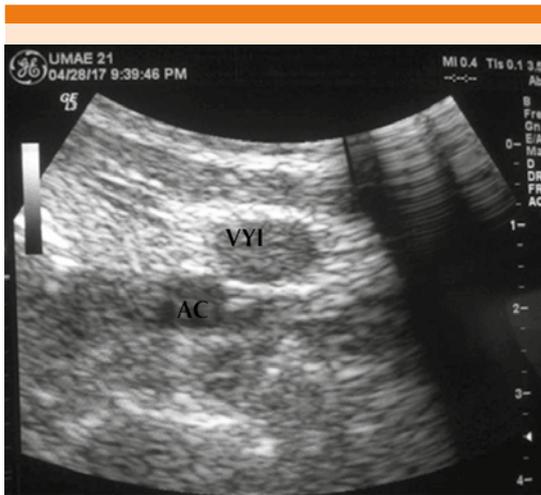
## DISCUSIÓN

La cateterización venosa se define como la inserción de un catéter en el espacio intravascular, que puede ser periférico o central, con la finalidad

**Cuadro 1.** Complicaciones de la colocación de accesos vasculares ecoguiados vs puntos anatómicos

Complicación	Colocación con ultrasonido (%)	Colocación con referencias anatómicas (%)
Infección del sitio o de catéter	7.9	15.2
Mala colocación del catéter	4.3	9.4
Hematoma	4.3	6
Punción arterial	2.1	5
Neumotórax	0.7	2
Hemotórax	0	2.1

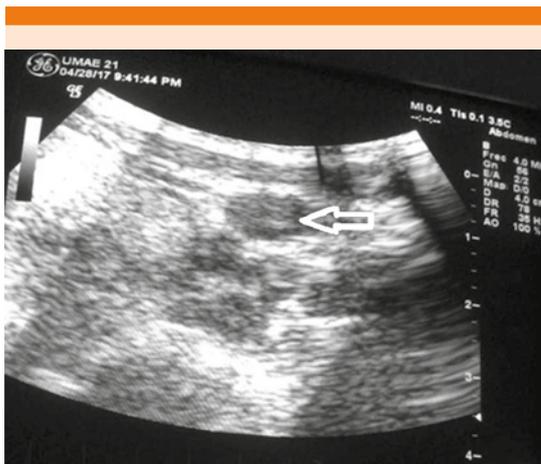
Tomado de la referencia 2.



**Figura 1.** Imagen con transductor convexo, donde se ve la vena yugular izquierda (VYI) y la arteria carótida (AC).



**Figura 3.** Imagen de transductor convexo eje longitudinal con ingreso de guía.



**Figura 2.** Imagen con transductor convexo, la flecha señala el ingreso de la aguja a la vena yugular.

principal de administrar fluidos, fármacos, nutrición y diversos soportes orgánicos. Los catéteres venosos centrales son sondas que se introducen en los grandes vasos del tórax, abdomen y cavidades cardiacas para fines diagnósticos y terapéuticos.<sup>4</sup>

El tipo y tamaño del catéter venoso central deben escogerse de acuerdo con el paciente y el padecimiento. Las indicaciones de accesos vasculares centrales son: acceso venoso periférico inadecuado, resucitación rápida con líquidos, administración especial de medicamentos, nutrición parenteral total, control y manejo hemodinámico, terapia de reemplazo renal, entre otras.<sup>5</sup>

En Estados Unidos se estima que se colocan más de 5 millones de catéteres venosos centrales cada año; estos procedimientos se acompañan de contratiempos en alrededor de 5 a 25% de los pacientes que cursan con complicaciones mecánicas, infecciosas o trombóticas.<sup>6</sup>

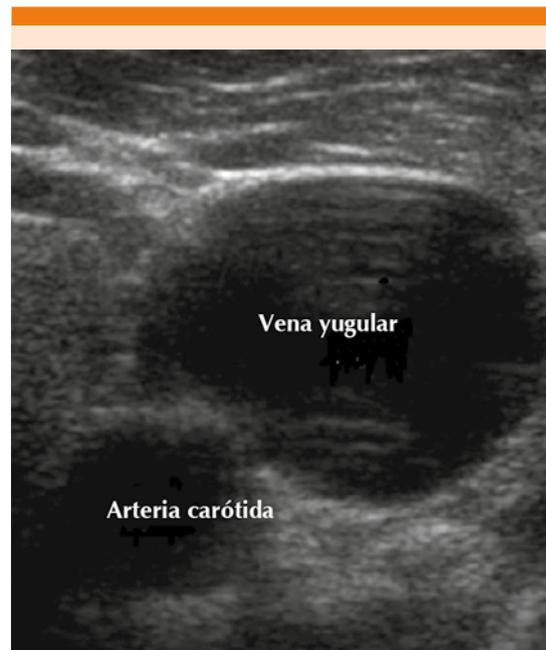
En la actualidad el ultrasonido se ha convertido en una herramienta esencial en salas de urgencias y unidades de cuidados intensivos para evaluar y dirigir la terapia médica; así como guía para la realización de procedimientos como los accesos vasculares centrales. Esta técnica ha demostrado en diversos trabajos disminución de las complicaciones. Hernán-

dez y colaboradores publicaron sus resultados en 464 pacientes a quienes se les colocaron accesos vasculares centrales con técnica convencional vs ecoguiada, donde el 100% de los accesos vasculares centrales ecoguiados fueron exitosos y sin complicaciones.<sup>6-8</sup>

La técnica de accesos vasculares centrales ecoguiada consiste en tener todo el equipo básico de protección universal y un ultrasonido con su material para protección durante el procedimiento. El transductor recomendado es de alta frecuencia (7-15 MHz) porque como los vasos están cerca de la superficie de la piel, esta sonda permite ver imágenes con mejor resolución por sus altos MHz en comparación con los convexos, que son de baja frecuencia, porque mientras más alta sea la frecuencia, mejor es la resolución de imagen de estructuras superficiales. Una vez que se tiene todo listo se ajusta el equipo de ultrasonido a una profundidad de 5 cm en modo bidimensional, se visualizan las estructuras y se decide utilizar la técnica dentro o fuera de plano, para seguimiento de la punción e inserción al vaso elegido (**Figura 4**); posteriormente se ingresa la guía para colocar el dilatador y finalmente instalar el catéter.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

La importancia de este informe de caso clínico radica en que en la bibliografía no hay descripción del uso de transductores convexos como guía para colocación de accesos vasculares centrales, debido a que éstos tienen frecuencias de 2 a 5 MHz, que los hace excelentes sondas para visualizar estructuras profundas, pero con poca utilidad para visualizar órganos o estructuras superficiales. En este caso, demostramos que con ajustes del equipo de ultrasonido esta sonda puede utilizarse en caso de no contar con sondas lineales o de alta frecuencia, basta con ajustar la profundidad



**Figura 4.** Imagen con transductor de alta frecuencia (7-15 MHz).

en el panel para obtener imágenes de calidad y vigilar la técnica.

Asimismo, pueden formularse nuevas preguntas de investigación que orienten trabajos en los que se comparen las tasas de éxito y complicaciones en accesos vasculares centrales utilizando ambas sondas.

En esta paciente pudo efectuarse la colocación del catéter para hemodiálisis ecoguiado con el transductor convexo y con el mismo transductor y radiografía de tórax se descartaron complicaciones.

## REFERENCIAS

1. Parra G, Torre M. Accesos vasculares centrales y periféricos guiados por ultrasonido. En Do pico JL, Parra G, Puppo C. Ultrasonografía en el Paciente Crítico. Argentina: Ediciones Journal, 2014;219-240.

2. Marin S y col. Cateterización venosa central guiada por ultrasonido o por puntos anatómicos. *MedUla* 2015;24:41-46.
3. Troianos C, et al. Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: Recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1291-318.
4. Imigo F y col. Accesos venosos centrales. *Cuad Cir* 2011;25:52-58.
5. Akaraborworn O. A review in emergency central venous catheterization. *Chin J Traumatol* 2017;20:137-140.
6. Hernández B y col. Repercusión del ultrasonido en tiempo real para la inserción del catéter venoso central. *Rev Sanid Milit Mex* 2016;70:566-575.
7. Motta R y col. El ultrasonido y su papel preponderante en situaciones de urgencia. *Anales de Radiología Mexico* 2014;13:404-427.
8. Carrillo R, Tapia R, Garrido E, Nava JA. Ultrasonografía a la cabecera del enfermo. Una nueva herramienta para el internista. *Med Int Mex* 2014;30:451-467.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

▶ Consulte la revista



Accesa a la página de la revista  
apuntando al código QR ó ingrese a:

<https://medicinainterna.org.mx>





## Quiloascitis y quilotórax bilateral

### Chyloascites and bilateral chylothorax.

Mónica Silva, Johny Torres

#### Resumen

La manifestación de ascitis quilosa y quilotórax bilateral es poco frecuente, su causa puede dividirse en traumática y no traumática. Los tumores malignos de origen abdominal son la causa más frecuente en adultos sin antecedentes traumáticos. Comunicamos el caso de una paciente de 72 años de edad con múltiples comorbilidades, que tuvo quiloascitis más quilotórax bilateral. La integración de los datos clínicos, estudios citoquímicos, bacteriológicos y radiológicos no fue concluyente. Como parte del abordaje etiológico se realizó una exploración laparoscópica que finalmente estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Pese a lo común de los derrames en los linfomas, las efusiones quillosas son poco frecuentes, situación que crea interés en la comunicación de este caso clínico.

**PALABRAS CLAVE:** Quiloascitis; quilotórax; linfoma no Hodgkin.

#### Abstract

The presentation of chylous ascites and bilateral chylothorax is rare, its etiology can be divided into traumatic and non-traumatic, malignant tumors of abdominal origin are the most frequent cause in adults without a traumatic history. We report the case of a 72-year-old woman with multiple comorbidities, who presented chyllocytosis plus bilateral chylothorax, the integration of clinical data, cytochemical, bacteriological and radiological studies were inconclusive, as part of the etiological approach was performed a laparoscopic exploration that finally established the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. Despite the common occurrence of lymphoma effusions, hairy effusions are rare, a situation that creates interest in the presentation of this clinical case

**KEYWORDS:** Chylous ascites; Chylothorax, Non-Hodgkin lymphoma.

Internista. Docente de la Universidad Técnica de Ambato. Tratante del Servicio de Medicina Interna, Hospital IESS Ambato, Tungurahua, Ecuador.

**Recibido:** 4 de febrero 2018

**Aceptado:** 7 de mayo 2018

#### Correspondencia

Mónica P Silva Tirado  
monicapsilva@uta.edu.ec

#### Este artículo debe citarse como

Silva M, Torres J. Quiloascitis y quilotórax bilateral. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):815-820. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1976>

## ANTECEDENTES

Los derrames quilosos tienen aspecto lechoso, rico en triglicéridos.<sup>1</sup> La incidencia de ascitis quilosa varía de 1 por cada 11,589 a 1 por cada 20,000 pacientes hospitalizados.<sup>2,3</sup> Las principales causas de quiloascitis son traumáticas y no traumáticas, el linfoma es la causa más frecuente (50%) de procesos no traumáticos.<sup>2,4,5</sup> La definición se establece con valores de triglicéridos mayores a 200 mg/dL,<sup>1</sup> en el quilotórax los triglicéridos son mayores a 110 mg/dL.<sup>6,7</sup> En la evaluación y tratamiento de estos pacientes deben incluirse estudios citoquímicos, bacteriológicos y adicionar pruebas con base en el entorno clínico;<sup>2,3</sup> los estudios tomográficos orientan en la identificación de enfermedades intraabdominales, evalúan el mediastino, linfadenopatías y masas.<sup>2,8</sup> La cirugía laparoscópica exploradora está indicada en pacientes con asitis quilosas de causa desconocida, éste es quizá el mejor y definitivo método diagnóstico.<sup>4</sup> El tratamiento sintomático incluye descompresión por toracocentesis, paracentesis o ambas.<sup>1</sup> La terapia nutricional está indicada en ascitis quilosas de causa desconocida o que no respondan al tratamiento de la causa subyacente.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 73 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, diverticulosis, hipotiroidismo más bocio multinodular, nefrolitiasis, apendicectomizada e histerectomizada por miomatosis uterina, hospitalizada por disnea progresiva, tos seca, adinamia e hiporexia, distensión y dolor abdominal difuso, de tres meses de evolución. Tuvo abolición del murmullo vesicular bilateral de predominio derecho, onda ascítica, en los exámenes de laboratorio se evidenció leve neutrofilia sin leucocitosis, trombocitosis leve, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva discretamente elevadas, creatinina 1.9 mg/dL, aclaramiento de

creatinina de 33.09 mL/min, ácido úrico 9.9 mg/dL, albúmina 3.1 mg/dL, perfil lipídico, tiroideo y pruebas funcionales hepáticas normales, LDH elevada, marcadores para hepatitis B, C y VIH 1-2 negativos; beta 2 microglobulina, CA 19-9 y alfa fetoproteína normales, CA 125: 1669 U/L (N: 1-34 U/L). La radiografía de tórax evidenció derrame pleural bilateral (**Figura 1**); el ultrasonido abdominal mostró moderada ectasia renal izquierda, colelitiasis con múltiples microcálculos, líquido ascítico moderado. Se realizó toracocentesis bilateral evacuatoria y paracentesis diagnóstica; en todas las muestras se obtuvo líquido blanquecino. Los estudios citológicos y microbiológicos se describen en el **Cuadro 1**. El PPD fue negativo, la endoscopia digestiva alta informó gastropatía eritematosa moderada de antro y cuerpo, la colonoscopia reportó poliposis, la TAC torácica-abdomino-pélvica evidenció derrame pleural bilateral moderado, quistes simples de hígado, litiasis renal derecha, líquido libre ascítico de aproximadamente 2000 cc (**Figura 2**), el medulograma fue normal. Durante su hospitalización requirió toracostomía bilateral. En la exploración laparoscópica se halló líquido quilloso libre en cavidad, aproximadamente 3000 cc, carcinomatosis diseminada en toda la cavidad peritoneal, se tomaron muestras de epiplón. En el transquirúrgico la paciente tuvo inestabilidad



**Figura 1.** Derrame pleural bilateral.

**Cuadro 1.** Hallazgos de líquido pleural y líquido ascítico

	Líquido pleural (derecho)	Líquido pleural (izquierdo)	Líquido ascítico
Neutrófilos (%)	11.4	9.3	12.2
Linfocitos (%)	85.7	85.7	85.7
Monocitos (%)	2.2	2.2	2.2
Eosinófilos (%)	0.3	0.3	0.3
Triglicéridos (mg/dL)	387	314	440
TG pleura /TG sérica	2.95	2.39	3.35
CT pleura /CT sérica	0.63	0.56	0.48
Colesterol (mg/dL)	113	101	87
Glucosa (mg/dL)	109.70	143.80	130.8
LDH (mg/dL)	134	137	135
LDH líquido /LDH sérica	0.76	0.78	
Proteínas (mg/dL)	4.3	4.0	3.8
PT pleura/PT sérica	0.83	0.78	
GASA			0.7
Albúmina (mg/dL)		2.7	2.4
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo
Ziehl	Negativo	Negativo	Negativo
ADA (U/L [N: 33])		33	14.2
Quilomicrones		No detectable	No detectable
Conclusiones	Quilotórax + exudado	Quilotórax + exudado	Ascitis quilosa

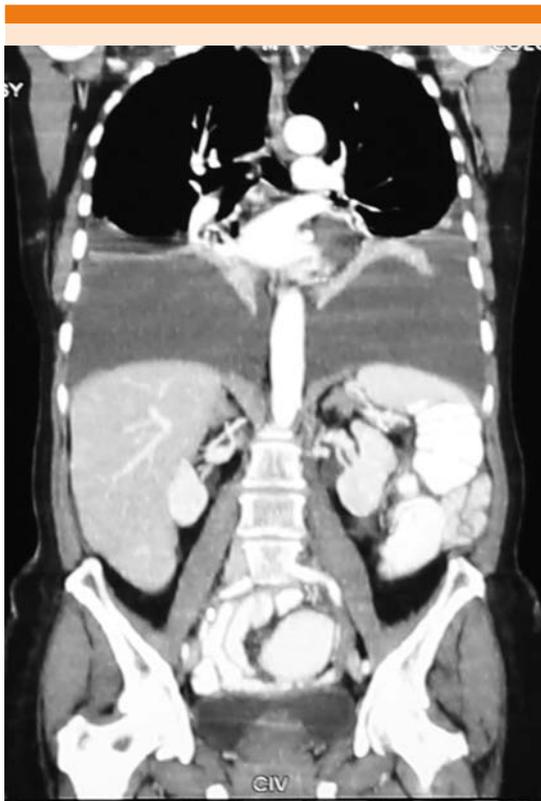
TG: triglicéridos; CT: colesterol total; LDH: deshidrogenasa láctica; PT: proteínas totales; GASA: gradiente albúmina sérica-ascítica; ADA: adenosina de aminasa.

hemodinámica, requirió el apoyo de inotrópicos y manejo en la unidad de terapia intensiva; como complicación tuvo neumonía vinculada con ventilación con posterior alivio. Recibió nutrición parenteral, se realizó pleurodesis bilateral con talco, posterior a lo que la paciente requirió dos toracocentesis evacuatorias; durante su hospitalización se evidenció pérdida de 20 kg de peso. Luego de cuatro semanas de hospitalización fue dada de alta. El resultado del estudio inmunohistoquímico de epiplón concluyó linfoma folicular, se inició quimioterapia esquema R-CHOP con

mejoría clínica y disminución de ascitis y derrame pleural desde su primer ciclo, se completó esquema terapéutico, no se evidenció recidiva de los derrames quilosos luego de un año de tratamiento.

## DISCUSIÓN

La ascitis y los derrames pleurales quilosos son el resultado de acumulación de linfa, las características lechosas se atribuyen al alto contenido de triglicéridos y ácidos grasos libres.<sup>1,9</sup> Existen



**Figura 2.** Derrame pleural y ascitis.

tres mecanismos fisiopatológicos de la ascitis quilosa: una alteración linfática adquirida o secundaria a cirugías o traumatismos, fibrosis del sistema linfático concomitante con procesos malignos y causas congénitas.<sup>1</sup> Las causas no traumáticas en Occidente son neoplasias abdominales y cirrosis, mientras que *Mycobacterium* y la filarisis se observan en países en desarrollo.<sup>2,4</sup> Los linfomas representan hasta un tercio de los casos,<sup>5</sup> seguidos de cáncer de estómago, esófago, páncreas, endometrio y próstata (40%),<sup>2,3</sup> sin excluir tumores neuroendocrinos, sarcomas y leucemias;<sup>1</sup> otras causas como la pancreatitis aguda o crónica, enfermedad celiaca, de Whipple, fibrosis retroperitoneal idiopática, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, diálisis peritoneal, hipertiroidismo, pericarditis

constrictiva, insuficiencia cardiaca congestiva y síndrome nefrítico, deben analizarse en el diagnóstico diferencial de quiloascitis.<sup>1,2,5</sup> En 3% de los pacientes que recibieron radiación abdominal y pélvica se detectó ascitis quilosa.<sup>4</sup> Los mecanismos en la formación del quilotórax incluyen el escape de quilo desde el conducto torácico o sus colaterales, la extravasación a través de los linfáticos de la pleura y el flujo transdiafragmático desde el peritoneo a la pleura,<sup>6</sup> en el contexto de nuestro caso se asume que este último mecanismo justifica la manifestación de ascitis quilosa más quilotórax bilateral.

La definición de ascitis quilosa se obtiene mediante análisis del líquido, la apariencia lechosa es sugerente; sin embargo, no todos los derrames tienen esa apariencia.<sup>8</sup> Los triglicéridos deben ser superiores a 200 mg/dL,<sup>1,5</sup> algunos autores usan el punto de corte sobre 110 mg/dL.<sup>2</sup> Los criterios diagnósticos de quilotórax son triglicéridos en líquido pleural mayores a 110 mg/dL, relación de triglicéridos en líquido pleural y de triglicéridos en suero mayor de 1.0 y la relación de colesterol en líquido pleural y colesterol sérico menor de 1.0; estos últimos descartan hipertrigliceridemia grave y pseudoquilotórax, respectivamente.<sup>6,7</sup> Si las concentraciones de triglicéridos en el líquido pleural son menores de 50 mg/dL se excluye el diagnóstico,<sup>9,10</sup> si las concentraciones son entre 50 y 110 mg/dL debe demostrarse la existencia de quilomicrones para establecer el diagnóstico.<sup>8</sup> La electroforesis de lipoproteínas es el patrón de referencia para la detección de quilomicrones; sin embargo, no es adecuado como prueba de primera línea y no está ampliamente disponible.<sup>9</sup> En la mayoría de los casos de quilotórax los criterios de Light son de características exudativas, 25% son trasudados y se vinculan con cirrosis, síndrome nefrítico, amiloidosis y obstrucciones de la vena cava superior.<sup>11,12</sup> La paciente del caso comunicado cumplió criterios de derrames quilosos, los líquidos pleurales fueron exudados (**Cuadro 1**).



La orientación etiológica de ascitis quilosas se basa en la historia clínica y el examen físico minucioso, los hallazgos son distensión progresiva y dolor abdominal (81%), dolor inespecífico (14%), seguido de diarrea, disfagia y edema periférico. Los síntomas se prolongan semanas a meses en relación con la causa subyacente.<sup>1,2</sup> Otras características clínicas incluyen: anorexia, malestar general, esteatorrea, desnutrición, adenopatías, fiebre y diaforesis nocturna, el diagnóstico no se sospecha antes de la obtención de las muestras.<sup>5</sup> Nuestra paciente consultó por disnea, tos y dolor abdominal, cuadro clínico en relación con el derrame pleural bilateral y con la ascitis, inicialmente no hubo afectación del estado general ni signos cardinales de linfoma. La paracentesis es lo más importante en la evaluación y tratamiento de la ascitis, su estudio incluye análisis bacteriológico, recuento celular, cultivos, tinciones, concentraciones de proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, glucosa, lactato deshidrogenasas, amilasa.<sup>1</sup> La citología, el gradiente de albúmina sérica-ascítica (GASA) debe ser calculado para descartar hipertensión portal, en caso de sospecha de tuberculosis se recomienda hacer cultivos y la determinación de actividad de adenosina de aminasa (ADA).<sup>2,5</sup> Las muestras de sangre periférica deben examinarse en paralelo; se incluye un recuento sanguíneo completo, electrolitos, pruebas hepáticas, perfil lipídico, tiroideo, serología de hepatitis, VIH y adicionar pruebas con base en el entorno clínico del paciente.<sup>2,3</sup> La tomografía computada de abdomen y pelvis identifica enfermedad intraabdominal, evalúa el mediastino, linfadenopatías y masas.<sup>2,8</sup> La resonancia magnética nuclear es superior a la tomografía para demostrar carcinomatosis peritoneal.<sup>13</sup> La linfangiografía y linfoescintigrafía son útiles en la detección de ganglios anormales de retroperitoneo, fugas, fistulización y permeabilidad del conducto torácico.<sup>1,5</sup> La linfangiografía es el patrón de referencia en casos de obstrucción linfática.<sup>4</sup> En el caso que se reportó las pruebas bioquímicas y los estudios

de imagen no establecieron el diagnóstico, ante la existencia de concentraciones elevadas del CA-125 se sospechó un proceso neoplásico; sin embargo, debe tomarse en cuenta que existen reportes de CA-125 particularmente elevado en pacientes cirróticos con ascitis quilosa.<sup>1</sup>

La insuficiencia respiratoria es una complicación del quilotórax,<sup>6</sup> la acumulación de quilo en el espacio peritoneal y pleural terminó afectando la ventilación pulmonar de la paciente. La pérdida de quilo tiene como consecuencia la depleción de líquidos, electrolitos, proteínas, grasas, vitaminas liposolubles y linfocitos T, que condiciona una alteración de gravedad variable del estado nutricional y de la inmunidad humoral y celular, lo que predispone a la aparición de infecciones oportunistas,<sup>1,6,10,14</sup> aunque los procesos infecciosos de la linfa son inusuales debido a sus características bacteriostáticas.<sup>14</sup> Existe buena correlación entre las tasas de pérdida del quilo y la supervivencia.<sup>10</sup> En nuestro caso, pese a que la evacuación de los derrames quilosos proporcionó alivio parcial de los síntomas, fue necesaria la colocación de drenaje tubárico bilateral; se evidenció pérdida de peso acelerada posterior a la colocación de tubos torácicos.

Ante el diagnóstico de derrames quilosos de causa desconocida se realizó laparoscopia exploradora, que está indicada cuando se sospecha tuberculosis o neoplasias; éste es quizá el mejor y definitivo método diagnóstico.<sup>2,13</sup> El estudio inmunohistoquímico estableció el diagnóstico de linfoma, la combinación de adenopatías periféricas, sudores nocturnos, fiebre alta o síntomas constitucionales pueden no estar presentes en el linfoma,<sup>13</sup> si bien los derrames son comunes en estos pacientes, las efusiones quilosas son extremadamente raras. Un estudio prospectivo encontró que 6.7% de los pacientes con cáncer tuvieron ascitis quilosa.<sup>5</sup> Los procesos neoplásicos causan obstrucciones extrínsecas o intrínsecas de los linfáticos, distensión o infiltración tumoral de la pared, lo que ocasiona, a

su vez, colapso de la vasos linfáticos.<sup>4,13</sup> Se ha demostrado que luego de la quimioterapia o radioterapia los fluidos quilosos asociados con malignidad se alivian.<sup>13</sup> La quimioterapia ha resultado en regresión completa de los derrames quilosos en el caso comunicado.

En el tratamiento de las efusiones quilosas se incluye la descompresión aguda del espacio pleural y linfáticos torácicos por toracocentesis, paracentesis o ambas, éstas proporcionan alivio sintomático; el reemplazo de volumen y albúmina intravascular está indicado en cirrosis.<sup>1</sup> La reperfusión de líquido ascítico se ha intentado; sin embargo, conlleva gran riesgo de sepsis y de embolia grasa.<sup>4</sup> Con base en estudios limitados y sin consenso claro, la terapia nutricional es un enfoque razonable en pacientes sin diagnóstico o que no responden al tratamiento de la causa subyacente,<sup>2</sup> el objetivo es disminuir la producción de quilo, reponer líquidos, electrolitos y mantener o mejorar el estado nutricional, se recomienda alto contenido de proteínas y dieta baja en grasas.<sup>2,10</sup> La restricción dietética de triglicéridos de cadena larga impide su conversión en monoglicéridos y ácidos grasos libres que se transportan como quilomicrones al intestino a través del conducto linfático.<sup>1</sup> Los triglicéridos de cadena media son absorbidos directamente en las células intestinales y transportados como ácidos grasos libres y glicerol directamente al hígado a través del sistema porta, reduciéndose al mínimo el flujo por el conducto torácico,<sup>10,14</sup> aunque los datos son limitados. Orlistat ha demostrado reducir la concentración de triglicéridos en la ascitis y puede administrarse junto con una dieta baja en grasas con triglicéridos de cadena media, al igual que la somatostatina o su análogo sintético octreótido.<sup>1</sup> Si no hay respuesta a estas medidas nutricionales, se recomienda reposo intestinal para reducir el flujo linfático e iniciar nutrición parenteral, que es superior a la nutrición enteral.<sup>2</sup> Otras estrategias terapéuticas con

datos disponibles preliminares son la derivación esplenorenal, ligadura quirúrgica y embolización linfática, el tratamiento conservador sigue siendo la principal estrategia terapéutica.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía, la ascitis quilosa más el quilotórax bilateral relacionado con linfomas es una afección poco común, en nuestro caso los estudios histopatológicos establecieron el diagnóstico definitivo.

## REFERENCIAS

1. Lizaola B, et al. Review article: the diagnostic approach and current management of chylous ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;1-9.
2. Al-Busafi SA, et al. Chylous ascites: Evaluation and management. *ISRN Hepatology* 2014;1-20.
3. Steinemann D, et al. A traumatic chylous ascitis: Systematic review on symptoms and causes. *J Am Coll Surg* 2011;212(5):899-905.
4. Aalami O, Chylous ascites: A collective review. *Surgery* 2000;128:761-778.
5. Almakdisi A, et al. Lymphomas and chylous ascites: Review of the literature. *The Oncologist* 2005;10:632-635.
6. Gutiérrez M y col. Quilotorax bilateral en un caso de adenocarcinoma metastásico de primario desconocido. *Anales Med Int* 2006;23(4):176-178.
7. Merchan V y col. Quilotorax bilateral asociado a linfoma no Hodgkin, folicular. Génesis del quilotorax. *Acta Med Per* 2011;28(2):82-86.
8. Kashyap A, et al. Bilateral chylothorax, chylopericardium and chylous ascitis. *Lung India* 2011;28(2):133-135.
9. Thaler M, et al. Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusions. *Clin Biochem* 2016.
10. Talwar A, Lee H. A contemporary review of chylothorax. *Indian J Chest Dis* 2008;50:343-351.
11. Maldonado F, et al. Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):129-133.
12. Skourasa V, et al. Chylothorax: diagnostic approach. *Curr Opin Pulmonary Med* 2010;16:387-393.
13. Oosterbosch L, et al. Chylothorax and chylous ascites due to malignant lymphoma. *Acta Clinica Belgica* 1995;50(1):20-24.
14. McGrath E, et al. Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Medicine* 2010;104:1-8.



## Hiperactividad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas: enfermedad poco estudiada en México

### Platelet hyperactivity and sticky platelet syndrome: a little studied disease in Mexico.

Israel Parra-Ortega,<sup>1</sup> Alfredo Domínguez-Muñoz,<sup>2</sup> Briceida López-Martínez<sup>3</sup>

Posterior a la lectura del artículo titulado *Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica*, publicado por los médicos Brenda Gómez-Gómez, Federico Leopoldo Rodríguez-Weber y Enrique Juan Díaz-Greene en el número 2-2018 de esta revista,<sup>1</sup> el cual consideramos muy interesante y detallado, nos permitimos complementar la información con algunos datos publicados en nuestro país con pacientes mexicanos sobre la hiperactividad plaquetaria, el síndrome de plaquetas pegajosas (SPP).

En nuestro país se ha identificado que 60% de los individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria tienen hiperactividad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas concomitante.<sup>2-6</sup> En México el SPP es la condición de trombofilia heredada más frecuente, superando a la deficiencia de antitrombina, proteínas C y S de coagulación, la resistencia a la proteína C activada, las mutaciones Leiden, Liverpool, Hong-Kong, Cambridge, el haplotipo R2 gen del factor V y la mutación 20210 del gen de la protrombina.<sup>3-6</sup> También se ha informado que 30% de los pacientes jóvenes con infartos cerebrales arteriales y 60% de los pacientes con infartos cerebrales venosos, son ocasionados por el síndrome de plaquetas pegajosas.<sup>7</sup> La distribución de los tres tipos de síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes mexicanos se muestra en una serie de 95 pacientes, se identificó que 61 (64.2%) tenían tipo I de síndrome de plaquetas pegajosas, 6 (6.3%) el tipo II y 28 (29.5%) el tipo III de síndrome de plaquetas pegajosas.<sup>5</sup> De los 95 pacientes, 85 (89%) mostraron hiperagregabilidad en la dilución más alta con ADP, mientras que en 46 (48%) se evidenció hiperactividad plaquetaria en la dilución más alta con epinefrina.

<sup>1</sup> Departamento de Laboratorio Clínico.

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica.

<sup>3</sup> Subdirección de Servicios auxiliares de diagnóstico.

Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

**Recibido:** 21 de junio 2018

**Aceptado:** 21 de junio 2018

#### Correspondencia

Israel Parra-Ortega  
i\_parra29@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Parra-Ortega I, Domínguez-Muñoz A, López-Martínez B. Hiperactividad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas: enfermedad poco estudiada en México. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):821-823. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2335>

Todos los pacientes mostraron hiperactividad plaquetaria en la dilución más alta, ya sea con ADP o epinefrina. En México se ha identificado que 80% de los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas tienen otra afección trombofílica concomitante.<sup>3,5,7</sup>

La hiperactividad plaquetaria que caracteriza a estos pacientes revierte habitualmente con la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria, se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico. Existen reportes de los resultados de la administración de ácido acetilsalicílico en el tratamiento de pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas.<sup>8-10</sup> Las dosis de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico son suficientes para reducir el riesgo de trombosis en pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas. Al suspender la administración de ácido acetilsalicílico se revierte ese efecto en las pruebas de laboratorio y sobreviene nuevamente un riesgo elevado de padecer un fenómeno vasooclusivo. El Dr. Ruiz Argüelles y su grupo en 2015 describieron su experiencia con un grupo de 55 pacientes en los que vigilaron el tratamiento del síndrome de plaquetas pegajosas por un periodo de incluso 279 meses donde destacó la efectividad del tratamiento ya que sólo 3.6% de los pacientes tuvieron otro evento vasooclusivo; estos eventos ocurrieron 52 y 259 meses después de iniciar el tratamiento antiplaquetario. En este grupo de pacientes posterior a haber identificado el síndrome de plaquetas pegajosas se estableció el tratamiento con ácido acetilsalicílico y se realizó la prueba de agregación plaquetaria verificando el efecto del tratamiento, con lo que se documentaron los cambios en los patrones de agregación plaquetaria posterior al inicio del tratamiento. Se analizaron finalmente los resultados, y se encontró diferencia con significación estadística.<sup>6</sup>

El síndrome de plaquetas pegajosas es una de las afecciones frecuentes de trombofilia en

México; existen pocos reportes de la evaluación clínica de pacientes mexicanos,<sup>2-9</sup> lo que hace imperativo realizar estudios prospectivos rigurosos para documentar la magnitud de este síndrome. El síndrome de plaquetas pegajosas es una entidad más que puede explicar la ocurrencia de fenómenos vasooclusivos arteriales, venosos o ambos. Es indispensable investigar esta condición en todos los pacientes que se estudian por exhibir datos clínicos de trombofilia primaria. Probablemente los eventos trombóticos se den por predisposición genética heredada y, según el número de mutaciones o el polimorfismo en los genes, un evento trombogénico puede ocasionar trombosis que varía de grado leve hasta un grado grave. Por tanto, entre más estudios se realicen a los pacientes con estados trombofílicos, mayor es la probabilidad de encontrar alguna alteración asociada con episodios vasooclusivos. El síndrome de plaquetas pegajosas se ha descrito como un trastorno hereditario de plaquetas, en donde la manifestación familiar no es infrecuente; sin embargo, hay varias situaciones clínicas o pacientes con ciertas características que derivan en cuestionamientos, como lo es el defecto genético y, por ende, la definición de la existencia del patrón dominante o recesivo. También se ha planteado que el síndrome de plaquetas pegajosas puede tener origen multifuncional, o que diferentes alteraciones genéticas se expresan con el fenotipo identificado en el laboratorio con las pruebas de agregación plaquetaria y, por tanto, no se ha identificado una causa puntual.<sup>3,10</sup> Otros planteamientos sugieren que el síndrome de plaquetas pegajosas es un padecimiento adquirido, éstos aún no se han reportado en la bibliografía internacional.

El estudio del síndrome de plaquetas pegajosas en la población pediátrica se ve limitado por varios factores, entre los cuales están la falta de conocimiento de este padecimiento y, por ende, la ausencia de referencias o estudios que



se refieran a su incidencia y, en consecuencia, a la importancia del síndrome de plaquetas pegajosas en esta población. Otra limitante no menos importante es el procedimiento que la misma metodología de estudio o análisis requiere. Si bien el estudio de la función de las plaquetas es complejo y se sabe que demanda un control muy preciso de la fase preanalítica, utilizar 20 mL de sangre para este estudio complica su ejecución en la población pediátrica, especialmente en los pacientes menores de un mes, menores de 10 kg y con desnutrición, por lo que es indispensable modificar el método para poder realizar la prueba en pacientes pediátricos.<sup>3</sup>

La experiencia que investigadores mexicanos han publicado al respecto del síndrome de plaquetas pegajosas y la información en la bibliografía internacional nos hace considerar e insistir en que en todo paciente con estado de trombofilia es necesario realizar el abordaje diagnóstico comentado anteriormente por la identificación de la hiperactividad plaquetaria y el síndrome de plaquetas pegajosas por agregometría plaquetaria considerando las características clínicas y de laboratorio mencionadas.

## REFERENCIAS

1. Gómez-Gómez B y col. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Int Méx* 2018;34:244-263.
2. Ruiz Argüelles GJ y col. El "síndrome de las plaquetas pegajosas" Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002;54:394-96.
3. Parra-Ortega I y col. Diagnóstico y características del síndrome de plaquetas pegajosas. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016;63:60-66.
4. Ruiz-Argüelles GJ, et al. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-26.
5. Parra Ortega I y col. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Med Univ* 2007;9:20-23.
6. Ruiz Argüelles GJ y col. Trombofilia primaria en México. Parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Méd Méx* 2007;143(4):317-322.
7. Hernández Hernández D y col. Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) en eventos vasculares cerebrales en jóvenes. *Rev Hematol* 2002;3:19.
8. Ruiz-Argüelles GJ et al. Primary thrombophilia in Mexico VIII: description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol* 2011;12(2):73-78.
9. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, et al. Primary thrombophilia in México X: a prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:91-95.
10. Kubisz P, et al. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:526-34.

### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



## *Manuel Ramiro H*

**Jorge Zepeda Patterson**

***Muerte contrarreloj***

Planeta. México 2018

Una nueva novela de Zepeda Patterson, esta vez sobre un tema absolutamente diferente del de sus últimas tres novelas de gran éxito, tanto de público como de crítica, con una de ellas ganó el Premio Planeta. La saga de los azules aparentemente ha terminado, ojalá que no. Esta vez la trama se desarrolla durante el Tour de Francia, la famosa vuelta ciclista, probablemente la más importante en el circuito ciclista internacional. La carrera despierta un interés mayúsculo no sólo entre los franceses sino en gran parte de Europa, además que mueve grandes cantidades de dinero. En los últimos años la prueba ciclista ha estado envuelta en escándalos, especialmente por haberse extendido el dopaje entre los participantes; gran parte de las diferentes drogas utilizadas en el dopaje han sido probadas en el Tour, lo mismo que los mecanismos

para ocultar sus evidencias. Últimamente ese problema parece haber sido controlado. La novela no va del dopaje, sino que trata sobre los deseos de triunfo de los ciclistas, analiza tanto a los favoritos como a los que forman parte de los equipos y trabajan para que un líder triunfe. Zepeda revisa todas las emociones que rodean a los personajes que se van atreviendo a acciones cada vez más complicadas e ilegales. No sé si Zepeda Patterson es un experto en ciclismo, pero de cualquier manera está documentado de manera espléndida, de tal manera que la novela es absolutamente creíble. Desde luego, la obra está escrita de magnífica forma, lo que hace de ella una novela emocionante y fácil de leer. Es enriquecedora porque los perfiles de los personajes están tan bien tratados que nos permiten conocer más al ser humano. La obra ha sido muy bien recibida, se está traduciendo a varios idiomas, por supuesto al francés. En Francia se está realizando una serie televisiva a la que le auguran gran éxito.

## *Manuel Ramiro H*

**Sofía Segovia**

***El murmullo de las abejas***

Lumen. 6ª reimpresión. México 2017

Se trata de una novela extraordinaria. Escrita por una mujer joven. Regiomontana, que nació, estudió y trabaja en Monterrey. Que alterna sin solución de continuidad su vida como escritora, profesora de talleres de literatura, esposa y madre, o sea común y corriente, lo que en la actualidad no es tan común. La novela se desa-

rolla en Linares, Nuevo León, y sus alrededores, y está situada en la época previa a la Revolución, durante la guerra revolucionaria y la también convulsa época posrevolucionaria. Es una obra intimista en la que nos describe detalladamente los sentimientos, las preocupaciones, los valores de la época, con la importancia central de la familia, las tribulaciones de la guerra, los sinsabores de los propietarios de la tierra, las miserias de algunos trabajadores del campo, no sólo económicas o sociales, sino también



algunas miserias éticas y sociales que recalán en resentimientos sociales que no aceptan solución. Dos son los personajes centrales: el narrador que trasciende todo el tiempo, aunque por ser el hijo menor de la familia las primeras etapas las narra en pasado y que llega hasta la actualidad, y Simonopio, un personaje singular que enriquece y le da magia a la novela, un niño abandonado y solo, aceptado en la familia de los personajes centrales por una deformidad que queremos adivinar que es labio y paladar hendido, pero

que viaja largo trecho en los tiempos de la obra de Sofía Segovia. Por lo visto, la obra ha tenido gran éxito de público, tiene seis reimpresiones, además de la primera edición, pero no de crítica, es probable que a los expertos les parezca un poco, no sé si cursi o demasiado tierna, pero no lo es. Es una obra absolutamente deliciosa, muy bien escrita, que nos lleva a un escenario local de la Revolución Mexicana, de la que no se deja de escribir porque nunca acabaremos de conocer su importancia, complejidades y trascendencia.

## *Herlinda Dabbah Mustri*

**Moisés Rozanes T**

***La salud mental de quienes se dedican a curar***

Palabras y Plumas Editores. México 2015

“La primera vez que vi cómo la sangre emanaba estuve a punto de desmayar. El observar mi propia sangre fluir pulsátil mientras se iba escurriendo en un tubo de vidrio suspendido de mi antebrazo, y de donde asomaba una descomunal aguja metálica, resultó ser un momento decisivo. Era una mañana gélida y los estudiantes esperábamos turno dentro del formidable edificio de la Antigua Escuela de Medicina en la plaza de Santo Domingo. Las calles de la ciudad estaban tomadas por el ejército y la policía. Era el año de 1968 y aún se escuchaban los ecos de la Santa Inquisición. La locura de la cerrazón se desató por todas partes. Creo que eso me decidió a ser psiquiatra para ahora poderlo contar” (Semblanza del doctor Moisés Rozanes, autor y coordinador del libro).

La publicación de esta obra fue ideada a partir de un artículo sobre salud mental escrito por el Dr. Moisés Rozanes en *El Economista*, y que lleva el mismo título del libro que hoy se presenta. El tema al que alude es, sin duda, provocador y hasta ahora, tan lleno de recelos y tabúes que ha sido soslayado no sólo entre el gremio médico sino también en nuestra sociedad.

Estoy cierta de que muchos de los autores de este libro no sólo tuvieron que franquear el desafío de vencer los prejuicios del tema que se convocaba, sino también el de escribir algo muy diferente a lo que estaban habituados: artículos, reportes o ensayos médicos.

Las enfermedades han ocupado un lugar preeminente en la literatura, como se atestigua en obras literarias de calidad y trascendencia, como *La peste* de Camus, *La muerte de Iván Illich* de León Tolstoi, *La Montaña Mágica* de Thomas Mann o *Pabellón de reposo* de Camilo José Cela. Además, la presencia constante de la enfermedad en el

día a día de todos los hombres, determina su indudable valor en descripciones y argumentos. En las páginas de este libro, en un primer acercamiento, se incluyen pasajes significativos que ilustran no sólo la enfermedad, sino que aportan una perspectiva intimista del personal de salud y hasta ahora reservada en el gremio, difícilmente alcanzable por otras vías.

Son 24 los textos que conforman *La salud mental de quienes se dedican a curar* y para los fines de esta presentación me referiré a algunos relatos sin que ello signifique desconocer el valor de otros; citaré algunos fragmentos extraídos de los textos que, a modo de ejemplo y por su elocuencia, darán una idea más justa tanto del poder discursivo que encierran, así como de su particular expresión.

El primer cuento del libro titulado “El reloj de arena” nos acerca a la forma de vida de los médicos que, muchas veces, implica condiciones de trabajo complejas, como guardias, jornadas extenuantes y muchas privaciones más. En este texto se encuentran plasmadas las reflexiones de una joven médica:

*“¿Qué hago aquí? Aún no sé si quiero entregarle mi vida en sacrificio a Thot. ¿Por qué la medicina tiene que ser así? ¿Por qué la hemos hecho así? Ley del todo o nada. Dos caminos: vives o eres médico, porque ser médico no es una profesión es una manera de vivir...”*

El título de otro de los relatos “Sangre aguda, sangre grave, sangre esdrújula”, remite a los acentos gramaticales en un juego ingenioso de adjetivación. Pero de lo que trata esta narración es de cómo se ve alterada la perspectiva de una joven paramédica en la cotidianeidad de su quehacer profesional; siempre contra el tiempo, acechando la muerte y reprimiendo toda emoción o dolor.

*“Y es que cuando te subes a una ambulancia te tienes que enguantar todos los sentimientos, dejar de ver las casas como hogares y convertirlas en escenas. Saber que la muerte es un miembro más de tu tripulación, hacer como que los pacientes son pacientes y no padres ni hijos ni hermanos...”*

En el texto titulado “La percepción continua de tu ausencia. A mi hijo” conocemos los soliloquios, monólogos y divagaciones que conllevan la impotencia y el dolor de un médico ante la enfermedad mental de su hijo y su posterior y liberadora muerte.

*“Por ahora tengo que dejar que el tiempo, que de todo se encarga, termine de difuminar algunas imágenes, olores y demás de mi mente [...] Junto a la cama, su celular en el suelo, supongo que intentó llamarme una última vez para pedirme ayuda. Durante meses he tenido impregnado el olfato por ese olor fétido, como el del internado de pregrado al atender partos, del líquido amniótico/heces fecales/sangre”.*

“Bellísima insania” es un relato escrito en segunda persona, con monólogos interiores y alternancia de voces; frecuenta las consecuencias que sufre el Dr. Quiroga por haberse enamorado de su paciente, una adolescente suicida. Todo termina cuando, acusado por ella de violación, pierde a su familia y su carrera se ve arruinada.

*“Llorabas a lágrima viva, sin consuelo. No eran las leyes ni la justicia ni lo médico que estabas dejando de ser, ni la familia que habías perdido, ni tu trabajo de todos esos años. Llorabas por ella, gemías, Quiroga, porque la habías perdido”.*

“El encuentro”, otro de los textos, recuerda la novela *Pedro Páramo* de Juan Rulfo debido a ciertas constantes: la complejidad de su estructura na-



rrativa; rupturas temporales, entrecruzamiento de historias, retrospectivas, transición de lo real-irreal: personajes muertos que hablan e interactúan con el protagonista. Situaciones en que, como en los sueños, se confunden vivos y muertos; desconocidos con conocidos:

Otro referente literario lo encontramos en el texto "Atrapado" que remite a un cuento de Julio Cortázar titulado "Continuidad en los parques". Al igual que en el relato de Julio Cortázar, el protagonista de "Atrapado", sentado en un sillón de terciopelo verde, se adentra en la novela que lee al punto de confundir su propia vida e identidad entreverándose y transmutándose en la vida del protagonista de la historia que lee; la situación misma lo convierte en un cuento por demás interesante debido a su riqueza y complejidad interpretativa.

El relato titulado "Del cura lo que diga, del médico lo que haga" trata de las incongruencias y cuestionamientos que se suscitan cuando un paciente acude a consulta con su médico, ya que:

*"[...] nuestro cardiólogo fumaba. Lo hacía durante la consulta, ofrecía cigarrillos a sus pacientes, fumaba con ellos, platicaba sabrosamente entre el humo del tabaco".*

¿Se puede evitar caer en la garras de un acosador? La respuesta la encontramos en "Médico acosado-acosador" en este relato se narra la historia alucinante de cómo una experimentada psiquiatra vive la pesadilla de ser acosada y acorralada por otra doctora y que además, ésta a su vez, acosa y persigue valiéndose de la primera a un tercero.

*"El delirio no reconoce especialidades, los delirios de la locura seducen, besan, vomitan y pueden destruir todo a su paso. El médico no está exento, puede ser acosado o acosador".*

A "Marta la recepcionista" el tiempo transcurrido entre profesionales de la salud y sus pacientes le permitió aprender a desarrollar una mirada clínica muy fina e incluso hacer diagnósticos sobre salud mental bastante acertados, sólo que a diferencia de los psiquiatras, lo que no sabía Martha era ponerle un nombre técnico a las enfermedades. Avizoraba y diagnosticaba implacable no sólo a los pacientes que llegaban a consulta, sino también a los médicos con los que trabajaba.

"Un cuento de terror" es un turbador relato en el que se narra la sombría historia de un neurocirujano llamado Francisco, hombre sin escrúpulos, intolerante y prejuicioso. Extrae los cerebros de dos pacientes indigentes recuperables sólo para probarles a sus colegas que él había acertado en el diagnóstico.

El relato titulado "¡La depresión es una enfermedad!" explora la depresión contada desde la perspectiva de una doctora que, por periodos, entra y sale del trastorno. Reconocerse en esta afección puede ofrecer resistencia incluso a médicos clínicos y a los propios psiquiatras bajo la falsa idea de que el médico debe superar por sí mismo sus problemas de salud mental.

*"Claro que para mis pacientes sí hay solución, sí hay cura y redención, cada día lo hago y en verdad ellos sanan y regresan a su vida. Ser médico te hace ser el peor paciente..."*

"La Clepsidra" trata del suicidio y cómo puede resultar inexplicable, doloroso y absurdo bajo la visión de otro que es médico también:

*"Es como si la muerte se burlara de mí y me abofeteara diciendo: tú, que te dedicas a salvar a gente del suicidio y mira, en tu cara me llevo, bajo su propia mano a tu gran amigo".*

La vocación, entrega y dedicación del médico Miguel Alvarado, así como de Benjamina la enfermera, son rescatados de la historia en "Un día en el nosocomio". Esta inspiradora narración transcurre en un hospital psiquiátrico del siglo XIX. En este relato se rinde tributo tanto al médico que se sacrifica al punto de olvidarse de comer y de descansar; como a Benjamina, la enfermera, quien cuida no sólo de los pacientes sino impide con su diligencia que el médico Miguel Alvarado se convierta en otro enfermo más.

"Tú a mí no me vas a enseñar" es un texto cargado de ironía y construido a partir de un monólogo interior en el que Juan, un psiquiatra arrogante y esquizofrénico, funge como juez y parte, al tiempo que entabla una suerte de debate consigo mismo. Las fronteras de la razón y de la sinrazón se borran y los papeles que habitan en la esquizofrenia se transmutan.

Hasta aquí algunos comentarios sobre los textos.

Estos cuentos poseen un valor estético, creativo e imaginativo circunscrito al hombre-profesional de la salud y en tanto ser imperfecto y por lo

tanto humano. No se puede perder de vista que quienes se dedican a curar sienten, sufren, tienen temores, inseguridades, debilidades, ambiciones, preferencias, sesgos, momentos de crisis; odian y aman como el resto de los mortales; pueden o no gozar de una perfecta salud física o mental y no por ello son más o menos eficientes en su desempeño como se demuestra en el libro.

Los autores de esta obra asumen como médicos y como seres humanos su vulnerabilidad no sólo ante sí mismos, sino ante su gremio; es decir, se propicia la reflexión en torno a la empatía y al interés de reconocerse en la enfermedad física o mental. Leer este libro bajo esta óptica hace surgir, naturalmente, una amplia gama de imágenes del otro, del nosotros y del yo.

Finalmente, como André Maurois<sup>a</sup> afirma: "el arte de leer es, en gran parte, el arte de volver a encontrar la vida en los libros y, gracias a ellos, de comprenderla mejor".

---

<sup>a</sup> André Maurois *et al.* *Escritos y dichos sobre el libro*. Barcelona: Edhasa, 2000.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



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

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: [www.revisionporpares.com](http://www.revisionporpares.com), registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: [manuel.ramiroh@gmail.com](mailto:manuel.ramiroh@gmail.com).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las descripciones 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 editables.
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.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes.

Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.

9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse

como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx) "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. *Manual de anatomía*. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación".

Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)