



EDITORIAL

- 187 **Edgar Morin y la educación médica del futuro**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 191 **Capacidad predictiva de mioglobina vs creatinina total de lesión renal aguda en pacientes traumatizados**
Elizabeth Palacios-Pérez, Fidel Cerda-Téllez, Juan Suárez-Cuenca, César Iván Elizalde, Jorge Luis García-Sánchez, Marcela Hernández-Sánchez, Fernando Vergara-Orduña
- 198 **Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética**
Nasser Abdel Polanco-Flores, Francisco Rodríguez-Castellanos
- 208 **Reperusión del infarto agudo de miocardio en el adulto mayor (características clínicas y pronóstico). Resultados del programa Código infarto IMSS, Nuevo León**
Alejandro Zapata-Ruiz, Ramón De la Cruz-Obregón, Luis Arboine-Aguirre, Ángel Sierra-Fragoso, Juan Manuel Palacios-Rodríguez
- 215 **El enojo como factor asociado con el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST**
César Sánchez-González, Saúl Huerta, César Iván Elizalde, Alberto Melchor-López, Daniela Islas-Hernández, Nayeli Xendali Arista-Olvera, Laura Elena Zamora-Cervantes

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 223 **Antioxidantes en asma: polifenoles**
Francisco Ayala-Mata, Columba Citlalli Barrera-Mendoza, Christian Cortés-Rojo, Rocío del Carmen Montoya-Pérez, Martha Estrella García-Pérez, Alain R Rodríguez-Orozco
- 235 **Fluidoterapia intravenosa guiada por metas**
Orlando Rubén Nieto-Pérez, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Armando Solórzano-Guerra, Eduardo Márquez-Rosales, Oswaldo Francisco García-Parra, Eder Iván Zamarrón-López, Ernesto Deloya-Tomas, Enrique Monares-Zepeda, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Luis del Carpio-Orantes
- 251 **Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad)**
Agustín Hernández-López, Marco Uriel Panigua-Tapia, Christian Cortés-Rojo, Alain Raimundo Rodríguez-Orozco
- 268 **Enfermedad de Poncet: manifestación inusual de tuberculosis**
Laura Elena Godínez-Baca, Gustavo Esteban Lugo-Zamudio

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 273 **Los dioses mitológicos de la medicina**
Guillermo Murillo-Godínez
- 284 **El rincondelamedicinainterna**
Luis Del Carpio-Orantes
- 287 **La vacunación en el adulto en México**
Lucero Barreda-Zaleta, Erika Salinas-Lezama, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber

CASOS CLÍNICOS

- 298 **Administración exitosa de omalizumab en pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC en un hospital universitario de Puebla**
José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinoza-Arellano
- 302 **Hematomas hepáticos subcapsulares posparto en síndrome HELLP**
Inés López-Islas, Juan Carlos De la Cerda-Ángeles, Abraham Juan Maxil-Sánchez, Juan Ernesto Vásquez-Vásquez
- 308 **Hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol**
Miriam Barrera-Salas, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 313 **Enfermedad relacionada con IgG4**
Marysol Lendecky-Velázquez, Alejandra Hernández-Delgado
- 321 **Artritis reumatoide en una paciente con acromegalia**
Ulises Mercado
- 325 **Síndrome DRESS**
Mónica Paulina Silva-Tirado

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 332 **Los perros duros no bailan**
Manuel Ramiro H

RovartalNF[®]

Rosuvastatina

EL NIVEL
IDEAL



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

Referencias: 1. Jones P.H., Davison M.H., Stein A.E., et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR[®] Trial). The American Journal of Cardiology 2003; 92: 152-160 2. Colivicchi F., Sternhufvud C., Gandhi S.K. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archimedes-simulated clinical trials. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2015; 7: 555-565 3. Rehman 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., Jayyousi A., Bener A., et al. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. ISRN Pharmacology. 2013; 1-7 5. Chustecka Z. Rosuvastatin the most potent statin yet. Heartwire from Medscape. 2000; 1-2 6. Yahn C., Chenggong J., Mellin L., et al. Efficacy and safety comparison of different statins in elderly patients. Chin J Cardiol. 2014; 42(11): 910-915 7. Ogawa H., Matsui K., Saito 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., Figgitt D.P. Rosuvastatina, una revisión de su uso en el tratamiento de las dislipidemias. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4 (2): 117-140 9. Adams S., Sekhon SS., Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin (Review). The Cochrane Collaboration. Published. 2014; 11: 1-260 10. Ulku M.U., Aygul N., Altunkeser 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; 239: 439-443. 11. Fox K.M., Gandhi S.K., Ohfeldt 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
2019-2020

Presidente

Roberto López Espinosa

Vicepresidente

Alfredo Cabrera Rayo

Primer Secretario

Virginia Sánchez Hernández

Secretario de Actividades Científicas

Edith Flores Hernández

Tesorero

Ángel González Romero

Filiales

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Comunicación Social

Alfredo Torres Vilorio

Primer Secretario Suplente

María del Pilar Cruz Domínguez

Protesorero

José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario Suplente (Actividades científicas)

Manuel Poblano Morales

Primer Vocal Suplente (Comunicación social)

Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal Suplente (Admisión y filiales)

Karina Díaz Jiménez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asíselo de Jesús Villagómez

J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersennobich

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)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cerdillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Lifshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

2

Volumen 35
marzo-abril, 2019

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

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

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

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

Coriatros® Duo®

Candesartán, Hidroclorotiazida

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

Combinación de alta eficacia para pacientes hipertensos
de difícil control con alto RCV ¹⁻⁴

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



Reg. No. 259M2016 SSA IV

No. de Aviso 163300202C5690 SSA 2016

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





CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 187 **Edgar Morin y la educación médica del futuro**
Alberto Lifshitz

EDITORIAL

- 187 **Edgar Morin and the medical education of the future**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 191 **Capacidad predictiva de mioglobina vs creatinina total de lesión renal aguda en pacientes traumatizados**
Elizabeth Palacios-Pérez, Fidel Cerda-Téllez, Juan Suárez-Cuenca, César Iván Elizalde, Jorge Luis García-Sánchez, Marcela Hernández-Sánchez, Fernando Vergara-Orduña
- 198 **Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética**
Nasser Abdel Polanco-Flores, Francisco Rodríguez-Castellanos
- 208 **Reperfusion del infarto agudo de miocardio en el adulto mayor (características clínicas y pronóstico). Resultados del programa Código infarto IMSS, Nuevo León**
Alejandro Zapata-Ruiz, Ramón De la Cruz-Obregón, Luis Arboine-Aguirre, Ángel Sierra-Fragoso, Juan Manuel Palacios-Rodríguez
- 215 **El enojo como factor asociado con el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST**
César Sánchez-González, Saúl Huerta, César Iván Elizalde, Alberto Melchor-López, Daniela Islas-Hernández, Nayeli Xendali Arista-Olvera, Laura Elena Zamora-Cervantes

ORIGINAL ARTICLES

- 191 **Predictive capacity of myoglobin vs total creatine kinase of acute renal failure in traumatized patients**
Elizabeth Palacios-Pérez, Fidel Cerda-Téllez, Juan Suárez-Cuenca, César Iván Elizalde, Jorge Luis García-Sánchez, Marcela Hernández-Sánchez, Fernando Vergara-Orduña
- 198 **Results of a program of early detection of diabetic nephropathy**
Nasser Abdel Polanco-Flores, Francisco Rodríguez-Castellanos
- 208 **Reperfusion of the myocardial acute infarction in the elderly (clinical characteristics and prognosis). Results from the program Code infarction IMSS, Nuevo Leon**
Alejandro Zapata-Ruiz, Ramón De la Cruz-Obregón, Luis Arboine-Aguirre, Ángel Sierra-Fragoso, Juan Manuel Palacios-Rodríguez
- 215 **Anger as a factor associated with acute coronary syndrome of acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation**
César Sánchez-González, Saúl Huerta, César Iván Elizalde, Alberto Melchor-López, Daniela Islas-Hernández, Nayeli Xendali Arista-Olvera, Laura Elena Zamora-Cervantes

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 223 **Antioxidantes en asma: polifenoles**
Francisco Ayala-Mata, Columba Citlalli Barrera-Mendoza, Christian Cortés-Rojo, Rocío del Carmen Montoya-Pérez, Martha Estrella García-Pérez, Alain R Rodríguez-Orozco
- 235 **Fluidoterapia intravenosa guiada por metas**
Orlando Rubén Nieto-Pérez, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Armando Solórzano-Guerra, Eduardo Márquez-Rosales, Oswaldo Francisco García-Parra, Eder Iván Zamarrón-López, Ernesto Deloya-Tomas, Enrique Monares-Zepeda, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Luis del Carpio-Orantes
- 251 **Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad)**
Agustín Hernández-López, Marco Uriel Panigua-Tapia, Christian Cortés-Rojo, Alain Raimundo Rodríguez-Orozco

REVIEW ARTICLES

- 223 **Antioxidants in asthma: polyphenols**
Francisco Ayala-Mata, Columba Citlalli Barrera-Mendoza, Christian Cortés-Rojo, Rocío del Carmen Montoya-Pérez, Martha Estrella García-Pérez, Alain R Rodríguez-Orozco
- 235 **Intravenous fluid therapy guided by goals**
Orlando Rubén Nieto-Pérez, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Armando Solórzano-Guerra, Eduardo Márquez-Rosales, Oswaldo Francisco García-Parra, Eder Iván Zamarrón-López, Ernesto Deloya-Tomas, Enrique Monares-Zepeda, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Luis del Carpio-Orantes
- 251 **Leukocytoclastic vasculitis (hypersensitivity vasculitis)**
Agustín Hernández-López, Marco Uriel Panigua-Tapia, Christian Cortés-Rojo, Alain Raimundo Rodríguez-Orozco



- 268 **Enfermedad de Poncet: manifestación inusual de tuberculosis**
Laura Elena Godínez-Baca, Gustavo Esteban Lugo-Zamudio

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 273 **Los dioses mitológicos de la medicina**
Guillermo Murillo-Godínez
- 284 **Elrincondelamedicinainterna**
Luis Del Carpio-Orantes
- 287 **La vacunación en el adulto en México**
Lucero Barreda-Zaleta, Erika Salinas-Lezama, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber

CASOS CLÍNICOS

- 298 **Administración exitosa de omalizumab en pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC en un hospital universitario de Puebla**
José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinoza-Arellano
- 302 **Hematomas hepáticos subcapsulares posparto en síndrome HELLP**
Inés López-Islas, Juan Carlos De la Cerda-Ángeles, Abraham Juan Maxil-Sánchez, Juan Ernesto Vásquez-Vásquez
- 308 **Hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol**
Miriam Barrera-Salas, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 313 **Enfermedad relacionada con IgG4**
Marysol Lendecky-Velázquez, Alejandra Hernández-Delgado
- 321 **Artritis reumatoide en una paciente con acromegalia**
Ulises Mercado
- 325 **Síndrome DRESS**
Mónica Paulina Silva-Tirado

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 332 **Los perros duros no bailan**
Manuel Ramiro H

- 268 **Poncet's disease: unusual manifestation of tuberculosis**
Laura Elena Godínez-Baca, Gustavo Esteban Lugo-Zamudio

OPINION ARTICLES

- 273 **The mythological gods of medicine**
Guillermo Murillo-Godínez
- 284 **Elrincondelamedicinainterna**
Luis Del Carpio-Orantes
- 287 **Vaccination in adults in Mexico**
Lucero Barreda-Zaleta, Erika Salinas-Lezama, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber

CLINICAL CASES

- 298 **Successful use of omalizumab in patients with overlap syndrome asthma-COPD in a University Hospital of Puebla**
José Carlos Herrera-García, Ek Ixel Arellano-Montellano, Luis Enrique Jaramillo-Arellano, Andrea Espinoza-Arellano
- 302 **Postpartum subcapsular hepatic hematomas in HELLP syndrome**
Inés López-Islas, Juan Carlos De la Cerda-Ángeles, Abraham Juan Maxil-Sánchez, Juan Ernesto Vásquez-Vásquez
- 308 **Hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole**
Miriam Barrera-Salas, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 313 **IgG4-related disease**
Marysol Lendecky-Velázquez, Alejandra Hernández-Delgado
- 321 **Rheumatoid arthritis in a female patient with acromegaly**
Ulises Mercado
- 325 **DRESS syndrome**
Mónica Paulina Silva-Tirado

THE INTERNIST'S CORNER

- 332 **Los perros duros no bailan**
Manuel Ramiro H

Nuevo

Ulsicral[®]

SUCRALFATO





Edgar Morin y la educación médica del futuro

Edgar Morin and the medical education of the future.

Alberto Lifshitz

Me aventuro a pensar que todos hacemos reflexiones pedagógicas con base en nuestra propia experiencia, los menos como educadores, los más como educandos, pero todos convencidos del valor social, irremplazable, de la educación.

La educación médica pretende no sólo preservar y perfeccionar en los estudiantes y los profesionales el arte de mantener o recuperar la salud sino, sobre todo, encontrar nuevas alternativas a través de la profundización del conocimiento y, en última instancia, aspirar a la utopía de acabar con la enfermedad.

Aprender-enseñar como acto deliberado se ha rodeado de una parafernalia técnica y tecnológica que más parece una carrera por la más reciente novedad aunque muchas veces no corresponda a una auténtica innovación, ni verdaderamente traduzca mayor eficacia. En educación médica los resultados tienen que reflejarse en el paciente (en su más extensa acepción) porque de otro modo carecen de legitimidad, como ocurre cuando se pretende aprender para aprobar exámenes o para ostentar el conocimiento.

Edgar Morin ha propuesto siete saberes para la educación del futuro, los cuales no se pueden enunciar cada uno en una palabra, ni siquiera en pocas de ellas, pero ofrece material para muchos comentarios y reflexiones; aquí sólo algunos aplicables a la educación médica y con el sesgo personal de quien escribe.

La pertinencia

El conocimiento médico es basto y nada es inútil, pero no siempre tiene la propiedad de la pertinencia. El saber mucho no necesariamente nos convierte en mejores médicos pues de lo que se trata es de nuestra capacidad para usar el conocimiento en beneficio del paciente y, si se quiere,

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

Correspondencia

Alberto Lifshitz
alifshitzg@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Lifshitz A. Edgar Morin y la educación médica del futuro. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):187-189.

del género humano. El paradigma exhaustivo tendría que ceder su lugar al enfoque orientado, nuclear, pero hay que reconocer la gran resistencia que existe entre los educadores (y a veces también entre los alumnos). La necesidad de abarcar el todo se inscribe tempranamente en la formación de los futuros médicos y la búsqueda de la especialización no necesariamente se opone a la tendencia exhaustiva porque se visualiza la necesidad de abarcar toda la especialidad. Entre los juicios críticos que se suelen hacer a los documentos o exposiciones se encuentra el de si está o no completo, a pesar de que *a priori* tiene que reconocerse que eso no existe; en todo caso, conviene juzgar si el contenido es o no pertinente. Una tendencia educativa orienta hacia un currículum restringido (*Cor curriculum*) que aspira a depurar los contenidos educativos liberándolos de lo superfluo y concentrando los esfuerzos en lo que se considera más importante y pertinente.

La subjetividad

Bajo la perspectiva positivista, a la que ha hecho la medicina esforzados intentos por pertenecer, sólo tiene valor lo demostrable empíricamente, lo que proviene de la ciencia, mensurable y objetiva, de tal modo que hasta se han diseñado estrategias para neutralizar la visión del observador y la participación del azar (por ejemplo, estudios doblemente ciegos). Lo subjetivo se ha desdeñado como un intruso que supuestamente impide el pensamiento correcto. Pero los fundamentos de la medicina (y de su aprendizaje) no incluyen sólo a la ciencia positiva sino a las humanidades, las percepciones, las sensaciones, las esperanzas, expectativas, temores, aprensiones, ilusiones y deseos. Más aún, en el acto médico participan al menos dos subjetividades: la del médico y la del paciente (también la de la familia, del resto del equipo de salud, etc.). Ciertamente se procede por medio de acuerdos y convenciones, pero no están exentos de la

participación subjetiva. Morin dice que “el desarrollo de la inteligencia es inseparable del de la afectividad”, que “la afectividad puede asfixiar el conocimiento pero también fortalecerlo” y que “la facultad de razonamiento puede ser disminuida y hasta destruida por un déficit de emoción”.

En el nuevo paradigma de la ciencia lo subjetivo adquiere nueva jerarquía, el modelo mecanicista es reemplazado por uno probabilístico, las relaciones causales no son directas ni únicas, cada efecto es resultado de muchas causas entre las que se incluyen deseos, temores, aprensiones, anhelos, miedos; la relación entre causa y efecto es relativa, proporcional; ya no se aceptan enunciados categóricos; y ya no se duda de que la visión del observador influye en el fenómeno.

Por ello, en la educación médica no sólo hay que aceptar la participación subjetiva y reconocerla, sino darle la bienvenida y entenderla como parte de la realidad y como una aportación al mejor desempeño clínico. En última instancia se lucha por el bienestar de los pacientes, concepto que no puede ser más subjetivo.

Por otro lado, los logros de aprendizaje sólo pueden tener significado y perdurar si alcanzan el sustrato afectivo. En la medida en que el estudiante se enamora del objeto de aprendizaje, lo hace propio y lo incorpora en sus valores, adquiere permanencia, mientras que la antipatía, el rechazo, el desdén o el desprecio indudablemente obstaculizan el aprendizaje de ese contenido.

La incertidumbre

El médico es un tomador de decisiones (diagnósticas, terapéuticas, de pronóstico) y suele hacerlo en condiciones de incertidumbre. Muy pocas veces se logra una decisión en condiciones de certeza, por lo que el médico no es buen procesador de algoritmos. En el mejor de los



casos, las decisiones se toman en condiciones de riesgo, cuando los resultados de la investigación clínica permiten hacer una estimación probabilística de desenlaces. Aquí también se vive una diferencia con representantes de las ciencias duras que no pueden entender ni aceptar que decisiones tan trascendentes para la vida personal se asuman sin la certeza de que son las mejores. Pero el médico debe saber contender con la incertidumbre y la educación médica debe propiciarlo en sus estudiantes.

La comprensión

En la educación médica tradicional se tiende a confundir términos pedagógicos que tienen un significado distinto. Informar, por ejemplo, no es lo mismo que comunicar ni propiciar aprendizajes o educar. Hay maestros que se limitan a informar y dan por sentado que con ello los alumnos ya aprendieron, y si así no fuera los sancionan con una mala calificación o con castigos más severos. En la medicina el aprendizaje implica sobre todo vivencias, pues está cargado de afectividad. Las experiencias significativas, las que tienen significado en la vida del que aprende, son la esencia del aprendizaje clínico, desde luego que con el auxilio de la metodología, los modelos y ejemplos, el fomento de la curiosidad, la responsabilidad, etc. Y un elemento fundamental es la comprensión, entendida en las acepciones que propone Morin: la comprensión intelectual u objetiva y la comprensión humana intersubjetiva. La explicación –dice Morin– es suficiente para la primera pero

insuficiente para la segunda. En medicina –y seguramente en todas las demás actividades humanas– ambas son indispensables. Comprender sólo las cosas anónimas o materiales no equivale evidentemente a comprender al paciente y su familia. “Comprender incluye necesariamente un proceso de empatía, de identificación y de proyección. Siempre intersubjetiva, la comprensión necesita apertura, simpatía, generosidad” y hasta comprender la incompreensión.

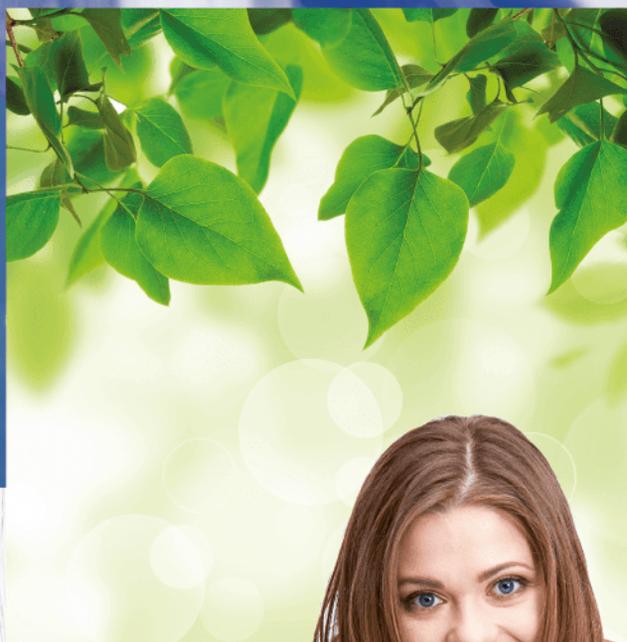
Homo complexus

El hombre es un universo complejo que difícilmente se puede fragmentar en sus partes y cualquier reduccionismo excluye una enorme cantidad de características. La educación médica tradicional tiende, por razones operativas y supuestamente didácticas, a fragmentarlo e intentar posteriormente reconstruirlo. Pero la visión del todo exige no sólo pegar los pedazos como mejor quepan sino una perspectiva verdaderamente distanciada y amplia. Y si el hombre es un ser complejo, el enfermo lo es más (*¿Infirmus complexus?*) con lo que la separación por especialidades sacrifica mucho de la esencia del médico. El gran reto de la educación médica contemporánea es reconocer la complejidad y actuar en consecuencia. La morbilidad múltiple, la polifarmacia, la expresión diferenciada de una misma lesión, la respuesta terapéutica, el apego, la interacción con los procesos de envejecimiento y de desarrollo, son ejemplos de la complejidad en la práctica clínica, no se diga de las variables que participan en la salud pública.

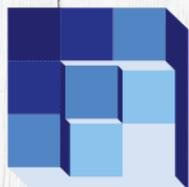
Su eficacia sigue intacta...

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

El estándar
de oro en
epilepsia



Italmex
P H A R M A



fenidantoin-S®
fenitoína sódica



Capacidad predictiva de mioglobina vs creatincinasa total de lesión renal aguda en pacientes traumatizados

Predictive capacity of myoglobin vs total creatine kinase of acute renal failure in traumatized patients.

Elizabeth Palacios-Pérez,¹ Fidel Cerda-Téllez,² Juan Suárez-Cuenca,² César Iván Elizalde,³ Jorge Luis García-Sánchez,³ Marcela Hernández-Sánchez,¹ Fernando Vergara-Orduña¹

Resumen

OBJETIVO: Comparar la capacidad predictiva de mioglobina, creatincinasa total y hemoglobina en orina de lesión renal aguda en pacientes con traumatismo.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal, analítico, comparativo, observacional, en el que se identificaron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de traumatismo o politraumatismo, provenientes del servicio de urgencias, de agosto de 2017 a enero de 2018 en el Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se midieron: mioglobina, creatincinasa total, concentraciones de creatinina y hemoglobina en orina a su ingreso.

RESULTADOS: Se incluyeron 24 pacientes de 20 a 79 años de edad, con predominio del género masculino. Al comparar las áreas bajo la curva de las pruebas se determinó que no hubo significación estadística ($p = 0.266$) para la creatincinasa de ingreso porque mostró un área bajo la curva de 0.636, el intervalo de confianza al 95% se encontró por debajo de 0.500. Asimismo, la mioglobina de ingreso se observó en un área bajo la curva de 0.657 ($p = 0.198$; IC 95% 0.423-0.891).

CONCLUSIONES: Las concentraciones de creatincinasa total y mioglobina no demostraron ser predictores adecuados de lesión renal al no haber diferencia significativa; sin embargo, se encontró que las concentraciones de creatinina al ingreso tienen mayor capacidad predictiva de lesión renal aguda en pacientes con traumatismo e hiperCKemia.

PALABRAS CLAVE: Lesión renal aguda; rabdomiólisis; creatincinasa; hemoglobina; mioglobina.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the predictive capacity of myoglobin, total creatine kinase and urine hemoglobin for acute renal injury in patients with trauma.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional, analytical, comparative, observational study was made with all adults over 18 years of age with a diagnosis of trauma or polytraumatism from August 2017 to January 2018 in the General Hospital of Xoco, Mexico City. Myoglobin, total creatine kinase, creatinine and hemoglobin levels were measured in urine at their admission.

RESULTS: There were studied 24 patients from 20 to 79 years old, with a predominance of the male gender. When comparing the areas under the test curve it was determined that there was no statistical significance ($p = 0.266$) for the creatine kinase at the patient's admission, as it showed an area under the curve of 0.636, the 95% confidence interval was below 0.500. Likewise, the myoglobin at the patient's admission was observed under the curve area of 0.657 ($p = 0.198$; IC 95% 0.423-0.891).

CONCLUSIONS: Levels of total creatine kinase and myoglobin did not prove to be adequate predictors of kidney injury because there was no significant difference. However, creatinine levels at admission have greater predictive capacity of acute renal injury in patients with trauma and hyperCKemia.

KEYWORDS: Acute kidney injury; Rhabdomyolysis; Creatine kinase; Hemoglobin; Myoglobin.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

³ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 3 de mayo 2018

Aceptado: 21 de agosto 2018

Correspondencia

Elizabeth Palacios Pérez
elipp173@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Palacios-Pérez E, Cerda-Téllez F, Suárez-Cuenca J, Elizalde CI y col. Capacidad predictiva de mioglobina vs creatincinasa total de lesión renal aguda en pacientes traumatizados. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):191-197. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2209>

ANTECEDENTES

La lesión renal aguda es una complicación potencial de la rabdomiólisis, independientemente de si es el resultado de un traumatismo u otra causa y el pronóstico es sustancialmente peor si sobreviene insuficiencia renal. Por el contrario, en formas menos graves de rabdomiólisis o en casos de destrucción muscular crónica o intermitente también llamado hiperCKemia,¹ los pacientes generalmente se manifiestan con pocos síntomas. La rabdomiólisis se distingue por la desestructuración y posterior necrosis del músculo esquelético, lo que produce aumento de sus componentes intracelulares en la circulación sanguínea,² su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático, con elevación en las concentraciones enzimáticas de creatincinasa (CK), a un cuadro grave vinculado con insuficiencia multiorgánica con alteraciones electrolíticas importantes.

La mioglobina es la principal molécula causante de lesiones al riñón. Debido a que el tejido muscular representa aproximadamente 40% del peso total, cuando ocurre destrucción mayor de 100 g de músculo estriado se libera gran cantidad de mioglobina, lo que supera la capacidad de unión a proteínas plasmáticas, entre éstas la haptoglobina,³ lo que reduce la capacidad de depuración del sistema reticuloendotelial, incrementándose de forma importante las concentraciones sanguíneas libres,⁴ esto lleva a su libre filtración en el glomérulo, pero sin que se logre su reabsorción completa en el túbulo proximal (supera 0.5 a 1.5 mg/dL), por lo que ocurre mioglobinuria, precipitación tubular y obstrucción, lo que finalmente produce lesión renal aguda.⁵

El diagnóstico de rabdomiólisis se basa en una creatincinasa elevada más de 10 veces. Después de un traumatismo, se produce una concentración máxima a las 24-72 h y luego disminuye a los valores iniciales en el transcurso de tres a cinco días.⁶

La lesión renal aguda como complicación de la rabdomiólisis se manifiesta en aproximadamente 7 a 10% de los casos en Estados Unidos. La verdadera incidencia de lesión renal aguda es difícil de establecer debido a las diferentes definiciones y escenarios clínicos.⁷

El objetivo de este estudio fue comparar la capacidad predictiva de mioglobina y creatincinasa total de lesión renal aguda en pacientes con traumatismo según su sensibilidad y especificidad, así como su punto de corte para padecer la complicación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, comparativo, observacional, en el que se identificaron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de traumatismo o politraumatismo, provenientes del servicio de urgencias, de agosto de 2017 a enero de 2018 en el Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. A su ingreso se realizó medición de mioglobina, creatincinasa total, concentraciones de creatinina y hemoglobina en orina. Se incluyeron pacientes con elevación de creatincinasa total mayor a 500 y se mantuvieron en hospitalización iniciándose reanimación hídrica durante 72 horas con vigilancia de la función renal por medio de la medición de creatinina, cuantificación de uresis y del estado clínico del paciente. Se consideró lesión renal aguda el aumento en las concentraciones de creatinina ≥ 1.5 mg/dL de la línea basal o elevación ≥ 0.3 mg/dL y uresis inferior a 0.5 mL/kg/h durante 6 h, según criterios KDIGO.⁸

Análisis estadístico

Se usaron frecuencia y porcentajes como medida de resumen de variables cualitativas; así como medidas de tendencia central y dispersión para describir las variables cuanti-



tativas. Se analizó la distribución de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables con distribución paramétrica se muestra la media y la desviación estándar, para las variables con distribución no paramétrica se muestra la mediana y la amplitud intercuartil. Para la comparación de las variables cuantitativas entre ambos grupos (pacientes con lesión renal aguda vs los que no padecieron lesión renal) se utilizó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según su distribución. Se construyeron curvas ROC (*Receiver Operating Curve*) para encontrar un punto de corte de mejor discriminación de los pacientes que padecieron lesión renal aguda. Para determinar las asociaciones potenciales entre los factores de riesgo de lesión renal, los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con el punto de corte que se obtuvo en cada curva ROC para los factores de riesgo evaluado, posteriormente se realizó la prueba exacta de Fisher y el riesgo relativo (RR). Se consideró grado de significación estadística con valores $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v.23.

RESULTADOS

La población de estudio se constituyó de 24 pacientes [19 hombres (79.2%) y 5 mujeres (20.8%)] que cumplieron con los criterios de inclusión, el intervalo de edad fue de 20 a 79 años de edad. En el **Cuadro 1** se muestran sus características clínico-demográficas. La lesión renal aguda afectó a 10 pacientes (41.6%) con predominio en el género masculino.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la media de la mioglobina sérica al ingreso mediante la prueba de Fisher ($p = 0.179$), tampoco se encontró diferencia para la CK total de ingreso ($p = 0.285$), pero sí para la creatinina de ingreso ($p = 0.00$), según la prueba U de Mann-Whitney.

Cuadro 1. Datos demográficos y clínicos de la población

Variables demográficas	Con lesión renal aguda (n = 10)	Sin lesión renal aguda (n = 14)
Edad (años)	45.5 ± 12.58	38.14 ± 16
Sexo masculino	8 (80%)	10 (71.4%)
Alcoholismo	7 (70%)	7 (50%)
Politraumatismo	8 (80%)	9 (64.2%)
Creatinina total	3113 ± 19246.25	1930 ± 2294
Mioglobina	271.20 ± 136.30	367.60 ± 156.38
Creatinina al ingreso	1.4 ± 0.5	0.79 ± 0.23
Creatinina a las 72 h	1.04 ± 0.5	0.77 ± 0.14
Acidosis metabólica	4 (40%)	2 (14.2%)
Rabdomiólisis	2 (8.3%)	0
Lesión renal aguda (AKIN)		
1	9 (90%)	
2	0	
3	1 (10%)	

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

De acuerdo con las curvas ROC (**Figura 1**) para cada marcador, el punto de corte de mejor discriminación de lesión renal aguda en nuestra población fue creatinina total de ingreso de 2044 UI/L, mioglobina de 378 ng/mL, ambas con sensibilidad y especificidad bajas, hemoglobinuria de 0.6 mg/dL con buena especificidad pero regular sensibilidad y creatinina de ingreso en 1 mg/dL con buena sensibilidad y especificidad. En el **Cuadro 2** se observan los parámetros diagnósticos predictivos de lesión renal aguda para cada marcador destacando los valores de la creatinina al ingreso como mejor prueba diagnóstica relacionada con lesión renal aguda con razón de verosimilitud negativa de 0.1 y razón de verosimilitud positiva de 13, lo que se interpreta como que es 13 veces más verosímil que un paciente con lesión renal aguda obtenga una creatinina elevada desde el ingreso que un

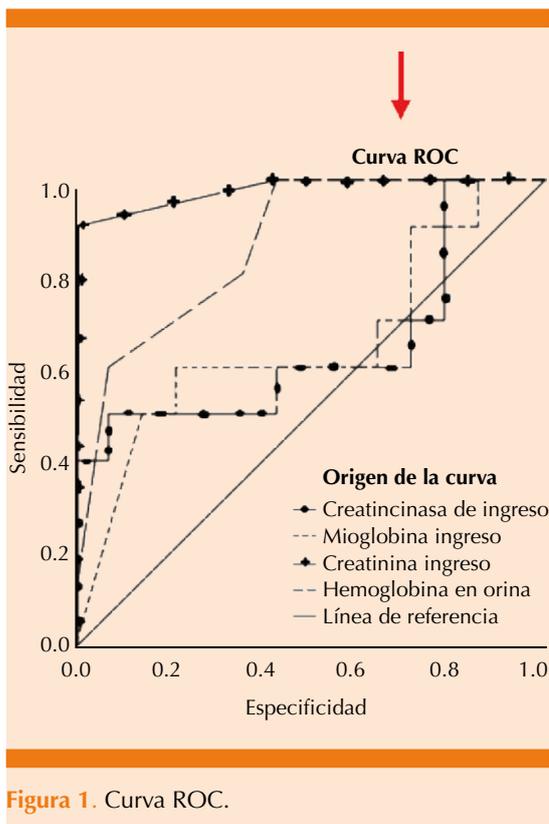


Figura 1. Curva ROC.

paciente sin lesión renal aguda tenga el mismo resultado.

Al evaluar el área bajo la curva (ABC) de los factores de pronóstico (Cuadro 3), donde se determinó que no hay significación estadística ($p = 0.266$) para la creatincinasa de ingreso con

Cuadro 3. Área bajo la curva

Variable	Área bajo la curva	Valor de p	Intervalo de confianza 95% (IC95%)
Creatincinasa total al ingreso	0.636	0.266	0.385-0.886
Mioglobina al ingreso	0.657	0.198	0.423-0.891
Hemoglobina en orina al ingreso	0.861	0.003	0.715-1.0
Creatinina al ingreso	0.979	0.000	0.925-1.0

un ABC de 0.636; sin embargo, el intervalo de confianza a 95% se encontró por debajo de 0.500, por lo que la prueba no es útil para la discriminación, lo mismo sucede para la mioglobina de ingreso con ABC de 0.657 ($p = 0.198$; IC 95% 0.423-0.891). Además, se encontró mayor ABC con las concentraciones de hemoglobinuria, estadísticamente significativa ($p = 0.003$); sin embargo, las concentraciones de creatinina al ingreso demostraron mejor discriminación con ABC de 0.979, con intervalos de confianza que alcanzaron la unidad.

Además, se estimó el RR; se encontró para creatincinasa al ingreso un RR 1.42 (IC95% 0.590-3.459; $p = 0.680$), mioglobina al ingreso con RR 1.964 (IC95% 0.877-4.402; $p = 0.092$), hemoglobinuria RR 2.321 (IC95% 1.072-5.028; $p = 0.009$), para concentraciones de creatinina al ingreso RR 10 (IC95% 1.558-64.198; $p = 0.000$);

Cuadro 2. Características operativas de las pruebas diagnósticas

Variables	Creatincinasa total	Mioglobina	Hemoglobinuria	Creatinina
Sensibilidad (%)	60	60	60	90
Especificidad (%)	57	78	92	100
VPP (%)	50	66	85	90
VPN (%)	66	73	76	93
RV+ (%)	1.4	2.8	8.4	13
RV- (%)	0.7	0.50	0.43	0.10

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa.



todas las pruebas estadísticas superaron la unidad con asociación con lesión renal aguda; sin embargo, la creatinina al ingreso tuvo mayor asociación, fue 10 veces mayor que los que no tuvieron la complicación.

DISCUSIÓN

Las concentraciones séricas de creatinina se han considerado tradicionalmente el mejor predictor de lesión renal aguda en la mayor parte de estudios anteriores. En un estudio retrospectivo de 522 pacientes con rhabdomiólisis en los que se registraron la creatinina inicial y las concentraciones de creatinina, efectuado por Baeza-Trinidad y su grupo,⁹ la concentración inicial de creatinina no tuvo capacidad predictiva sobre la mortalidad o la disfunción renal en contraste con los valores iniciales de creatinina y cada estado de lesión renal aguda aumentó la mortalidad en comparación con los que no tuvieron esta disfunción renal; lo que coincide con los resultados de ese estudio en el que tampoco se encontró que la concentración de creatinina total al ingreso fuera útil como predictor de lesión renal aguda; se observó mejor relación de lesión renal aguda con las concentraciones de creatinina al ingreso y la existencia de hemoglobinuria.

La mioglobina sérica también se ha utilizado como predictor de lesión renal aguda. Se encontró que la mioglobina sérica > 15 mg/L estaba estrechamente relacionada con la aparición de lesión renal aguda en una cohorte de 484 pacientes.¹⁰ Sin embargo, los datos del uso de la mioglobina como marcador temprano de la lesión renal aguda concomitante con rhabdomiólisis no son concluyentes de forma similar en nuestro estudio, aunado a la menor disponibilidad de la prueba en algunas unidades y un costo más elevado.

Talaie y su grupo¹¹ diagnosticaron lesión renal aguda en pacientes con elevación de la concen-

tración de creatinina sérica de más de 30% en los primeros días de ingreso. En otro estudio, Iraj y colaboradores¹² establecieron el diagnóstico basado en dos valores repetidos de creatinina ≥ 1.6 mg/dL. En este estudio se encontró significación estadística como mejor predictor de lesión renal con media de creatinina al ingreso de 1.16 mg/dL, relacionándose con concentraciones más elevadas de creatinina desde el ingreso en los pacientes que tuvieron lesión renal aguda, encontramos sólo un paciente con requerimientos de terapia de reemplazo renal.

Watanabe informó que es más probable que sobrevenga la lesión renal aguda en pacientes con deshidratación, acidosis metabólica, daño muscular severo o insuficiencia orgánica múltiple.¹³ En este estudio se observó mayor propensión de lesión renal aguda en pacientes que tenían consumo de alcohol previo al traumatismo y acidosis metabólica.

Una de las limitantes de este estudio fue el tamaño muestral ($n = 24$) que pudo afectar su significación estadística, además de hacer más prolongados los intervalos de confianza, por lo que se necesitan más estudios para poder extrapolar en nuestra población.¹⁴⁻⁴⁰

CONCLUSIONES

Las concentraciones de creatinina total y mioglobina no demostraron ser predictores adecuados de lesión renal al no haber significación estadística; sin embargo, se encontró que las concentraciones de creatinina y la existencia de hemoglobinuria al ingreso tienen mayor capacidad predictiva de lesión renal aguda en pacientes con traumatismo e hiperCKemia, por lo que es importante tomar en cuenta estas concentraciones, además de la elevación de creatinina total como indicador de lesión muscular, pero no para determinar el riesgo de lesión renal como complicación en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Bosch X, Poch E, Grau J. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
2. Madrazo M, Uña R, Redondo F, Criado A. Rabdomiólisis isquémica y fracaso renal agudo. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007;54:425-435.
3. Chavez, et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice *Critical Care* 2016.
4. Boutaud O, Roberts II. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Radical Biology & Medicine* 2011;51:1062-1067.
5. Zimmerman J, Shen M. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;144:1058-1065.
6. Zutt R, et al. Rhabdomyolysis: Review of the literature. *Neuromuscular Disorders* 2014;24:651-659.
7. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2005;84:377-385.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2(suppl):1-138.
9. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodríguez S, Brito-Díaz Y, Sánchez-Hernández S, El Bikri L, et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J* 2015;45(11):1173-8.
10. Lappalainen H. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002;30(10):2212-5.
11. Talaie H, Emam-Hadi M, Panahandeh R, Hassanian-Moghaddam H, Abdollahi M. On the mechanisms underlying poisoning-induced rhabdomyolysis and acute renal failure. *Toxicol Mech Methods* 2008;18:585-8.
12. Iraj N, Saeed S, Mostafa H, Houshang S, Ali S, Farin RF, et al. Prophylactic fluid therapy in crushed victims of Bam earthquake. *Am J Emerg Med* 2011;29:738-42.
13. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1072-5.
14. Lima RS, da Silva GB, Liborio AB, Daher Ede F. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008 Sep;19(5):721-9.
15. Díaz M, Nava A, Meneses J, Moreno A, González J, Briones J. Insuficiencia renal aguda en trauma. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(1):36-41.
16. Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs* 2004 Dec;27(12):1030-3.
17. Mote J, Díaz S, Lee Eng C. Rabdomiólisis y lesión renal aguda. *Med Int Mex* 2007;23:47-58.
18. Sudarsanan S, Omar AS, Pattath RA, Al Mulla A. Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis after coronary artery bypass graft: a case report and review of the literatures. *BMC Res Notes*. 2014 17;7:152. doi: 10.1186/1756-0500-7-152
19. Rodríguez-Capote K, Balion CM, Hill SA, Cleve R, Yang L, El Sharif A. Utility of urine myoglobin for the prediction of acute renal failure in patients with suspected rhabdomyolysis: a systematic review. *Clin Chem* 2009;55(12):2190-2197. doi: 10.1373/clinchem.2009.128546
20. Shapiro ML, Baldea A, Luchette FA. Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2012;27(6):335-342. doi: 10.1177/0885066611402150.
21. El-Abdellati E, Eyselbergs M, Sirimsi H, Van Hoof V, Wouters K, Verbrugghe W, Jorens PG. An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: acute kidney injury. *Ann Intensive Care* 2013;3(1):1-8. doi: 10.1186/2110-5820-3-1.
22. L.S. Sharp et al. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2004;188.
23. O'Connor FG, Deuster PA. Rhabdomyolysis. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. Oxford: Elsevier-Saunders, 23rd ed., 2007.
24. Mrsić V, Nesek Adam V, Grizelj Stojčić E, Rasić Z, Smiljanić A, Turčić. Acute rhabdomyolysis: a case report and literature review *Acta Med Croatica* 2008 Jul;62(3): 317-22.
25. Daher Ede F, Silva Júnior GB, Brunetta DM, Pontes LB, Bezerra GP. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J* 2005 Jan 2;123(1):33-7. Epub 2005 Mar 31.
26. Sulowicz W, Walatek B, Sydor A, et al. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med Sci Monit* 2002;8(1):CR24-7.
27. Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *BMJ* 2003;327(7407):115-6.
28. Nieto-Ríos JF, Vega-Miranda J, Serna-Híguita LM. Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis. *Iatreia*. 2016 Abr-Jun;29(2):157-169. DOI 10.17533/udea. iatreia.v29n2a05.
29. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003;29(7):1121-1125.
30. Waikar SS, Wald R, Chertow GM, et al. Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification codes for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(6):1688-1694.
31. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012;172(2):153-159.
32. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148(7):1553-1557.
33. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61(3):141-152.
34. Hoffman MD, Ingwerson JL, Rogers IR, Hew-Butler T, Stuempfle KJ. Increasing creatine kinase concentrations at the 161-km Western States Endurance Run. *Wilderness Environ Med* 2012;23(1):56-60.



35. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(4):623-627.
36. Heled Y, Bloom MS, Wu TJ, Stephens Q, Deuster PA. CK-MM and ACE genotypes and physiological prediction of the creatine kinase response to exercise. *J Appl Physiol* 2007;103(2):504-510.
37. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995;17(4):467-474.
38. Laios ID, Caruk R, Wu AH. Myoglobin clearance as an early indicator for rhabdomyolysis-induced acute renal failure. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25(2):179-84.
39. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):757-767.
40. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol.* 1998 Sep;18(5):558-65.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética

Results of a program of early detection of diabetic nephropathy.

Nasser Abdel Polanco-Flores,¹ Francisco Rodríguez-Castellanos²

Resumen

ANTECEDENTES: La nefropatía diabética constituye la primera causa de enfermedad renal crónica y sustitución de la función renal en todo el mundo.

OBJETIVO: Evaluar los factores de riesgo del inicio y progresión de la nefropatía diabética.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, mediante análisis de pruebas de función renal, como la depuración de creatinina y albuminuria de 24 horas, en el que se realizó la búsqueda intencionada de hallazgos anormales en pacientes atendidos de enero a diciembre de 2016 en el área de consulta externa de un hospital general de segundo nivel de atención. Los datos se analizaron usando el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

RESULTADOS: Se incluyeron 56 pacientes, fue posible detectar nefropatía diabética en 61% de la población contra 30% mediante técnicas tradicionalmente utilizadas en la consulta general de pacientes diabéticos. Se encontró al tabaquismo activo [OR 3.500 (IC95%, 1.188-22.511)] y a la hiperglucemia persistente como los principales factores asociados con la aparición de nefropatía [OR 2.143 (IC95%, 1.145-4.009)], el nivel de control subóptimo prolongado constituyó el denominador común que los diferenció de la población sin nefropatía diabética ($p = 0.002$).

CONCLUSIONES: El tabaquismo activo y la hiperglucemia persistente fueron los principales factores asociados con la aparición de nefropatía.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía diabética; diabetes mellitus tipo 2; insuficiencia renal crónica; albuminuria.

Abstract

BACKGROUND: Diabetic nephropathy is the first cause of chronic kidney disease and renal function replacement worldwide.

OBJECTIVE: To evaluate the risk factors of initiation-progression of diabetic nephropathy.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional, retrospective, descriptive study, through analysis of renal function tests, such as the creatinine and albuminuria clearance of 24 hours, an intentional search of abnormal findings was carried out from January to December 2018 in the external consultation of a second level general hospital. The data was analyzed using the statistical package SPSS version 15 for Windows.

RESULTS: There were included 56 patients. It was possible to detect diabetic nephropathy in 61% of the population against 30% by means of techniques traditionally used in the general consultation of diabetic patients. Active smoking [OR 3.500 (95%CI, 1.188-22.511)] and persistent hyperglycemia were found as the main factors associated with the development of nephropathy [OR 2.143 (95%CI, 1.145-4.009)], constituting the level of prolonged suboptimal control the common denominator that differentiates them from the population without diabetic nephropathy ($p = 0.002$).

CONCLUSIONS: Active smoking and persistent hyperglycemia were found as the main factors associated with the development of nephropathy.

KEYWORDS: Diabetic nephropathy; Diabetes mellitus, Type 2; Renal insufficiency, Chronic; Albuminuria.

¹ Internista y nefrólogo, Servicio de Nefrología, Hospital General Guillermo Álvarez Macías, Hidalgo, México.

² Nefrólogo, Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

Recibido: 9 de mayo 2018

Aceptado: 29 de octubre 2018

Correspondencia

Nasser Abdel Polanco Flores
nasser_abdel2000@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Polanco-Flores NA, Rodríguez-Castellanos F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):198-207.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2219>



ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es un padecimiento que progresivamente ha venido incrementando su incidencia y prevalencia en los últimos años, se considera que afecta a más de 10% de la población mundial y se cataloga como una epidemia mundial.¹ Aunque no en todos los países se dispone de estadísticas al respecto, el Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS) muestra incremento exponencial en la incidencia por millón de habitantes de esta enfermedad desde 1996 con 74,917 pacientes hasta 2014 con 118,014 pacientes, de los que 44.2% es por nefropatía diabética y 28.6% por nefropatía hipertensiva; afecta al grupo etario de 45-74 años en mayor proporción (64.4%), lo que implica que deben tomarse medidas preventivas en los años previos para evitar este incremento desenfrenado de la enfermedad renal crónica avanzada en estas tres décadas, que magnifica la morbilidad y mortalidad en los pacientes;² aunque estos datos corresponden en su mayor parte a población no hispana (86.5%), la tendencia es similar en el continente europeo. En toda la República Mexicana no existe una base de datos de pacientes con enfermedad renal crónica, lo que constituye un verdadero subregistro nacional; sin embargo, se han realizado algunos esfuerzos por conocer nuestra epidemiología, cuyos resultados no distan de los descritos, incluso existen datos de una tasa de incidencia mayor en algunos estados, como Jalisco y Morelos que superan a Estados Unidos y Europa.²⁻⁴

La diabetes mellitus como causa de enfermedad renal crónica ha incrementado su incidencia y prevalencia de forma paulatina en los últimos años en todo el mundo. Se han hecho cálculos respecto al número global de pacientes diabéticos en el mundo y se ha estimado que podrían llegar a 366 millones de personas en 2025, sobre todo a expensas de la diabetes mellitus tipo 2.

Entre 25 y 40% de los pacientes diabéticos tendrá algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución, prevalencia que dependerá de numerosos factores implicados en su patogenia (genéticos, grado de control de la glucemia, manejo adecuado o no de la presión arterial, dislipidemia, tabaquismo, aparición de microalbuminuria y progresión hacia macroalbuminuria), lo que marcará la evolución hacia la nefropatía establecida.⁵

Al considerar que la diabetes mellitus representa la principal causa de enfermedad renal crónica en todo el mundo, los esfuerzos deben concentrarse en el primer y segundo nivel de asistencia sanitaria, con un enfoque preventivo en la atención de los pacientes; sin embargo, a la fecha no existe un programa con ese enfoque en esta población, sobre todo desde el punto de vista nefrológico, lo que genera alta prevalencia e incidencia de casos avanzados diagnosticados tardíamente que requieren terapia dialítica, e incrementa la morbilidad y mortalidad asociadas, el gasto en salud y reducción de la calidad y expectativa de vida en los pacientes. En nuestro sistema sanitario es una práctica tradicional usar el examen general de orina como prueba de detección de nefropatía, lo que está alejado de una buena práctica médica de detección temprana de nefropatía diabética.

Este trabajo constituye un pequeño esfuerzo de un programa piloto desarrollado en un hospital de segundo nivel, usando estudios disponibles y accesibles, con búsqueda intencionada de pacientes con nefropatía para implementar medidas nefroprotectoras que reduzcan su progresión a enfermedad avanzada.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, en el que se estudiaron todos los pacientes diabéticos referidos por primera vez a la consulta externa de

nefrología como parte de un programa de nefrología preventiva instaurado en el área de consulta externa de un hospital general de segundo nivel de atención, de enero a diciembre de 2016, que constaba de lo siguiente: historial clínico recabado al momento de la consulta, exploración física, hallazgos de laboratorio y gabinete, incluido su respectivo estudio de la función renal como depuración de creatinina en orina de 24 horas, albuminuria de 24 horas por método inmunonefelométrico y examen general de orina usando tiras reactivas para microalbuminuria tipo *combur-test*, cuya finalidad era detectar e intervenir en los factores de riesgo que podrían contribuir a la iniciación o progresión de la nefropatía diabética; además, se evaluó el nivel de riesgo cardiovascular de cada uno de los pacientes considerando sus comorbilidades y factores de riesgo, se usó la escala OMS y Framingham a 10 años.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos sin importar su nivel de control glucémico, no conocidos en nefrología (primera vez), hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que cursaran con deterioro agudo de la función renal, definido como incremento del valor de creatinina > 0.3 mg/dL de su valor basal conocido o un valor de creatinina sérica > 1.3 mg/dL, con o sin oliguria; nefropatía diabética conocida; problemas inmunológicos coexistentes; glomerulopatía conocida; sedimento urinario activo, infección urinaria, vaginal o ambas al momento de su consulta.

Se eliminaron los pacientes que no completaron su valoración de la función renal, los que perdieron su seguimiento en el transcurso del año, irregulares en sus consultas y con poco apego al tratamiento prescrito.

Se definió como nefropatía diabética a todo paciente con albuminuria de 24 horas ≥ 30 mg

con o sin elevación de la creatinina sérica, hallazgo corroborado en consultas subsecuentes en todos los pacientes incluidos. Se consideró control óptimo de diabetes a los que tenían hemoglobina glicosilada $\leq 6.5\%$ ^{6,7} y control óptimo de hipertensión arterial a los que tenían cifras de presión sanguínea $< 120/80$ mmHg, según el JNC-8.

Los resultados se expresan como promedio \pm desviación estándar o como proporciones, según corresponda. La comparación de medias se efectuó mediante la prueba t para muestras independientes o bien con sus alternativas no paramétricas de acuerdo con la distribución de cada variable. La comparación de proporciones se llevó a cabo con la prueba χ^2 o con la prueba exacta de Fisher según el número de observaciones por casilla. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o la rho de Spearman como pruebas de asociación entre dos variables. Se consideró significativo un valor de $p < 0.005$. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

RESULTADOS

Con base en los criterios de inclusión y exclusión propuestos, de un total de 100 pacientes se eliminaron 44, por lo que la base de datos quedó constituida por 56 pacientes, con relación hombre-mujer de 1.5:1. Se seleccionaron los pacientes diabéticos que acudieron por primera vez a la consulta de nefrología para evaluación de su función renal y factores de riesgo asociados; se separaron de acuerdo con la existencia o no de nefropatía diabética en dos grupos, el primero con 34 pacientes con edad de 67 ± 8 años y el segundo con 22 con edad de 63 ± 12 años, respectivamente; hubo mayor población de hombres en el grupo de nefropatía y de mujeres en el grupo sin nefropatía ($p = 0.003$). **Cuadro 1**

Los antecedentes familiares de enfermedad renal crónica, tabaquismo, hipertensión y sobrepeso-

**Cuadro 1.** Características generales de la población en estudio

Características	Con nefropatía diabética (n = 34)	Sin nefropatía diabética (n = 22)	p
Masculino/femenino	26/8	8/14	0.003
Edad (años)	67 ± 8	63 ± 12	0.217
Antecedente familiar de ERCT (%)	21	23	0.849
Tabaquismo (%)	21	5	0.094
Comorbilidad sobrepeso-obesidad (%)	74	77	0.653
Hipertensión arterial sistémica (%)	68	68	
Evolución de diagnóstico de diabetes (años)	16.4 ± 8.9	12.3 ± 7.3	0.067
Insulinoterapia (%)	68	14	
Insulinoterapia más fármacos orales antidiabéticos (%)	53	14	
Fármacos orales antidiabéticos sin insulina (%)	32	86	
Control óptimo de la glucemia (%)	20	59	0.003
Evolución de diagnóstico de hipertensión (años)	7.96 ± 8.2	6.46 ± 7.7	0.494
Control óptimo de las cifras tensionales (%)	21	36	
Índice de masa corporal, IMC (kg/m ²)	30.7 ± 3.9	30.6 ± 4.7	0.887
Creatinina sérica (mg/dL)	1.3 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.000
Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dL)	25 ± 13	17 ± 5	0.002
Depuración de creatinina (mL/min/SC)	61 ± 29	73 ± 31	
Tasa de filtrado glomerular, MDRD (mL/min)	64 ± 23	78 ± 25	0.044
Tasa de filtrado glomerular, Cockcroft-Gault (mL/min)	60 ± 21	76 ± 31	0.049
Microalbuminuria de 24 horas (mg)	1068 ± 525	8 ± 4	
Tira reactiva para microalbuminuria + (%)	50		
Glucosa sérica (mg/dL)	176 ± 72	144 ± 36	0.035
Hemoglobina glucosilada (%)	8.4 ± 1.8	7.1 ± 1.1	0.002
Colesterol total (mg/dL)	166 ± 41	189 ± 38	0.035
HDL-colesterol (mg/dL)	49 ± 13	49 ± 9	0.859
LDL-colesterol (mg/dL)	85 ± 34	117 ± 39	0.004
Triglicéridos (mg/dl)	185 ± 68	188 ± 70	0.881
Ácido úrico (mg/dL)	5.7 ± 1.8	4.5 ± 1.5	0.012
Hemoglobina (g/dL)	14.7 ± 2.1	14.8 ± 1.4	0.773
Potasio sérico (mEq/L)	4.5 ± 0.5	4.2 ± 0.3	0.008
Sodio sérico (mEq/L)	140 ± 2.6	140 ± 2.3	0.401
Fósforo sérico (mEq/L)	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.5	0.795

Valores expresados como media ± desviación estándar, razón o proporción según corresponda.

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease.

obesidad, aunque estuvieron presentes con cierta tendencia, no tuvieron relevancia comparativamente en ambos grupos.

En lo que respecta a la diabetes mellitus, se encontró un tiempo de evolución del diagnóstico de 16.4 ± 8.9 años y control glicémico óptimo de

20%, con hemoglobina glicosilada de $8.4 \pm 1.8\%$ en el grupo de nefropatía diabética, comparada con 12.3 ± 7.3 años, 59% de control y hemoglobina glicosilada de $7.1 \pm 1.1\%$ en el grupo sin nefropatía ($p = 0.002$), lo anterior con un esquema de tratamiento basado en combinación de insulina más diversos fármacos orales en 53% en el primer grupo y tan sólo 14% en el segundo. Un nivel de creatinina sérica de 1.3 ± 0.4 mg/dL con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 64 ± 23 mL/min/m² por MDRD en el grupo de nefropatía, contra un valor de creatinina de 1.0 ± 0.2 mg/dL y filtrado de 78 ± 25 mL/min/m² en el grupo sin nefropatía ($p < 0.005$). Sólo 50% de los pacientes del grupo de nefropatía tenían positividad en la tira reactiva de microalbúmina al examen general de orina, el otro 50% fue posible documentarlo mediante la recolección urinaria de 24 horas, con promedio de 1068 ± 525 mg. Al revisar las concentraciones de lípidos, electrolitos séricos y hemoglobina, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos; fue evidente mayor riesgo cardiovascular promedio a alto (según OMS) de 73.5% en el grupo de nefropatía, a diferencia del grupo sin nefropatía con 41%, misma tendencia encontrada por el índice de Framingham a 10 años ($p = 0.033$). **Cuadro 2**

Al establecer la correlación de variables, se encontró asociación negativa significativa

Cuadro 2. Riesgo cardiovascular según Framingham a 10 años

Riesgo cardiovascular*	Grupo con nefropatía diabética	Grupo sin nefropatía diabética	Fi	p
Bajo	10	14	24	
Moderado	12	6	18	
Alto	8	2	10	0.033
Muy alto	4	0	4	
Total	34	22	56	

*Riesgo cardiovascular según Framingham a 10 años: < 10% = bajo; 10-19% = moderado; 20-30% = alto; > 30% = muy alto.

entre la depuración de creatinina y las concentraciones de microalbuminuria y el riesgo cardiovascular según la OMS a 10 años (**Cuadro 3**); una asociación positiva significativa entre la “microalbuminuria” de 24 horas, riesgo cardiovascular Framingham/OMS a 10 años y proteinuria en el examen general de orina (**Cuadro 4**).

Al establecer la correlación entre la microalbuminuria de 24 horas con la proteinuria por examen general de orina, fue posible diagnosticar nefropatía diabética en 61 y 30% de los pacientes atendidos por primera vez, respectivamente. Esto otorga una capacidad diagnóstica de 50% (sensibilidad) de la tira reactiva usada en el examen general de orina en los pacientes con nefropatía diabética y del 100% (especificidad) en los que no la padecen (**Cuadro 5**).

Al considerar la información obtenida se estimó el riesgo relativo de padecer nefropatía diabética (**Cuadro 6**); se encontró como factores relacionados con el grado de control glucémico, el

Cuadro 3. Correlación de la depuración de creatinina con diferentes variables

Variables	Valor p
Microalbuminuria de 24 horas (mg)	0.004 (r-0.382)
Proteinuria en examen general de orina (tira reactiva)	< 0.001 (r-0.463)
Riesgo cardiovascular OMS a 10 años	< 0.001 (r-0.479)

Cuadro 4. Correlación de la microalbuminuria de 24 horas con diferentes variables

Variables	Valor p
Riesgo cardiovascular OMS a 10 años	0.001 (r 0.416)
Riesgo cardiovascular Framingham a 10 años	0.010 (r 0.353)
Depuración de creatinina (mL/min)	0.004 (r-0.382)
Proteinuria en examen general de orina (tira reactiva)	< 0.001 (r 0.752)



Cuadro 5. Correlación de microalbuminuria de 24 horas con examen general de orina (tira reactiva)

Hallazgos	Microalbuminuria de 24 horas	Examen general de orina
Nefropatía diabética incipiente	19/56	5/56
Nefropatía diabética establecida	15/56	12/56
Nefropatía diabética	34/56	17/56

Cuadro 6. Estimación de riesgos relativos de nefropatía diabética

Variable	OR nefropatía diabética positiva (IC95%)
Nivel de control glucémico	2.143 (1.145-4.009)
Antecedente familiar de enfermedad renal crónica	1.052 (1.018-1.792)
Género masculino	2.103 (1.173-3.769)
Tabaquismo	3.500 (1.188-22.511)

tabaquismo, el género masculino y el antecedente familiar de nefropatía crónica.

DISCUSIÓN

La nefropatía diabética constituye la primera causa de enfermedad renal crónica y sustitución de la función renal en todo el mundo sin excepción;²⁻⁴ esto debido al acelerado deterioro en la función renal sufrido por los pacientes que se mantienen lejos de las metas de control metabólico, así como las comorbilidades que contribuyen como factores de progresión adicionales, ocasionando una caída inevitable en la tasa de filtración glomerular con la subsecuente terapia dialítica.

La incidencia máxima de esta complicación diabética se observa a partir de 10 a 14 años del diagnóstico de diabetes mellitus, mientras que es muy infrecuente el inicio de nefropatía después de 30 años de evolución de la enfermedad. De

forma global, aproximadamente 40 a 50% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 padecerán nefropatía entre 15 y 30 años desde el inicio de la enfermedad y pueden alcanzar una situación de enfermedad renal crónica terminal después de 8 a 10 años de la aparición de la “macroalbuminuria”. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 es 10 a 15 veces superior a la tipo 1, el resultado es que 90% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis son pacientes con diabetes mellitus 2. A los 30 años, 44% de los pacientes con diabetes mellitus 2 tuvieron nefropatía, mientras que en sujetos con la tipo 1 el porcentaje es de 20.2%.^{5,8,9} Estas diferencias en la incidencia de nefropatía según el tipo de diabetes se relacionan con la alta prevalencia de diabetes mellitus 2 y el bajo porcentaje de un control óptimo de sus glucemias, mientras que existe la tendencia al mejor control glicémico en la diabetes mellitus tipo 1 por su misma característica de ser insulino dependiente y con complicaciones potencialmente mortales, como la cetoacidosis diabética inminente ante un tratamiento irregular o subóptimo. En estudios realizados en grandes poblaciones, la incidencia acumulativa y prevalencia de nefropatía aumentan a lo largo de los años con diabetes, con el grado de descontrol y la coexistencia de retinopatía diabética, su pronóstico renal es variable dependiendo del nivel de lesión glomerular y modo de manifestación.¹⁰

En este estudio todos los pacientes eran del tipo 2 y los casos de nefropatía diabética tenían mayor evolución de diagnóstico de la diabetes (16.4 ± 8.9 años), esto lo atribuimos a la relación directa que se guarda con el grado de descontrol metabólico de los pacientes y la exposición crónica del parénquima renal a la hiperglucemia persistente capaz de realizar cambios en la citoarquitectura local y tejidos de sostén, como la membrana basal glomerular. La mitad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tenían algún grado de microalbuminuria

al diagnóstico, lo que implica, en términos generales, que al menos 50% de los casos de diabetes mellitus 2 podría tener una evolución similar de su nefropatía diabética sin el control de su principal factor de iniciación y progresión: la hiperglucemia persistente.

Factores de inicio y riesgo de progresión

Existen diferentes factores de riesgo tradicionales asociados con la progresión de la nefropatía diabética (tabaquismo, obesidad, proteinuria persistente, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial), que de forma independiente y en mayor proporción al coexistir aceleran la caída en la tasa de filtrado glomerular hasta llevar a la sustitución de la función renal a los pacientes para poder sobrevivir;¹¹ sin embargo, el principal factor desencadenante y de progresión de los cambios ultraestructurales en la nefrona es la hiperglucemia persistente de larga evolución, lo que implica que un paciente diabético en normoglucemia no padecerá esos cambios al punto de generar una lesión glomerular y subsecuente microalbuminuria progresiva. Esto puede ser reproducido en los pacientes que, teniendo cambios glomerulares por diabetes no controlada, al recibir un trasplante de páncreas, muestran incluso reversión de los cambios histopatológicos, como reducción del volumen y ensanchamiento glomerular con reducción subsecuente del engrosamiento de la membrana basal al paso de 5 a 10 años, por tanto, la normoglucemia previene, retrasa y revierte las lesiones glomerulares diabéticas tempranas.¹²⁻¹⁵

Aunque no está claramente definido por consenso, con base en la evidencia disponible, se emite la recomendación de mantener una glucemia en ayunas < 120 mg/dL y hemoglobina glicosilada (HbA1c) alrededor de 6.5%, conociendo que el óptimo control glucémico juega un papel importante en la iniciación y progresión de la microalbuminuria, así como en

la ralentización en la caída de la TFG, sumado a la reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio.^{6,7} Sin embargo, cada caso debe ser individualizado cuando se alcanzan metas al considerar el riesgo de complicaciones por hipoglucemias contra el beneficio descrito.

En este estudio, se encontró que el grupo con nefropatía diabética tenía mayor evolución de diagnóstico de diabetes con mayor exposición a hiperglucemia crónica e históricamente concentraciones de hemoglobina glucosilada más altas a lo largo del tiempo con bajo porcentaje de control óptimo, en comparación con el grupo sin nefropatía diabética ($8.4 \pm 1.8\%$ vs $7.1 \pm 1.1\%$, $p = 0.002$), lo que deja en evidencia la importancia de la hiperglucemia persistente en la fisiopatología de la nefropatía diabética. Al estimar el riesgo relativo de nefropatía diabética en los pacientes, encontramos que el nivel de control glucémico está estrechamente relacionado con su aparición (OR 2.143, IC95%, 1.145-4.009).

Con base en nuestros resultados, se deduce que al tener como meta un óptimo control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus 2 puede limitarse la aparición de la nefropatía diabética a lo largo del tiempo, reduciendo la incidencia y prevalencia como causa principal de enfermedad renal crónica terminal en todo el mundo. Por tanto, los esfuerzos en medicina preventiva deben ir enfocados en el primer y segundo nivel de atención principalmente, porque continuando con las mismas prácticas médicas en consulta externa, no se logrará repercutir en la enfermedad como complicación de la diabetes mellitus tipo 2.

Uso del examen general de orina como tamizaje

La Asociación Americana de Diabetes recomienda en sus lineamientos de atención a pacientes



con diabetes mellitus tipos 1 y 2, la realización anual de tamizaje para nefropatía diabética midiendo la excreción de albúmina urinaria mediante el índice de excreción de albúmina urinaria/creatinina urinaria en una muestra al azar, por ser más exacta y conveniente en la consulta externa, a diferencia de la recolección urinaria de albúmina en 24 horas por ser difícil y complicada adicionando poco a la precisión. No se recomienda medir la albúmina urinaria (mediante tiras reactivas o inmunoensayo) sin la medición simultánea de la creatinina urinaria, por ser inexacta ante la variabilidad por estado de hidratación y otros factores como la administración de diuréticos, susceptible de error (falsos negativos, falsos positivos) aunque sea menos costosa.¹⁶ Este concepto es acertado, pero, considerar la falta de insumos en los laboratorios hospitalarios para procesar las muestras, ha provocado que las pruebas de tamizaje se realicen basadas en el examen general de orina convencional, lo que provoca un alto índice de falsos negativos con baja detección temprana de la nefropatía diabética, lo que no contribuye a luchar contra esta enfermedad como causa principal en todo el mundo de enfermedad renal crónica avanzada que lleva a la terapia dialítica.

En este estudio, se buscó microalbuminuria por tira reactiva a través del examen general de orina y mediante el patrón de referencia de recolección urinaria de microalbúmina por 24 horas, encontrando correlación positiva entre ambas, es decir, a mayor microalbuminuria, hay más posibilidades de que la tira resulte positiva ($p < 0.001$, $r 0.752$), esto se evidenció de forma simple mediante el análisis de casos diagnosticados con ambos métodos, así, la tira reactiva demostró sensibilidad de 50% y especificidad del 100% en la población de estudio. Es decir, tiene la capacidad de descartar al 100% de los pacientes sin nefropatía diabética, pero solamente detecta a la mitad de los pacientes con nefropatía diabética. Si consideramos este

resultado extrapolado a la práctica clínica diaria, la realización de un examen general de orina rutinario no detecta a 50% de los pacientes con nefropatía diabética que acuden a la consulta general en su seguimiento y control de diabetes, lo que implica que su nefropatía diabética “subclínica” tiene altas probabilidades de progresar a macroalbuminuria con el subsecuente deterioro irreversible hacia nefropatía avanzada al no ser detectada. Con base en este análisis, se considera que la implementación de patrón de referencia en el abordaje diagnóstico por consulta externa tiene mayores posibilidades de detectar a los pacientes con nefropatía diabética incipientes, en quienes el manejo integral con apoyo del nefrólogo puede remitirla, cambiando el pronóstico y desenlace del paciente.

Si usamos tiras reactivas para microalbuminuria mediante un examen general de orina rutinario en la consulta externa como método de tamizaje, descartamos correctamente a los que no tienen nefropatía diabética (verdadero negativo), pero no detectamos a 50% de los pacientes que sí la tienen (falso negativo). Por tanto, el enfoque preventivo de la nefropatía diabética debe empezar cambiando el método de tamizaje usado tradicionalmente en los diferentes niveles de atención.

Búsqueda intencionada de casos

Esto implica un cambio de actitud mental en los profesionales de la salud, dejando de lado la práctica tradicional de buscar referir tardíamente al paciente con diabetes mellitus tipo 2 al especialista en nefrología, cuando existe hiperazoemia, caída significativa en la TFG (< 30 mL/min/sc) y proteinuria significativa en el examen general de orina o albuminuria de difícil control.¹⁶⁻¹⁸ La concentración de creatinina no suele ser un parámetro independiente completamente fiable para su tamizaje porque muchos pacientes con nefropatía diabética

mantienen concentraciones relativamente normales, algo que fue evidente en nuestro trabajo (1.3 ± 0.4 mg/dL) en comparación a los pacientes sin nefropatía diabética (1.0 ± 0.2 mg/dL; $p < 0.001$). Por tanto, la nefropatía diabética como enfermedad debe ser tratada con mayor responsabilidad, realizando la búsqueda intencionada de casos en todos los pacientes diabéticos mediante los exámenes adecuados, independientemente del tiempo de evolución de la diabetes, con referencia oportuna al nefrólogo para que dicte el tratamiento a seguir, enfocado en retrasar la progresión y optimizar el manejo de la diabetes mellitus; esos estudios deben repetirse cada 12 meses en los pacientes que resultaron con albuminuria en rangos normales. Trabajar bajo esta óptica preventiva es más costo-efectivo que los costos de la terapia de reemplazo renal crónica.

Limitantes

La pequeña cantidad de pacientes incluidos en el estudio constituye la mayor limitante; sin embargo, fue posible demostrar que con la búsqueda intencionada de alteraciones urinarias mediante un tamizaje usando pruebas sencillas disponibles, es posible la detección temprana de nefropatía diabética.

Propuestas

Se propone la implementación de pruebas de tamizaje de nefropatía diabética a todos los pacientes con diabetes mellitus al momento de su diagnóstico en la consulta externa, como parte de los estudios del programa de enfermedades crónico-degenerativas. De igual forma, se propone evaluar la calidad de vida de los pacientes y el efecto económico a largo plazo en el sistema sanitario del tamizaje e intervención temprana *versus* la práctica tradicional de detección y referencia tardías.

CONCLUSIONES

La detección temprana de enfermedad renal crónica por diabetes es posible usando pruebas de tamizaje sencillas disponibles en la mayor parte de laboratorios de la red pública y privada. Por tanto, la nefropatía diabética avanzada como causa de sustitución de la función renal a largo plazo es completamente prevenible, siempre que sea detectada tempranamente, lo que se logra con mayor intervención médica en el primer y segundo nivel de atención, enfocada a la búsqueda intencionada de nefropatía para su referencia oportuna con el especialista en nefrología.

REFERENCIAS

1. Eckardt K, Coresh J, Devuyst O, Johnson R, Köttgen A, Levey A, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158-169.
2. Annual Data Report 2012 de Unites States Renal Data System. Disponible en: www.usrds.org/adr.htm. [Consultado el 22 agosto de 2017]
3. Registro de la Sociedad Española de Nefrología. Disponible en: www.senefro.org/ [Informe anual del registro SEN-ONT de enfermos renales (GRER). XLVI Congreso Anual SEN, Octubre 2016, Oviedo. [Consultado el 22 de agosto de 2017]
4. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno J, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl* 2010;31(1):7-11.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
6. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(6).
7. Maclsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes* 2017;8(5):172-186.
8. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaie H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.
9. Hasslacher CH, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.



10. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;11:5(1).
11. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvement in diagnosis. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):110-8.
12. Parving HH, Mauer M, Fioretto P, Rossing P, Ritz E. Diabetic Nephropathy. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 9th ed., 2012;35(1411-1437).
13. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW. Effects of pancreas transplantation of glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993;342:1193-1196.
14. Fioretto P, Mauer M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol* 2012;25(1):13.8.
15. Fioretto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(3):323-8.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S1-S94.
17. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la nefropatía diabética. Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). Consensos ALAD, 2016. Descargado y consultado de <http://alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/10/PREVENCIÓN-DE-NEFROPATIA> en fecha 10 diciembre 2017.
18. Guía de práctica clínica prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana, México; Secretaría de Salud, 2009.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Kastandi

Reincorpora, eficazmente.

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

Kastandi
está indicado en:

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

Revisar IPP:



Exea



Reperusión del infarto agudo de miocardio en el adulto mayor (características clínicas y pronóstico). Resultados del programa Código infarto IMSS, Nuevo León

Reperfusion of the myocardial acute infarction in the elderly (clinical characteristics and prognosis). Results from the program Code infarction IMSS, Nuevo Leon.

Alejandro Zapata-Ruiz,¹ Ramón De la Cruz-Obregón,¹ Luis Arboine-Aguirre,¹ Ángel Sierra-Fragoso,¹ Juan Manuel Palacios-Rodríguez²

Resumen

ANTECEDENTES: La edad es un factor pronóstico en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

OBJETIVO: Establecer las características y pronóstico de los adultos mayores con tratamiento de reperusión mecánica.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis retrospectivo en que se incluyeron pacientes en el programa Código infarto en los que se instauró tratamiento de reperusión de enero de 2016 a diciembre de 2017.

RESULTADOS: Se incluyeron 1025 pacientes; 15.3% eran mayores de 75 años. El intervalo de edad fue de 33 a 92 años. La mortalidad aumentó de forma exponencial a mayor edad (3.4% de los pacientes \leq 54 años, 6.1% en los de 55 a 64 años, 9.2% en los de 65 a 75 años y 15.9% en los \geq 75 años, $p < 0.001$). En los pacientes mayores de 75 años, la angioplastia primaria fue el método de reperusión preferido (77.7%), sin encontrar en este grupo de pacientes aumento en el evento vascular cerebral de origen isquémico o hemorrágico. Los mayores de 75 años que padecieron choque cardiogénico tuvieron mortalidad mucho mayor comparada con los más jóvenes (17.6, 28, 33 vs 56%, respectivamente; $p < 0.001$).

CONCLUSIONES: A pesar de los diferentes tratamientos de reperusión, la mortalidad sigue siendo más elevada en los adultos de edad avanzada, principalmente por múltiples comorbilidades y tasa más alta de disfunción ventricular.

PALABRAS CLAVE: Adulto mayor; infarto de miocardio; intervención coronaria percutánea.

Abstract

BACKGROUND: Age is an important prognostic factor in patients with acute myocardial infarction.

OBJECTIVE: To establish the characteristics and prognosis of older adults treated with mechanical reperfusion treatment.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis including patients in the program code myocardial reperfusion treatment was carried out from January 2016 to December 2017.

RESULTS: There were included 1025 patients; 15.3% older than 75 years. The age range was of 33 to 92 years. The mortality rate was increasing exponentially with higher age (3.4% in patients \leq 54 years, 6.1% in the group of 55 to 64 years, 9.2% in the group of 65 to 75 years and 15.9% in \geq 75 years, $p < 0.001$). In patients older than 75 years, primary angioplasty was the preferred method of reperfusion (77.7%), without finding in this group of patients an increase in the ischemic or hemorrhagic cerebral vascular event. Patients older than 75 years who develop cardiogenic shock

¹ Departamento de Hemodinámica e Intervencionismo.

² Jefe del Departamento de Hemodinámica e Intervencionismo. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología Núm. 34, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 13 de mayo 2018

Aceptado: 19 de junio 2018

Correspondencia

Alejandro Zapata Ruiz
dr.alejandrozapataruiz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Zapata-Ruiz A, De la Cruz-Obregón R, Arboine-Aguirre L, Sierra-Fragoso A, Palacios-Rodríguez JM. Reperusión del infarto agudo de miocardio en el adulto mayor (características clínicas y pronóstico). Resultados del programa Código infarto IMSS, Nuevo León. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):208-214. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2227>



had a much higher mortality compared with the younger (17.6%, 28%, 33% vs 56%, respectively; $p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Despite the different treatments of reperfusion, mortality remains higher in older adults, mainly by multiple comorbidities and a higher rate of ventricular dysfunction.

KEYWORDS: Elderly; myocardial infarction; percutaneous coronary intervention.

ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores, por lo que actualmente este grupo se considera de vital importancia en el estudio de la cardiopatía isquémica.¹ La edad es un factor de riesgo cardiovascular mayor y la enfermedad arterial coronaria la principal causa de muerte en la vejez.² En Estados Unidos hay un aumento anual de 160,000 octogenarios, se estima que para 2040 habrá un incremento de cinco veces la población actual de ese grupo de personas.³ Aunque no hay un corte de edad establecido para este grupo, generalmente se considera adulto mayor a las personas de 75 años o más, esto con base en que las guías de tratamiento hacen hincapié en este grupo de pacientes, emitiendo algunos cambios a partir de esta edad.^{4,5} Si bien es cierto que tales recomendaciones internacionales de tratamiento no hacen diferencia en cuanto al diagnóstico y tratamiento según la edad, en la vida real, los adultos mayores históricamente tienen menores tasas de revascularización comparados con pacientes de menor edad,⁶ además de que en los principales estudios clínicos controlados, este grupo de pacientes está subestimado o incluso excluido. Sin embargo, en los últimos años se ha intentado ofrecer el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) a este grupo de pacientes, por lo

que en la práctica uno de cada cinco pacientes tratados mediante ICP pertenece a este grupo.⁷ En nuestro país no contamos con estudios que evalúen el comportamiento y pronóstico de esta población en el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, por lo que a partir de este registro se pretende analizar las características de este grupo de edad, similitudes y diferencias con la población más joven y los resultados que se obtuvieron con el tratamiento de reperusión.⁸⁻¹⁰

MATERIAL Y MÉTODO

Cohorte y protocolo de estudio

El programa Código infarto del Instituto Mexicano del Seguro Social consiste en dar tratamiento de reperusión mecánica a los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que acuden al servicio de Urgencias de nuestro hospital o son atendidos en hospitales sin capacidad de angioplastia primaria.

Este estudio es un análisis retrospectivo de un solo centro hospitalario de tercer nivel, efectuado de enero de 2016 a diciembre de 2017, que incluyó todos los pacientes con infarto agudo de miocardio llevados a tratamiento de reperusión mecánica en

cualquiera de sus modalidades (angioplastia primaria, temprana o de rescate). Los datos se obtuvieron de forma detallada del expediente y base de datos electrónica perteneciente al Departamento de Hemodinámica e Intervencionismo. El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST se definió como un episodio de angina de más de 20 minutos de duración en conjunto con cualquiera de los siguientes: 1) elevación del segmento ST de más de 0.2 mV en dos derivaciones contiguas (v1 a v3) y más de 0.1 mV en cualquier otra derivación, o 2) la existencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His. El éxito del procedimiento se definió como un flujo TIMI 2 o 3 posprocedimiento. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se obtuvo del ecocardiograma transtorácico realizado al ingreso de la Unidad de Cuidados Coronarios. Los eventos comparados entre los cuatro grupos incluyen reinfarcto no fatal, trombosis aguda y subaguda del stent, evento vascular cerebral isquémico, hemorragia mayor y mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días. Se incluyeron pacientes de cualquier edad con infarto agudo de miocardio dentro de las primeras 12 horas del inicio de los síntomas. Todos los pacientes recibieron aspirina y clopidogrel previo al procedimiento. La frecuencia de eventos se valoró en la fase intrahospitalaria y extrahospitalaria a través del seguimiento por consulta externa.

Análisis estadístico

Las características demográficas, angiográficas y variables del procedimiento y resultados clínicos en función de la edad se determinaron por el análisis de cuatro grupos (< 54, 55-64, 65-74 y > 75 años) Se utilizó la prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables categóricas y la prueba χ^2 para el comparativo entre los cuatro grupos. Se realizaron análisis de regresión logística y multivariado para identificar los predictores independientes.

RESULTADOS

Características basales

Se incluyeron 1025 pacientes; la edad media de los pacientes fue de 62 años, con intervalo de 33 a 92 años. Los pacientes ≤ 54 , 55-64, 65-74 y ≥ 75 años representaron 22.9, 33.2, 28.5 y 15.4% de la cohorte del estudio, respectivamente. Como se observa en el **Cuadro 1**, los adultos mayores tuvieron proporción mayor de mujeres y mayor probabilidad de sufrir hipertensión arterial y evento vascular cerebral previo. Los factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus, dislipidemia o el tabaquismo, no fueron más frecuentes en el grupo de adultos mayores, incluso tuvieron mayor prevalencia a menor edad. Entre los antecedentes de importancia, en nuestra cohorte el antecedente de infarto y tratamiento de revascularización se encontró en menor proporción en el grupo de mayor edad.

Características del procedimiento

Como se muestra en el **Cuadro 2**, en los adultos mayores en comparación con los más jóvenes, la enfermedad arterial coronaria fue más extensa y afectó arterias de menor diámetro. El flujo TIMI basal y posprocedimiento fue independiente de la edad. El tipo de procedimiento también varió en los diferentes grupos de edad, con preferencia por la angioplastia primaria en los de edad más avanzada. El abordaje radial se utilizó con menor frecuencia en los ancianos, así como la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab o tirofiban).

Mortalidad y eventos mayores a 30 días

Como se muestra en los **Cuadros 3 y 4**, comparados con los pacientes más jóvenes, los adultos mayores tuvieron la mortalidad más alta. En el análisis multivariado, la edad avanzada fue un fuerte predictor independiente de

**Cuadro 1.** Características basales de acuerdo con la edad

	Grupo 1 ≤ 54 años	Grupo 2 55-64 años	Grupo 3 65-74 años	Grupo 4 ≥ 75 años	p
Pacientes (núm.)	235	341	292	157	
Edad promedio (años)	48.4 (33-54)	59.4	68.9	79.4 (75-92)	
Mujeres (%)	29 (12.3)	59 (17.3)	89 (30.4)	58 (36.9)	< 0.00001
Hipertensión arterial	110 (46.8)	189 (55.4)	185 (63.3)	129 (82.1)	< 0.00001
Diabetes mellitus	102 (43.4)	168 (49.2)	154 (52.7)	75 (47.7)	0.19
Tabaquismo	138 (58.7)	187 (54.8)	58 (19.8)	59 (37.5)	< 0.00001
Dislipidemia	72 (30.6)	94 (27.5)	88 (15.7)	46 (29.2)	0.85
Infarto de miocardio previo	29 (12.3)	57 (16.7)	48 (16.4)	12 (7.6)	0.02
CABG previa	0 (0)	2 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.6)	0.85
Intervencionismo coronario percutáneo previo	6 (2.5)	11 (3.2)	6 (2.0)	3 (1.9)	0.75
Inicio de los síntomas a primer contacto médico (min)	182	168	200	207	0.003
Killip-Kimball al ingreso					
Clase 1	199 (84.7)	296 (86.8)	238 (81.5)	120 (76.4)	0.02
Clase 2-3	19 (8.1)	24 (7.0)	37 (12.6)	22 (14.0)	0.02
Clase 4	17 (7.2)	21 (6.2)	18 (6.1)	15 (9.6)	0.51
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)	58	57	50	44	0.02

muerte (razón de riesgo [HR] 1.08, IC95% 1.03 a 1.1, $p < 0.001$) y sangrado mayor (HR 1.05; IC95% 1.03 a 1.09 $p < 0.02$). En contraste, la tasa de evento vascular cerebral isquémico, hemorragia intracerebral, así como la trombosis del stent no se relacionaron de forma directa con la edad.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este registro representan la cohorte más grande de población mexicana con estas características. No existe un registro en nuestra población que examine los resultados de la terapia de reperusión mecánica en el adulto mayor y su seguimiento. En primer lugar, los adultos mayores con infarto agudo de miocardio que son llevados a intervencionismo coronario percutáneo tienen número mayor de comorbilidades, mismas que les confieren peor pronóstico a corto y largo plazos. Llama la atención que, en la población estudiada, el

antecedente de enfermedad arterial coronaria y revascularización por cualquier método no fue más prevalente en los adultos de mayor edad, lo que no va en relación con lo publicado en series internacionales, más bien, refleja la falta de atención médica en este grupo de pacientes y con ello la importancia de programas para la atención del infarto agudo de miocardio. Uno de los principales factores en cuanto al éxito en el tratamiento de reperusión es establecer el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta llevar a cabo el tratamiento de reperusión y por entre el inicio de los síntomas al primer contacto médico, encontrando una relación de que, a mayor edad, se retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Esto correlaciona con la gravedad al ingreso, valorado por la escala de Killip-Kimball, con mayor número de pacientes con grados II y III. Aunque la existencia de choque cardiogénico al ingreso no fue más prevalente en los de edad más avanzada, su existencia sí influye en

Cuadro 2. Características basales angiográficas y del procedimiento de acuerdo con la edad

	Grupo 1 ≤ 54 años	Grupo 2 55-64 años	Grupo 3 65-74 años	Grupo 4 ≥ 75 años	p
Arteria responsable del infarto					
Descendente anterior	136 (57.8)	166 (48.6)	140 (48.0)	78 (49.6)	0.55
Coronaria derecha	74 (31.5)	139 (40.9)	125 (42.8)	59 (37.8)	0.29
Circunfleja/marginal obtusa	22 (9.3)	31 (9.0)	20 (6.8)	15 (9.5)	0.71
Tronco coronario izquierdo	1 (0.84)	2 (0.58)	2 (0.34)	2 (1.2)	0.78
Otra	2 (0.42)	3 (0.87)	5 (1.7)	3 (1.9)	0.64
Enfermedad coronaria trivascular					
Flujo TIMI basal					
0-1	146 (62.1)	222 (65.1)	187 (64.0)	96 (61.1)	0.78
2	29 (12.3)	35 (10.2)	27 (9.2)	14 (8.9)	0.62
3	60 (25.6)	84 (24.7)	78 (26.8)	47 (30.0)	0.64
Flujo TIMI posprocedimiento					
0-1	18 (7.6)	30 (8.9)	20 (6.9)	14 (8.9)	0.79
2	20 (8.5)	43 (12.6)	32 (11.0)	20 (12.7)	0.42
3	197 (83.8)	268 (78.5)	240 (82.1)	123 (78.4)	0.32
Tipo de procedimiento					
Angioplastia primaria	150 (63.8)	232 (68.0)	210 (71.9)	122 (77.7)	0.02
Angioplastia temprana	46 (19.5)	65 (19.0)	49 (16.7)	21 (13.3)	0.36
Angioplastia de rescate	33 (14.0)	35 (10.2)	30 (10.2)	11 (7.0)	0.16
Abordaje radial	175 (74.4)	232 (68.0)	187 (64.0)	92 (58.6)	0.006
Abordaje femoral	60 (25.6)	109 (32.0)	105 (36.0)	65 (41.4)	0.006
Crossover (de radial a femoral)	7 (2.9)	6 (1.7)	8 (2.7)	7 (4.4)	0.38
Implante de stent	200 (85.1)	298 (87.3)	260 (89.0)	126 (80.2)	0.06
Administración de IGP IIb/IIIa	123 (52.3)	159 (46.6)	130 (44.5)	50 (31.8)	0.0009
Uso de balón intraaórtico de contrapulsación	20 (8.5)	23 (6.7)	25 (8.5)	18 (11.4)	0.45
Uso de marcapaso temporal	22 (9.3)	38 (11.1)	53 (18.1)	29 (18.4)	0.003

Cuadro 3. Resultados a 30 días

	Grupo 1 ≤ 54 años	Grupo 2 55-64 años	Grupo 3 65-74 años	Grupo 4 ≥ 75 años	p
Muerte	8 (3.4)	21 (6.1)	27 (9.2)	25 (15.9)	0.0003
Trombosis aguda/subaguda del stent	0 (0)	2 (0.58)	3 (1.02)	0 (0)	0.85
Evento vascular cerebral isquémico	3 (1.2)	2 (0.58)	3 (1.02)	0 (0)	0.81
Sangrado en el sitio del acceso	0 (0)	2 (0.58)	1 (0.34)	2 (1.2)	0.64
Hemorragia intracraneal	1 (0.42)	1 (0.29)	1 (0.34)	0 (0)	0.95

**Cuadro 4.** Mortalidad asociada con choque cardiogénico

	Grupo 1 ≤ 54 años	Grupo 2 55-64 años	Grupo 3 65-74 años	Grupo 4 ≥ 75 años	p
Mortalidad en pacientes sin choque cardiogénico	5 (2.1)	14(4.1)	19 (6.6)	11 (7.6)	0.54
Pacientes con choque cardiogénico (al ingreso o durante la hospitalización)	17 (7.2)	25 (7.3)	24 (8.2)	22 (14.0)	0.12
Mortalidad en pacientes con choque cardiogénico	3 (17.6)	7 (28.0)	8 (33.3)	14 (56.0)	<0.001

el pronóstico. Comparado con los pacientes más jóvenes, en los adultos mayores la enfermedad arterial coronaria es más extensa, misma que tiene relación directa con la función ventricular más deprimida y la aparición de choque cardiogénico. Si bien en diferentes series la tasa de evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico se observa de forma más frecuente en los ancianos,⁷ en nuestra serie no se observó ese fenómeno, lo que pudiera explicarse porque en ellos se prefiere la angioplastia primaria, lo que minimiza el riesgo de la trombólisis (los eventos de hemorragia intracraneal de la cohorte ocurrieron en pacientes trombolizados), además de la disminución en la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, mismos que no han mostrado beneficio contundente en personas de edad avanzada. Aunque el abordaje radial se utilizó con menor frecuencia en los adultos mayores, la tasa de sangrado relacionado con el acceso no fue más frecuente en este grupo y la necesidad de conversión a la vía femoral no fue mayor en comparación con los más jóvenes. El éxito del procedimiento no se ve afectado por la edad, aunque sabemos que la anatomía coronaria es mucho más compleja, la reperusión mecánica puede llevarse a cabo en los adultos mayores con tasas de éxito similares a las de los más jóvenes. Con esto, nos damos cuenta que los factores de mayor peso en la mortalidad de este grupo son las comorbilidades propias de la edad y principalmente la disfunción ventricular izquierda. Cuando analizamos la mortalidad en pacientes que no padecen un estado de choque, ésta es similar en cualquier grupo de edad;

sin embargo, en el subgrupo de pacientes con choque cardiogénico, la edad sí es un factor independiente de muerte, lo que implica que, a mayor edad, la posibilidad de revertir este estado de choque es mucho menor, esto condicionado mayormente por la extensión de la enfermedad coronaria, disfunción ventricular previa y múltiples comorbilidades.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene las limitaciones propias de los registros, donde la comparación entre los grupos no es de forma aleatorizada. Además, es un registro de un solo centro hospitalario, por lo que estos resultados son el acúmulo de la experiencia y manejo de este centro y no pueden extrapolarse a todos los hospitales del país.

CONCLUSIONES

Los adultos mayores del programa Código infarto en nuestra entidad representan 15.3% de los procedimientos realizados, con tendencia a incrementar su frecuencia en el corto plazo. Las características clínicas de los adultos mayores incluyen mayor comorbilidad, anatomía coronaria más compleja e infarto agudo con manifestación clínica más crítica. La angioplastia primaria es el método de elección en este grupo de pacientes, lo que disminuye de forma considerable el riesgo de sangrado mayor. Si bien los resultados posprocedimiento son comparables entre todos los grupos de edad, la mortalidad sí es mayor a medida que la edad es más avanzada, resultados

que son comparables a las series publicadas en la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Shanmugam VB, Harper R, et al. An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:174-184.
2. Wang TY, Gutiérrez A, Peterson DE. Percutaneous coronary intervention in the elderly. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:79-90.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;00:1-66.
4. Levine GN, Bates ER et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44-122.
5. Thiemann DR, Coresh F, Shulman P, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101:2239-2246.
6. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1683-92.
7. Campo C, Ferreira RP, Teixeira C, et al. Percutaneous coronary intervention using transradial access in elderly vs. non-elderly patients. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2013;21(1):36-42.
8. Hsieh V, Jolly SS. Should radial access be the preferred approach in the elderly? *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2012;20(1).
9. Sim WL, Mutha V, et al. Clinical characteristics and outcomes of octogenarians presenting with ST elevation myocardial infarction in the Australian population. *World J Cardiol* 2017 May 26;9(5):437-441.
10. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction, results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *Circulation* 2004;110:1598-1604.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



El tratamiento ideal en pacientes
con úlceras del pie diabético.^{1,2}



El cicatrizante y regenerador tisular elegido por los expertos.

Italmex
P H A R M A

Aviso No. 183300202C5806 SSA.

Referencias: 1.- IPPR No. 153300202C5581 Italdermol® Familia.

2.-Romanelli M, et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing Triticum vulgare for the treatment of venous leg ulcers - a randomized pilot study Drug Desing, Development and Therapy 2015: 9 2787-2792.



El enojo como factor asociado con el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST

Anger as a factor associated with acute coronary syndrome of acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation.

César Sánchez-González,⁴ Saúl Huerta,¹ César Iván Elizalde,² Alberto Melchor-López,³ Daniela Islas-Hernández,⁴ Nayeli Xendali Arista-Olvera,⁴ Laura Elena Zamora-Cervantes⁴

Resumen

OBJETIVO: Establecer si la exposición al enojo una hora previa es factor de riesgo de infarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal, retrospectivo, analítico, mediante un diseño de caso cruzado. Se aplicó una encuesta y se revisó el expediente de pacientes para conocer sus niveles de enojo basales o habituales y los niveles de enojo 24, 12, 8, 4, 2 y una hora previa a padecer el síndrome coronario agudo.

RESULTADOS: Se incluyeron 26 pacientes. El estrés emocional, en este estudio medido por el enojo, mostró no estar asociado con el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST.

CONCLUSIONES: El enojo una hora previa funge como factor protector de síndrome coronario agudo de tipo infarto de miocardio. Es probable que nuestro estudio no haya mostrado diferencia debido a un sesgo de memoria o a que el tamaño de la muestra haya sido insuficiente para demostrar tal asociación.

PALABRAS CLAVE: Síndrome coronario agudo; infarto; enojo.

Abstract

OBJECTIVE: To establish if the exposure to anger one hour before is a risk factor of acute myocardial infarction.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional, retrospective, analytical, by a design of crossed case. A survey was conducted, and the file was reviewed of patients to know their basal or habitual levels of anger and the levels of anger 24, 12, 8, 4, 2, one hours prior to presenting the acute coronary syndrome, to assess if there is a relationship between these and between associated factors (dyslipidemia, smoking, uncontrolled glycemia).

RESULTS: There were included 26 patients. Emotional stress, in this study measured by anger, showed not to be associated with acute coronary syndrome of acute myocardial infarction type with and without ST-segment elevation.

CONCLUSIONS: Anger one hour prior acts as a protective factor of acute myocardial infarction coronary syndrome. It is likely that our study showed no difference due to a memory bias or that the sample size was insufficient to demonstrate such an association.

KEYWORDS: Acute coronary syndrome; Infarction; Anger.

¹ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 48, IMSS, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 30, IMSS, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina interna Hospital General de Zona núm. 8, IMSS, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

⁴ Residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

Recibido: 28 de mayo 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Alberto Melchor López
dralbertomelchor@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-González C, Huerta S, Elizalde CI, Melchor-López A y col. El enojo como factor asociado con el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):215-222.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2270>

ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares han tenido aumento progresivo y ocupan actualmente los primeros lugares como causa de mortalidad en todo el mundo.

En México se cuenta con el Registro Nacional de Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA), en el que se reporta que aproximadamente 65% corresponde a infartos sin elevación del segmento ST (SEST) y 35% a infartos con elevación del segmento ST (CEST), con edad promedio de 53 años y 78% corresponde al sexo masculino. Algunos de los factores de riesgo encontrados por ese estudio en orden decreciente fueron: tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensión arterial sistémica.¹⁻³

Se han estudiado diversos desencadenantes de eventos coronarios agudos, como el ejercicio, eventos estresantes, comidas copiosas, consumo de café, cocaína y marihuana. En esos estudios se observa la relación entre estos factores desencadenantes y el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio, por lo que queda claro que el estudio de estos desencadenantes es relevante para mejorar el tratamiento integral que debe otorgarse de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente.^{4,5}

El principal mecanismo fisiopatológico de la aparición de esta enfermedad es el desarrollo de placas ateromatosas o aterogénesis. Existe evidencia para reconocer a la inflamación como componente fundamental en todos los estadios de la aterosclerosis. Las placas ateromatosas conllevan efectos mecánicos, relacionados con la estrechez, longitud y distensibilidad del vaso que, sumados a la existencia de trombos en la superficie de la placa y a la regulación del flujo coronario, condicionan disfunción endotelial,

lo que aumenta la actividad inflamatoria local generando liberación de radicales libres, prostaglandinas y neurotransmisores que favorecen vasoconstricción en respuesta a esa variedad de estímulos, por ejemplo, en la estimulación simpática o la liberación de productos plaquetarios.⁶

El estrés emocional en sus diferentes manifestaciones, ansiedad, enojo, depresión, se ha estudiado como factor de riesgo de eventos isquémicos, ya sea coronarios o cerebrales, porque los cambios que ocurren al sobrevenir este tipo de episodios, favorecen el aumento del gasto cardiaco, secreción hormonal, secreción de prostaglandinas, aumento de la demanda de oxígeno sistémico, lo que pudiera aumentar la probabilidad de sufrir eventos agudos.⁶

Aunque la mayor parte de los estudios de enfermedades coronarias se centran principalmente en los factores biológicos de riesgo y estilo de vida, algunas evidencias han revelado que los factores psicológicos y psiquiátricos tienen un papel muy importante en la causa, aparición, duración y resultados de esta enfermedad. El aumento de la evidencia sugiere que los factores psicológicos, como factores de riesgo independientes, participan de manera importante en las enfermedades crónicas físicas, en particular la enfermedad coronaria.^{5,7-21}

Estudios recientes sugieren que la hostilidad, el cinismo y el enojo (o ira) comprenden un componente crítico en la personalidad tipo A y están estrechamente relacionados con la incidencia de la enfermedad de las arterias coronarias. También se han comprobado concentraciones más altas de adrenalina y noradrenalina en sangre durante el estrés en las personas tipo A. Ambas hormonas aumentan la presión sistólica y estimulan la frecuencia cardiaca y la contractilidad del corazón y, por tanto, aumentan el gasto cardiaco. Algunas de las características conductuales de personalidad tipo A que podrían vincularse con el estrés



emocional son: el excesivo impulso competitivo, impaciencia, hostilidad, aceleración en el habla y movimientos, deseo persistente de reconocimiento y prestigio.⁶

Definir los síntomas de estrés es de gran relevancia, porque muchas de las tensiones que se dan a diario no se consideran estrés. La falla para lograr encontrar equilibrio entre la ansiedad o enojo se observa con la conducta agresiva, preocupación excesiva, taquicardia, diaforesis, confusión, lo que genera estimulación repetida del sistema simpático y, con ello, aumento en la secreción de hormonas “estresoras”.⁶

En los estudios realizados respecto a esta relación se han usado escalas de enojo, como la *onset anger scale* (escala de enojo establecido, **Cuadro 1**), que es una escala que mide el enojo en escala numérica de acuerdo con intensidad del 1 al 7 y, a partir de esta escala, se usa un punto de corte (> 5) para definir qué nivel de enojo se relaciona con aumento en el riesgo de infarto de miocardio.^{22,23}

El objetivo de este estudio es establecer si la exposición al enojo una hora previa es factor de riesgo de infarto agudo de miocardio. Los objetivos secundarios son: a) establecer variables

Cuadro 1. Escala de enojo establecido (*anger onset scale*)

Nivel de enojo	Descripción
1	Tranquilo
2	Atareado sin malestar
3	Levemente enojado, irritado y molesto pero sin manifestar
4	Moderadamente enojado, molesto que se muestra en la voz
5	Muy enojado, tensión corporal, aprieta puños y dientes
6	Furioso, casi fuera de control, muy enojado, pega a la mesa, da portazos
7	Enfurecido, fuera de control, avienta objetos, se lastima a sí mismo o a otros

relacionadas con la existencia de infarto con y sin elevación del segmento ST. b) Estudiar la asociación entre grado de ira y síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST 2, 4, 8, 12 y 24 horas previas al inicio de los síntomas. c) Estudiar la relación entre exposición anual de enojo y las concentraciones plasmáticas de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, HbA1c y el índice tabáquico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, retrospectivo, analítico, mediante un diseño de caso cruzado. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST (CEST y SEST). Los criterios de no inclusión fueron pacientes con delirio, ausencia de elevación de troponina, rechazo a participar en el estudio (**Cuadro 2**).

Se realizó una encuesta a 26 pacientes con diagnóstico de SCA de tipo infarto agudo de miocardio para conocer sus niveles habituales de enojo expresados en minutos/año, además del nivel habitual de enojo de acuerdo con la escala de enojo establecido. Además, se preguntó el nivel de enojo a las 24, 12, 8, 4, 2 y una hora previo al inicio de los síntomas cardiacos. Se revisaron los expedientes para conocer las concentraciones de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos (TGC), hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Posteriormente se realizó análisis inferencial, realizándose prueba de χ^2 , para obtener el valor de la razón de momios (OR) del periodo de riesgo, de manera análoga a un estudio de casos y controles pareado.

RESULTADOS

En el análisis de características demográficas, se encontró que la población predominante fue

Cuadro 2. Descripción de las variables demográficas y clínicas de la muestra general

Variable nominal (n = 26)	Frecuencia (%)	
Sexo		
Masculino	18 (69.2)	
Femenino	8 (30.8)	
Tipo de SCA		
SEST	9 (34.7)	
CEST	17 (65.3)	
Enojo basal		
Alto	10 (38.4)	
Bajo	16 (61.6)	
Enojo 24 h previas		
Alto	3 (11.6)	
Bajo	23 (88.4)	
Enojo 12 h previas		
Alto	3 (11.6)	
Bajo	23 (88.4)	
Enojo 1 h previa		
Alto	1 (3.9)	
Bajo	25 (96.1)	
Variable numérica	Mediana/ media	Percentil/ desviación estándar
Edad* (años)	68.15	± 8.4
Exposición anual al enojo (minutos/año)	4680	1440-10800
Colesterol (mg/dL)	123.5	106-138
HDL* (mg/dL)	32.61	± 8.07
LDL*(mg/dL)	85.47	± 26.48
TGC (mg/dL)	129	115-189
HbA1c (g/dL)	6.7	6.2-7.2
Tabaquismo* (paquetes/año)	15.11	± 8.85

La mayor parte de las variables son de distribución no paramétrica, por lo que se describen usando mediana y percentil 25-75. Las variables marcadas con asterisco (*) son de distribución paramétrica y se describen usando media y desviación estándar.

SCA: síndrome coronario agudo; SEST: sin elevación del segmento ST; CEST: con elevación del segmento ST.

del sexo masculino con 69.2% de la población estudiada. El tipo de síndrome coronario agudo con mayor frecuencia dentro de la población estudiada fue con elevación del segmento ST con 65.3%.

Entre las características de los factores de riesgo cardiovascular encontrados en nuestra población, se encontró que 100% de ella tenía el hábito del tabaquismo, con 73% del mismo con valor del índice tabáquico superior a 10 paq/año. La media de edad fue de 68.1 años; 61% de los pacientes tuvo descontrol glucémico demostrado por cifras de HbA1c superiores a 6.5 g/dL. Las concentraciones medias (o medianas de acuerdo con la distribución) de lípidos halladas fueron colesterol total 123.5 mg/dL, HDL 32.61 mg/dL, LDL 85.47 mg/dL, TGC mg/dL. La exposición anual al enojo fue de 4680 min/año.

Los valores en la escala de enojo basal una, 12 y 24 horas después se reportó en rango bajo (< 5) en 61.6, 96.1 y 88.4% de la población estudiada.

A la prueba de χ^2 , se realizaron tablas de contingencia con el grupo periodo de riesgo (periodo de enojo de una hora) con los grupos de periodo de control (12 y 24 horas y enojo habitual), previos a la existencia de infarto agudo de miocardio; se encontraron valores de OR como factores protectores, sin significación estadística a las 12 y 24 horas, pero sí hubo significación estadística a la existencia de enojo basal, con OR de 0.2 (IC 0.02-0.93; $p = 0.02$). **Cuadro 3**

Se realizó diferencia de medias a los grupos de infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en sexo y existencia de enojo a las 24, 12 y una hora, el enojo habitual y la exposición anual (**Cuadro 4**).

**Cuadro 3.** OR del riesgo de exposición (enojo una hora previa al día M) vs enojo basal

Periodo de riesgo	Periodo control	OR	IC	p
Enojo 1 h previa	Enojo 12 h	0.66	0.05-5.8	0.65
	Enojo 24 h	0.66	0.05-5.8	0.65
	Enojo habitual	0.2	0.02-0.93	0.02

El enojo habitual fue medido a partir de la relación minutos/año.

Cuadro 4. Diferencias encontradas entre los dos grupos de infarto agudo de miocardio

Variable	CEST (n = 17)	SEST (n = 19)	p
Enojo habitual			
Enojo riesgo	6 (35.3%)	4 (44.4%)	0.69
Enojo 24 h			
Enojo riesgo	2 (11.76%)	1 (11.1%)	0.99
Enojo 12 h			
Enojo riesgo	2 (11.76%)	1 (11.1%)	0.99
Enojo 1 h			
Enojo riesgo	2 (11.76%)	0	0.52
Sexo			
Masculino	10 (58.8)	8 (88.9%)	0.19
Femenino	7 (41.2)	1 (11.1%)	
Exposición anual**	9000 (1800-10,800)	1800 (1200-5760)	0.14

CEST: con elevación del segmento ST; SEST: sin elevación del segmento ST.

**El enojo habitual y exposición anual fue medido a partir de la relación minutos/año.

Al realizarse la correlación lineal a las variables numéricas, no se encontró significación estadística a ninguno de los factores de riesgo cardiovascular conocidos (**Cuadro 5**).

DISCUSIÓN

La bibliografía mexicana reporta que el infarto agudo de miocardio representa 26.2% de las causas de muerte de origen cardiovascular, el RENASICA reporta que 65% de los infartos son sin elevación del segmento ST y 35% corresponden al de elevación de segmento ST; sin embargo, en nuestra población de estudio, la relación se invirtió, siendo los reportados principalmente en

Cuadro 5. Correlación entre exposición anual enojo y factores estudiados

Variable independiente	Variable dependiente	p
Exposición anual al enojo	Colesterol total	0.21
	HDL	0.63
	LDL	0.69
	Triglicéridos	0.60
	HbA1C	0.49
	Índice tabáquico	0.33
	Edad	0.37

Se realizó una regresión lineal entre variables numéricas.

65.3% con elevación del segmento ST vs 38.4% sin elevación.¹⁻³

Se han estudiado diversos factores de riesgo cardiovascular, entre los más importantes registrados están el tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensión arterial sistémica, características predominantes en la población de nuestro estudio, de la que 81% tenía dislipidemia, con valores de riesgo de HDL y colesterol total, 61% de la población tenía descontrol glucémico demostrado por HbA1c, 100% de tabaquismo y 73% con valores de riesgo cardiovascular a partir del consumo paquetes/año > 10.^{4,5}

En la bibliografía universal se han desarrollado diversas teorías de cómo el evento de estrés emocional, caracterizado por enojo o depresión, es factor de riesgo o desencadenante de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular cerebral, arritmias), a partir

de alteraciones en el sistema neuroendocrino, inmunológico y autonómico (hipercortisolismo, aumento en las concentraciones basales de adrenalina, aumento en los marcadores proinflamatorios [proteína C reactiva y fibrinógeno elevados, interleucina 6, factor de necrosis tumoral]).⁶

El papel del enojo ya se ha estudiado previamente, iniciándose desde 1995 en un estudio²² en el que se intervinieron 1623 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, 4 días posteriores al evento, midiendo el grado de enojo a partir de la escala *onset anger scale*, marcando como punto corte para factor de riesgo el evento de enojo 2 horas previas al cardiovascular, con RR de 2.3 (IC95% 1.7-3.2), a partir de éste, se han realizado diversos estudios: Mostofsky y su grupo (OR 2.43 [IC 2.02-2.92]),²³ Möller y colaboradores (5.7 [3.03-10.71]),²⁴ Strike y su grupo (7.3 [5.22-10.2]),²⁵ Lipovetzky y colaboradores (5.36 [2.5-8.99]),²⁶ que corroboran que tener un evento de enojo con valor > 5 en la *onset anger scale*, dos horas previas al evento cardiovascular es un factor de riesgo de infarto agudo de miocardio, con los valores previamente referidos.

Se realizó un metanálisis que intentó revisar los arrebatos de ira como desencadenante de los eventos cardiovasculares, publicado por la Sociedad Europea de Cardiología en 2014, por Mostofsky y su grupo, que otorgó un valor de riesgo de 4.74 (IC 2.5-8.99)²³ para la existencia de evento cardiovascular tipo infarto agudo de miocardio en asociación con el enojo.

En el estudio INTERHEART (*Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction*) de 2017, se obtuvo una población de 12,461 pacientes, donde se encontraron 1650 casos con infarto agudo de miocardio con evento de enojo o depresión hasta una hora previa al evento cardíaco, con valor

de OR de 2.44 (IC99% 2.09-2.89), con riesgo atribuible de 8.5% (IC95% 7-9.6), al vincularse con eventos de actividad física la alteración emocional, al evento cardiovascular de obtuvo un OR de 3.05 (IC95% 2.29-4.07, $p < 0.001$).²⁷

En nuestro estudio se obtuvieron valores diferentes a los reportados en la bibliografía universal, sin encontrarse que el enojo fuera factor de riesgo de un evento cardiovascular tipo infarto agudo de miocardio, incluso se descubrió que un enojo basal en la población ofrecía un factor protector contra el infarto agudo de miocardio.

Estos resultados pueden ser secundarios a la existencia de un sesgo por memoria, porque la población de nuestro estudio no recordaba adecuadamente su estado de enojo previo al infarto. Otro dato de importancia en los resultados obtenidos es que fueron pocos los pacientes reportados que tuvieron un evento de enojo > 5 por la escala de inicio de la ira, reportado con valores a las 12 horas (11.6%), 24 horas (11.6%) y basal (38.4%) y valores bajos de enojo a las 12 horas (88.4%), 24 horas (88.4%) y de forma basal (61.6%) previos al evento cardiovascular. A las 8 horas, 4 horas y 2 horas no se reportaron niveles de enojo, por lo que no se realizó análisis de esas variables. La baja frecuencia en el reporte de enojo podría condicionar no encontrar la relación entre el evento alto de enojo y la alteración cardiovascular.

Otro punto a tomar en cuenta es que nuestra población tenía múltiples factores de riesgo cardiovascular, alterando la existencia de nuestro evento en estudio, el infarto agudo de miocardio, porque ante las múltiples comorbilidades éstas le otorgaban el riesgo necesario para su enfermedad.

El estrés emocional, en este estudio medido por el enojo, mostró no estar relacionado con



el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST.

El enojo una hora previa funge como factor protector ([OR = 0.02-0.9], $p = 0.02$) de síndrome coronario agudo de tipo infarto de miocardio.

Además, se mostró que el enojo no se relaciona con niveles elevados de factores de riesgo, como hipercolesterolemia, tabaquismo, descontrol glucémico. Sin embargo, la bibliografía universal refiere que existe asociación entre el estrés emocional y el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio; es probable que nuestro estudio no haya mostrado diferencia debido a un sesgo de memoria, a que el tamaño de la muestra haya sido insuficiente para demostrar tal relación o a ambas situaciones.

REFERENCIAS

1. Por el Grupo Cooperativo RENASICA. El Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA). *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S45-64.
2. García A, Jerjes-Sánchez C, Martínez BP, et al. Renasica II. Un registro mexicano de los síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex* 2005;75 Suppl. 2:S6-19.
3. Jerjes-Sánchez C, Martínez-Sánchez C, Borrayo-Sánchez G, et al. Tercer Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex* 2015;85:207-14.
4. Martínez Sánchez C, Altamirano Castillo A. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Martínez Ríos M. Infarto agudo de miocardio. Documento de postura. México: Intersistemas, 2014;9-18.
5. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/00_NOM-017_SSA2-2012_para_vig_epidemiologica.pdf.
6. Peña CC, Ramírez MJ, Castro VF. Infarto agudo del miocardio por estrés laboral. *Medicina Legal de Costa Rica* 2012;29(2):111-119.
7. INEGI, estadísticas de mortalidad, 2014.
8. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, O'Connor CM, Morris JJ, Krantz DS. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997;277:1521-1526.
9. Ramachandruni S, Fillingim RB, McGorray SP, Schmalfuss CM, Cooper GR, Schofield RS, Sheps DS. Mental stress provokes ischemia in coronary artery disease subjects without exercise- or adenosine-induced ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:987-991.
10. Sheps DS, McMahon RP, Becker L, Carney RM, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia study. *Circulation* 2002;105:1780-1784.
11. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, Frid DJ, McNulty S, Morris JJ, O'Connor CM, Blumenthal JA. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996;275:1651-1656.
12. Lampert R, Shusterman V, Burg M, McPherson C, Batsford W, Goldberg A, Soufer R. Anger-induced T-wave alternans predicts future ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:774-778.
13. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1404-1410.
14. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
15. Zuidersma M, Conradi HJ, van Melle JP, Ormel J, de Jonge P. Depression treatment after myocardial infarction and long-term risk of subsequent cardiovascular events and mortality: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2013;74:25-30.
16. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460-466.
17. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-822.
18. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-221.
19. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563-569.
20. Arnold SV, Smolderen KG, Buchanan DM, Li Y, Spertus JA. Perceived stress in myocardial infarction: long-term mortality and health status outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1756-1763.
21. <http://www.spps.gob.mx/avisos/869-depresion-y-suicidio-mexico.html>
22. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995;92:1720-1725.

23. Mostofsky E, Maclure M, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Relation of outbursts of anger and risk of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;112:343-348.
24. Möller J, Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall C, Ahlbom A. Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Psychosom Med* 1999;61:842-849.
25. Strike PC, Perkins-Porras L, Whitehead DL, McEwan J, Steptoe A. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: clinical and sociodemographic characteristics. *Heart* 2006;92:1035-1040.
26. Lipovetzky N, Hod H, Roth A, Kishon Y, Sclarovsky S, Green MS. Emotional events and anger at the workplace as triggers for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study. *Isr Med Assoc J* 2007;9:310-315.
27. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, et al. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction The INTERHEART Study. *Circulation* 2016;134:1059-1067.

AVISO PARA LOS AUTORES

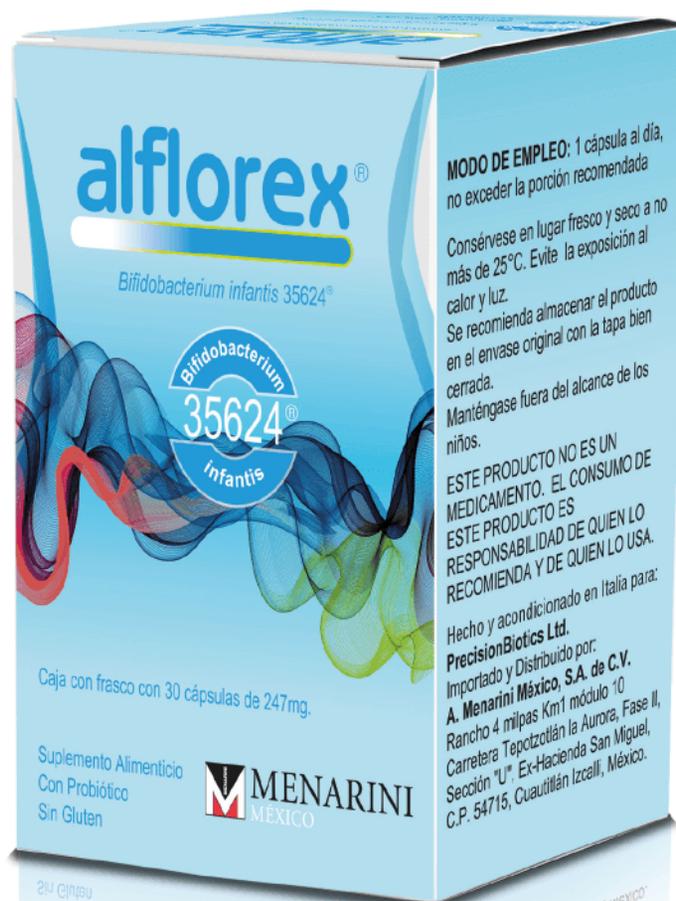
Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

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



alflorex®

Bifidobacterium infantis 35624®





Antioxidantes en asma: polifenoles

Antioxidants in asthma: polyphenols.

Francisco Ayala-Mata,¹ Columba Citlalli Barrera-Mendoza,² Christian Cortés-Rojo,³ Rocío del Carmen Montoya-Pérez,⁴ Martha Estrella García-Pérez,⁵ Alain R Rodríguez-Orozco⁶

Resumen

El asma es una enfermedad relacionada con estrés oxidativo. Los practicantes de la medicina alternativa han usado plantas que tienen altas concentraciones de polifenoles en el tratamiento de pacientes con asma. Este artículo revisa la administración de antioxidantes no vitamínicos en pacientes con asma, con insistencia en los polifenoles. Se realizó una búsqueda en Google Scholar y en la base de datos de RIMA de Astra Zeneca con las palabras clave y frases "asthma and flavonoids", "antioxidant therapy in asthma", "resveratrol and asthma" y "polyphenols and asthma". Se priorizó la búsqueda de estudios experimentales en modelos animales y de estudios en humanos. Existe tendencia a aceptar los efectos favorables de los polifenoles en pacientes con asma. La mayor parte de la información es más consistente en trabajos experimentales realizados en animales que cuando se comparan entre sí los pocos estudios clínicos realizados en humanos. La interpretación de los estudios a partir de experiencias con la dieta tiene el inconveniente que el tipo y concentración de polifenoles cambia entre poblaciones y depende de regiones geográficas. Es recomendable diseñar estudios con gran cantidad de personas para evaluar la contribución de la terapia con polifenoles en sujetos con asma en profilaxis y en manejo de crisis y en terapias para el control de la enfermedad a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: antioxidantes, estrés oxidativo, asma, flavonoides, polifenoles.

Abstract

Asthma is a disease related to oxidative stress. Practitioners of alternative medicine have used plants that have high concentrations of polyphenols in the treatment of patients with asthma. This paper reviews the use of non-vitamin antioxidants in asthma, with emphasis in polyphenols. A search was made in Google Scholar and in the RIMA database of Astra Zeneca with the keywords and phrases "asthma and flavonoids", "antioxidant therapy in asthma", "resveratrol and asthma" and "polyphenols and asthma". We prioritized the search for experimental studies in animal models and studies with humans. There is a tendency to accept the favorable effects of polyphenols in asthma. Most of the information is more consistent in experimental work on animals than when comparing experiences among the few clinical studies in humans. The interpretation of studies from dietary experiences has the drawback that the type and concentration of polyphenols changes between populations and depends on geographical regions. It is advisable to design studies with a large number of people to evaluate the contribution of polyphenols in subjects with asthma in prophylaxis, crisis management and long-term disease control therapies.

KEYWORDS: antioxidants, oxidative stress, asthma, flavonoids, polyphenols.

¹ Doctor en Ciencias Quimicobiológicas.

² Doctora en Ciencias Biomédicas y Biotecnología Molecular.

Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología IAP, Morelia, Michoacán, México.

³ Doctor en Ciencias Biológicas. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas.

⁴ Doctora en Ciencias Biomédicas. Laboratorio de fisiología muscular. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas.

⁵ Doctora en Farmacia. Área de Farmacia. Facultad de Químico Farmacobiología.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

⁶ Médico Inmunólogo y Doctor en Ciencias en Biomedicina Molecular, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México. Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología IAP, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 2 de junio 2018

Aceptado: 3 de julio 2019

Correspondencia

Alain R Rodríguez Orozco
rodriguez.oroazco.ar.2011@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ayala-Mata F, Barrera-Mendoza CC, Cortés-Rojo C, Montoya-Pérez RC y col. Antioxidantes en asma: polifenoles. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):223-234.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2291>

ANTECEDENTES

Existen pocos estudios de las contribuciones de los antioxidantes no vitamínicos en la terapia de pacientes con asma. El número de personas diagnosticadas con asma ha venido creciendo en los últimos años, convirtiéndose en un problema de salud en todo el mundo.¹ En la actualidad, existen diversas opiniones de la elevada incidencia de este padecimiento. Por un lado, hay quien argumenta que esto se debe al cambio en el estilo de vida que se tiene. Por ejemplo, respecto a los hábitos alimenticios, el consumo de alimentos ricos en antioxidantes es muy escaso, principalmente de frutas y verduras.²⁻⁶ Aunado a estos cambios, está el sedentarismo,⁷ la contaminación y exposición a los rayos ultravioleta, que son factores que promueven el estrés oxidativo, y también aspectos genéticos.⁸ Por otro lado, hay autores que afirman que el cambio en la dieta no tiene relación alguna en esta epidemia, incluso, hay quienes postulan que una dieta alta en antioxidantes está vinculada negativamente con el asma.⁹ Existen reportes que indican que los valores elevados de estos compuestos favorecen la aparición o complicación de otras enfermedades como el cáncer.¹⁰ Este trabajo se realizó con el propósito de comentar la administración de antioxidantes en pacientes con asma.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es el desequilibrio en el que predominan las especies reactivas de oxígeno sobre los antioxidantes (**Figura 1**) y está estrechamente relacionado con la respuesta inflamatoria.

Durante la inflamación de vías aéreas ocurre activación de las células T cooperadoras (Th2) con la liberación de algunas interleucinas, como IL-1 β , IL-4, IL-5 e IL-6, así como del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y que contribuye a la secreción de moco e hipersensibilización de las vías aéreas, al reclutamiento de eosinófilos y ge-

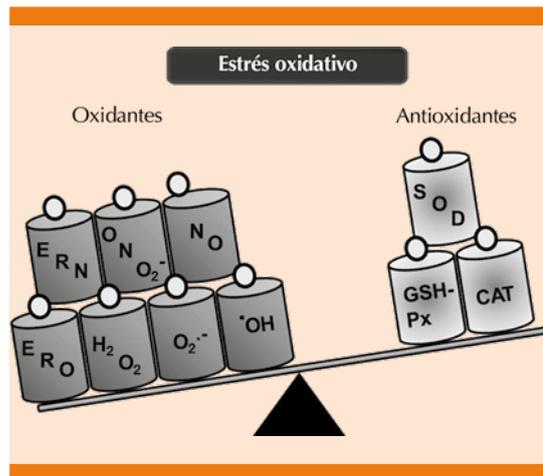


Figura 1. Estrés oxidativo, desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes.

neración de especies reactivas de oxígeno. Todo esto se relaciona con la producción de IgE.^{11,12}

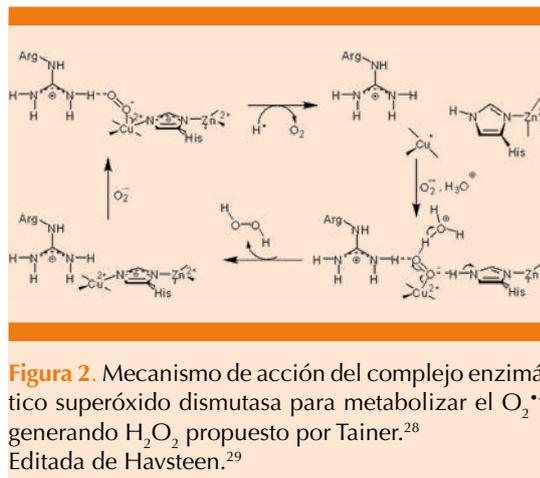
Los radicales libres son productos del metabolismo celular.^{13,14} Estas especies químicas tienen un electrón desapareado en sus orbitales externos, por lo que son altamente inestables y al reaccionar con moléculas del organismo causan daño celular. Las especies reactivas de oxígeno pueden ser o no radicales libres, algunas son intermediarios de radicales libres. Durante la respuesta inflamatoria se producen anión superóxido (O₂^{·-}) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que mediante la reacción de Fenton forma el radical hidroxilo (·OH), además, el H₂O₂ puede formar ácido hipocloroso (HOCl).^{15,16} Con el O₂^{·-} y el óxido nítrico (NO)^{10,17} puede formarse peroxinitrito ONO₂⁻, que puede formar el anión radical carbonato (CO₃^{·-}) al reaccionar con el CO₂ del organismo, todo esto hablando en condiciones fisiológicas.^{15,16} Muchas de estas reacciones usan como catalizadores a los metales Fe y Cu, principalmente.¹⁸ Se ha propuesto que las personas con asma tienen deficiencia importante de antioxidantes, lo que en conjunto con el estrés oxidativo conduce a mal funcionamiento de los pulmones.

Estos últimos son susceptibles a daños generados por las especies reactivas de oxígeno de origen exógeno provenientes de la contaminación y de fumar y de origen endógeno producidas por neutrófilos, eosinófilos y macrófagos¹⁹ con la consecuente liberación de citocinas Th2 (IL-5, IL-9, IL-13).²⁰ Las especies reactivas de oxígeno pueden reaccionar con los lípidos de la membrana celular, produciendo peroxidación de lípidos. El malonaldehído y el 4-hidroxinonenal (4-HNE), entre otros, son productos de esta oxidación, lo que se relaciona con daño oxidativo. Asimismo, también pueden producirse cambios importantes en las estructuras terciarias de las proteínas y en el ADN, que terminan generando cambios que alteran el funcionamiento celular. En condiciones extremas de estrés oxidativo, se dificulta el funcionamiento mitocondrial y hay disminución en el aporte de energía (ATP).²¹ Los sistemas antioxidantes endógenos y exógenos tienen como función prevenir el daño celular inhibiendo las especies reactivas de oxígeno.

Antioxidantes endógenos

En el cuerpo existen diferentes maneras para contrarrestar el posible efecto negativo de las especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno^{22,23} mediante sistemas endógenos, entre ellos están los sistemas enzimáticos de la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y catalasa (CAT).^{17,18,24-27} El mecanismo de acción del complejo enzimático SOD se ilustra en la **Figura 2**.

Existen tres isoformas de la SOD ya caracterizadas, éstas son la CuZn-SOD (SOD1), que se encuentra en el citoplasma y que usa como cofactor el Cu y el Zn; Mn-SOD (SOD2), que se localiza en la mitocondria, y la SOD3, localizada en el espacio extracelular. En conjunto, este sistema resulta decisivo para eliminar el $O_2^{\cdot-}$ que existe en exceso.³⁰ Por ejemplo, durante la respuesta inflamatoria este complejo enzimático



convierte el $O_2^{\cdot-}$ en oxígeno molecular (O_2) y H_2O_2 (**Figura 2**), que puede ser reducido a H_2O y O_2 por el complejo enzimático (CAT) o el GSH-Px. Éste también es capaz de reducir peróxidos orgánicos. De este último complejo se conocen cinco isoenzimas, de la GSH-Px1 a la GSH-Px5, todas actúan sobre diferentes sustratos y aunque participan en la eliminación del H_2O_2 , no tienen el papel principal en esta reacción, que es ejecutado de manera eficiente por el complejo CAT, exhibiendo gran capacidad para metabolizar una elevada cantidad del peróxido (**Figura 3**).³¹

Los mecanismos endógenos que trabajan como respuesta al estrés oxidativo se complementan con los de origen exógeno, que pueden ser vitamínicos o no vitamínicos y que se obtienen a través de la dieta.

Entre los de origen exógeno es interesante dedicar un espacio a la ozonoterapia. A pesar de que el ozono (O_3) es considerado un contaminante del medio ambiente y que la exposición prolongada a este gas triatómico puede agravar de manera importante los síntomas del asma, incluso, causar este padecimiento respiratorio,³² también parece ofrecer una alternativa para tratar el estrés oxidativo al ser administrado por la vía y dosis adecuadas^{33,34} en pacientes que padecen

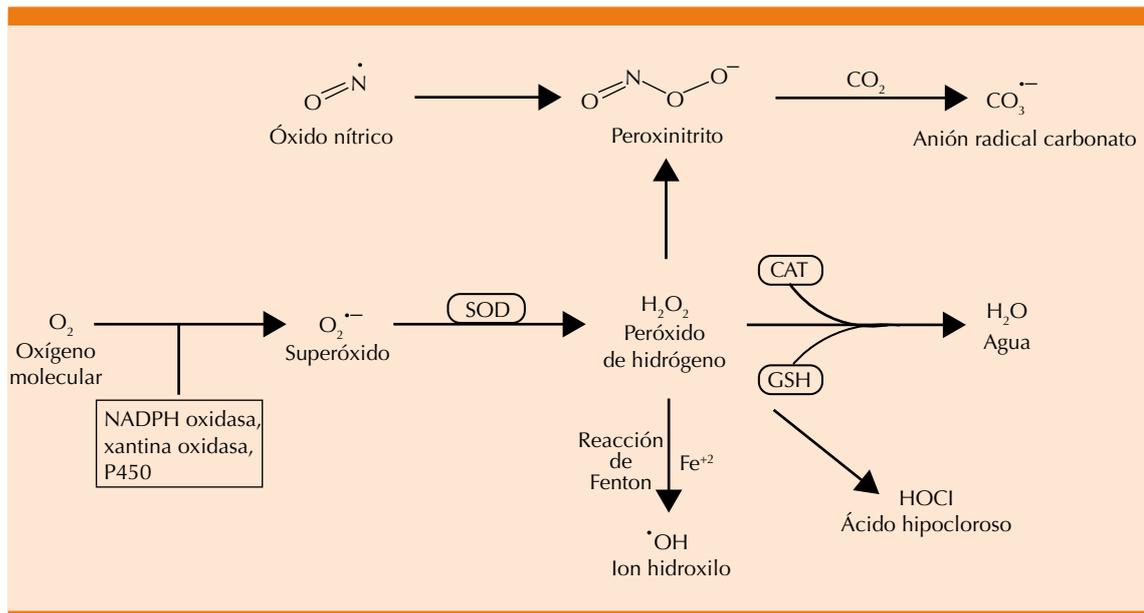


Figura 3. Síntesis de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y acción de los sistemas antioxidantes endógenos para metabolizarlas. Editada de Burton.¹⁷

asma u otras enfermedades inflamatorias, entre ellas las enfermedades autoinmunitarias. Uno de los aspectos en que se sustenta su administración en pacientes con asma es una acción inmunomoduladora,^{35,36} pues el ozono disminuye los valores de IgE en modelos animales y favorece el metabolismo del oxígeno mediante el ciclo de Krebs,³⁴ lo que conduce a la generación de $NADH_2$ y $NADPH_2$, que son importantes para restaurar los sistemas oxidantes y la generación de ATP; además, promueve la activación de los sistemas enzimáticos antioxidantes endógenos, la SOD, CAT y GSH-px.³⁷ La acción más destacada de la ozonoterapia es la activación de sistemas antioxidantes y respecto a este tema existe un estudio experimental reciente³² en el que se evaluó el daño celular oxidativo y la actividad antioxidante en ratones sanos y asmáticos después de exponerlos a una dosis de ozono de 2 ppm durante 3 h en un periodo de 21 días. En el grupo de ratones con asma se encontraron valores muy elevados de 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), compuesto que está relacionado con

la peroxidación de lípidos, clara señal de la existencia de estrés oxidativo grave; en cambio, este valor fue apenas perceptible en ratones no asmáticos.

Durante el tratamiento con ozono, el número de células totales, eosinófilos, linfocitos y macrófagos disminuyó de manera importante en el modelo de ratones asmáticos y en el de no asmáticos. En cuanto a la actividad antioxidante, se observó que ésta fue mayor en ratones asmáticos que en ratones no asmáticos, pues se encontraron elevados los valores de Nrf-2 (factor nuclear eritroide-2), que es un factor de transcripción regulador de la resistencia celular a los oxidantes;^{38,39} aunado a esto, se obtuvieron valores incrementados de la GST, por primera vez vigilados después de la exposición al ozono; caso contrario a lo que observaron Comhair y colaboradores,⁴⁰ quienes indujeron una crisis asmática en personas tras la exposición a un antígeno y los pacientes mostraron actividad antioxidante de la SOD disminuida. Si bien



es cierto que son dos estudios experimentales diferentes, lo destacado es la disminución de la SOD durante el ataque asmático, mientras que con la administración de ozono se vio beneficiada la actividad antioxidante de los sistemas endógenos, proyectando así la terapia con ozono como una probable alternativa para el control del asma.

En esta revisión nos concentraremos en los estudios orientados a la evaluación de antioxidantes no vitamínicos, en particular en los derivados polifenólicos.

Alternativas terapéuticas: polifenoles

En los últimos años se ha incrementado el uso de terapias alternativas naturistas para tratar varias enfermedades inflamatorias, así se ha recurrido a plantas medicinales, tomando infusiones o ingiriendo frutas, verduras, vino tinto y alimentos ricos en polifenoles.⁴¹⁻⁴⁶ Éstos se han estudiado ampliamente debido a sus propiedades antioxidantes, considerándoseles benéficos para la salud en enfermedades cardiovasculares, asma, diabetes y cáncer.⁴⁷ Un fenol es un grupo hidroxilo (-OH) ligado a un grupo fenilo (Ph-), si un grupo fenilo tiene más de un hidroxilo se le llama polifenol. Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas y se clasifican químicamente como ácidos fenólicos, flavonoides, lignanos y estilbenos (**Figura 4**).^{47,48}

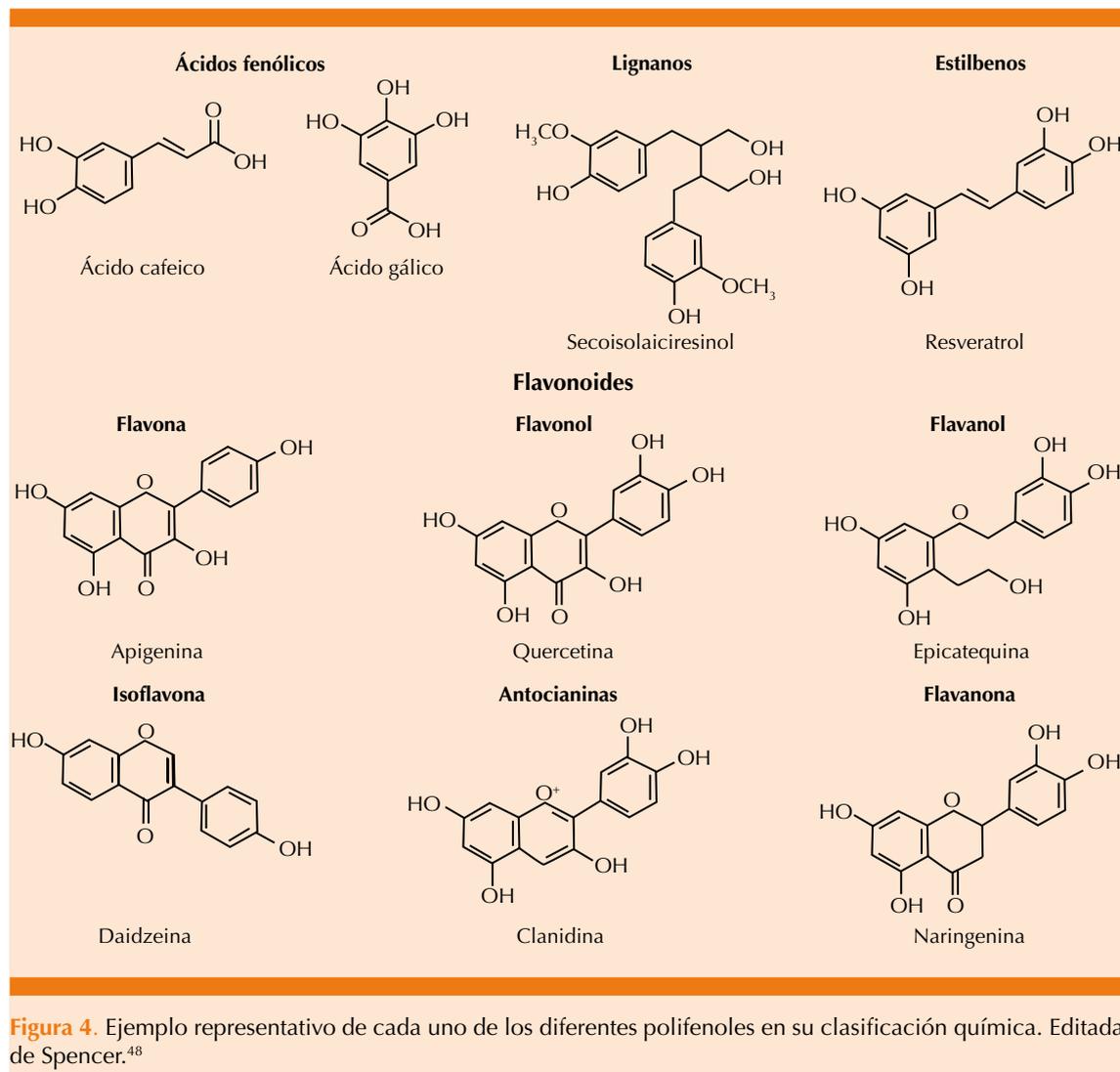
Flavonoides

Los flavonoides son los polifenoles más abundantes en las plantas; éstos tienen dos grupos fenilo y un heterociclo y se clasifican en flavonas, flavonoles, flavanoles, isoflavonas, antocianinas y flavanonas.⁴⁸ Los flavonoides tienen como precursor a la fenilalanina²⁹ y han resultado ser interesantes antioxidantes por su cómodo uso en medicina (**Figura 5**).²⁹ Esto ha llamado poderosamente la atención de los grupos de

investigación y de la industria farmacéutica para realizar pruebas biológicas y desarrollar fórmulas farmacéuticas con el fin de comercializarlo como suplemento alimenticio. Se ha reportado su administración en pacientes con cáncer y enfermedades cardiovasculares.⁴⁹⁻⁵¹

También se han aprovechado con éxito las propiedades antioxidantes de estos compuestos en pacientes con padecimientos autoinmunitarios y con asma.^{52,53} Se ha reportado su administración en asma como alternativo a la terapia farmacológica convencional de la enfermedad.⁵²

Un estudio realizado en poco más de 10,000 adultos en diferentes regiones de Finlandia,⁵⁴ a quienes se aplicó un cuestionario de su dieta diaria hasta conseguir un historial sobre la alimentación, permitió determinar que los principales flavonoides encontrados en la dieta de esta comunidad eran caemferol, quercetina, mirecetina e isohamnetina, apigenina, luteonina, hesperetina, naringenina y eriodictiol. Se propuso que el consumo de alimentos ricos en flavonoides, en particular quercetina, presente en la manzana, pudiera disminuir la incidencia de asma. Sin embargo, en un estudio similar realizado en Londres, Inglaterra,⁵⁵ en el que se consideraron algunos flavonoides descritos en el estudio anterior, no se encontró evidencia contundente de los beneficios que trae la ingesta de éstos a través de la dieta. Mientras tanto, en animales sensibilizados con OVA y con una dosis de administración de 8 o 16 mg/kg de quercetina, se observó la reducción importante del número de eosinófilos, así como de las concentraciones de IL-4 e IL-5 en lavado broncoalveolar.⁵⁶ Sumado a esto, se ha descrito que la quercetina no sólo inhibe satisfactoriamente la liberación de histamina, sino también afecta la producción de citocinas inflamatorias y limita la liberación de infiltrado inflamatorio celular a las vías aéreas.⁵⁷⁻⁶⁰ En este contexto, recientemente, en la Unión Europea se realizó



un amplio estudio en 55,000 adultos con límites de edad de 15 hasta 75 años para determinar si el consumo de frutos ricos en antioxidantes, sean vitamínicos o no, reducían la prevalencia del asma. Los resultados encontrados en este estudio no mostraron solidez para afirmar que el consumo de antioxidantes provenientes de la dieta se podía relacionar positivamente con alivio de los síntomas y signos del asma.⁵⁹ Asimismo, la naringrutina, un flavonoide que se puede encontrar en cítricos y que en dosis de 10 mg/kg condujo a la reducción significativa

del número de eosinófilos en sangre periférica e IgE, también redujo la liberación de histamina y de IL-4. Esto sugiere su administración como alternativa para contrarrestar el proceso inflamatorio en asma, aun cuando no demostró disminuir la IL-5.⁶¹

Continuando con los flavonoides, en otro estudio con dosis administradas de 100 y 200 mg/kg de geraniol en un modelo murino, se observó la disminución de IgE en suero y de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 y IL-13), además de disminuir la

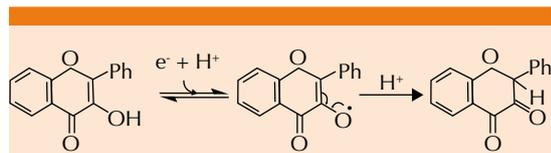


Figura 5. Mecanismo de acción antioxidante de los flavonoides para eliminar radicales libres. Editada de Havsteen.²⁹

liberación de infiltrado de eosinófilos, macrófagos y neutrófilos en vías aéreas.⁶² Otro estudio demostró que el extracto etanólico de la planta *Desmodium molliculum*, rica en flavonoides, a una concentración de 500 mg/kg de peso reduce las concentraciones de IgE y la inflamación durante el episodio asmático a un nivel similar al que lo hace la dexametasona (2 mg/kg), probablemente mediante la inhibición de las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8, entre otros factores inflamatorios; también se encontró que las concentraciones de IgE se reducían notablemente.⁶³ En un estudio de laboratorio se identificaron los flavonoides isoliquiritigenina, 7,4'-dihydroxiflavona (7,4'DHF) y liquiritigenina en la fórmula de medicina herbaria ASHMI™, cuya fuente es *Glycyrrhizauralensis*. De los tres flavonoides evaluados la 7,4'-DHF resultó ser el flavonoide más potente, con éste se logró la disminución de IL-4 e IL-13 en células de pulmón de ratones tratados con 6.0 µg/día de este flavonoide, mientras que el IFN-γ se vio aumentado; impresiona haber conducido al restablecimiento del equilibrio Th1/Th2.⁶⁴

La administración de 20 mg/kg de sacuranetina, una flavona, mostró ser eficaz en la disminución de anticuerpos IgE. De manera similar que otros flavonoides, ésta redujo las concentraciones de citocinas Th2 e incluso del factor nuclear NF-κB de manera similar a la que lo hacen los corticosteroides.⁶⁵ Hace poco se realizó un estudio en el que se reportaron resultados alentadores con un extracto de *Vitis vinifera L*, que es rico en los

polifenoles ácido gálico y resveratrol. La inducción de la respuesta inflamatoria en las ratas se llevó a cabo con OVA, además, se comparó con dexametasona, un potente antiinflamatorio. Los mejores resultados se mostraron con la concentración del extracto de 42.5 mg/kg, con la que se consiguió reducir las citocinas IL-1β, IL-4, IL-5, TNF alfa y las concentraciones de LTD4 (leucotrienos D4). Asimismo, se consiguió disminuir los valores de NO e histamina sin lograr ser mejor su efectividad que la mostrada por el corticoesteroide control que se administró a dosis de 2.5 mg/kg. Estos resultados alentadores permiten sugerir nuevos estudios controlados en humanos.⁵⁷ Por último, en lo que respecta a flavonoides, este año, en un modelo animal se reportó la actividad antiasmática de la baicaleína (10 mg/kg), la wogonina (10 mg/kg) y un extracto de *S. baicalensis* (200 mg/kg), en la que se han identificado cerca de 60 flavonoides. Se encontró que el número de eosinófilos, linfocitos y macrófagos se redujo notablemente con los tres tratamientos, la baicaleína dio los mejores resultados, es decir, el valor más bajo en cuanto al número total de células generadoras de especies reactivas de oxígeno, comparado con el extracto de *S. baicalensis*, rico en flavonoides. Resulta interesante este dato pues, aunque la baicaleína se encuentra en el extracto de *S. baicalensis*, quizás la concentración administrada no sea la misma que la del extracto o tal vez exista un efecto antagónico con el resto de los flavonoides encontrados en ese extracto. Los resultados conseguidos con la baicaleína fueron semejantes a los obtenidos con dexametasona que se administró a dosis de 1.25 mg/kg. Los datos colectados en el estudio condujeron a los autores a concluir que la administración de estos flavonoides pudiera restablecer el equilibrio entre las citocinas Th1 y Th2, porque el perfil de citocinas Th2 predominante en asma es sustituido por uno en el que disminuyen las citocinas de este perfil y aumentan las del Th1, lo que se relaciona con disminución del proceso inflamatorio de las vías aéreas.¹²

Otros polifenoles

El resveratrol es un estilbeno ampliamente estudiado. Éste se localiza en árboles, cacahuates y en las uvas; existe gran cantidad de trabajos que respaldan su actividad biológica.⁶⁶⁻⁶⁸ En lo que concierne al asma, se sabe que es capaz de reducir las concentraciones de citocinas Th2 y la secreción en mucosas de las vías aéreas.⁶⁹ Se ha demostrado que la administración del resveratrol (30 mg/kg) en ratones reduce de manera importante las concentraciones de Th2 y IL-4, IL-5, IgE e IgG2a en plasma, lo que favorece el control del asma.⁶⁹ Se han mostrado efectos favorables del resveratrol con resultados discretos pero que se dirigen a la reducción de la respuesta hiperreactiva en vías aéreas que conlleva a la inflamación.⁷⁰

El efecto protector del resveratrol, aislado de *Vitis amurensis Rupr*, quedó de manifiesto en un trabajo realizado en ratones, en el que se administró por vía oral a la concentración de 50 mg/kg, y redujo los valores de IL-6, IL-17, TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) y TNF- α .⁷¹ En el mismo sentido, otro estudio similar y de reciente ejecución⁷² en ratones con obesidad aclaró que, además de reducir algunas citocinas inflamatorias, el resveratrol también limitó la expresión de la enzima iNOS que funciona en la síntesis de NO, que conduce a la formación de especies reactivas de nitrógeno.⁷¹ En ese mismo año también se documentó que el resveratrol suprimió la producción de moco en un modelo murino de asma.⁷³

Por último, la curcumina es un ácido fenólico derivado del ácido cafeico que ha demostrado ser buen antioxidante. Al ser evaluada en rinitis alérgica se encontraron efectos como la disminución de las concentraciones de histamina e IgE, así como la supresión de citocinas implicadas en el proceso inflamatorio, como son TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8.^{74,75} Hace poco se encontró evidencia

contundente de los efectos benéficos que tiene la curcumina en la mejoría del flujo nasal en personas que padecen rinitis alérgica y que podría evolucionar hacia asma; el estudio se efectuó con 129 pacientes a quienes se les suministró curcumina durante dos meses y se observó la reducción notable de algunas citocinas proinflamatorias, como la IL-4, IL-8 y TNF- α en células mononucleares, y una clara disminución de los síntomas de la rinitis, como rinorrea, estornudos y obstrucción.⁷⁴ Se ha documentado que, en estudios *in vitro*, la curcumina es capaz de inhibir la peroxidación de lípidos al ser inducida mediante la reacción de Fenton, pues su capacidad quelante evita que el metal, ya sea Fe⁺² o Cu⁺², se incorpore a la reacción.⁷⁶ Existen estudios que permiten aclarar mecanismos de acción de la curcumina, como el incremento de los niveles de respuesta de los antioxidantes endógenos, como GSH,⁷⁷ y el aumento de NAPH, que favorece la generación de ATP.^{77,78}

CONCLUSIONES

Existe un interés creciente por evaluar la administración de antioxidantes naturales en pacientes con asma; su manejo a través de la dieta, su perfil de seguridad y la eficacia en modelos animales, al igual que la menor incidencia de asma en poblaciones que consumen dietas ricas en polifenoles son algunos aspectos que merecen ser considerados. Se recomienda realizar estudios comparados en distintas poblaciones pero con el mismo polifenol y a iguales dosis para evaluar la contribución de éstos en el tratamiento de pacientes con asma; también es necesario considerar condiciones farmacogenéticas de respuesta.

Es difícil encontrar estudios con objetivos similares para comparar los efectos de polifenoles entre distintas poblaciones y evaluar el efecto protectogénico en asma porque el consumo de éstos varía de región a región en lo que respecta



a cantidades y tipos de éstos y también porque muchas variables metabólicas están relacionadas con la genética y epigenética de estas poblaciones y, por tanto, con respuestas a fármacos y antioxidantes de la dieta.

Con la información actual de que disponemos, es difícil pensar en realizar un metanálisis o alguna revisión sistemática extensa que aporte más luz acerca de la administración de polifenoles en pacientes con asma, porque para lograr la comparación entre los ensayos publicados, además de los inconvenientes señalados, se requiere la medición de diferentes marcadores inflamatorios entre ensayos, hay poca información acerca del papel de neuropéptidos, esteroides endógenos y respuesta a catecolaminas y, por otro lado, la mayor experiencia se ha recopilado a través de mediciones hechas en modelos animales y se sabe que en el humano los estímulos desencadenantes del asma son más complejos que en modelos animales y que incluyen moléculas de los sistemas nervioso y endocrino, además de factores culturales condicionantes de estrés y trastornos emocionales.

Esta revisión persigue fomentar el interés en el estudio del papel de los antioxidantes naturales en el asma como herramienta accesoria al tratamiento actual o incluso evaluar su administración profiláctica en sujetos con fondo atópico.

REFERENCIAS

- Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2011;111:258-268. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2010.10.048>
- Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308-322.
- Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 2006;6:869-874.
- Patel S, Murray CS, Woodcock A, et al. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy* 2009;64:1766-1772.
- Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* 2009;40:370-380. DOI:10.1111/j.1365-2222.2009.03413.x
- Feary J, Britton J. Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax* 2007;62:466-468. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/62/6/466.full.pdf>
- James AM, Collins Y, Logan A, et al. Mitochondrial oxidative stress and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:429-434. DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.008
- Jesenak M, Zelieskova M, Babusikova E. Oxidative stress and bronchial asthma in children-causes or consequences? *Front Pediatr* 2017;5:162. DOI: 10.3389/fped.2017.00162
- Tabak C, Arts ICW, Smit HA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones. The MORGEN study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:61-64. DOI: 10.3390/antiox2030077
- Moreno-Macías H, Romieu I. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1237-1244. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.020
- Wood LG, Wark P, Garg ML. Antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol in airway disease. *Antioxid Redox Signal* 2010;13:1535-1548. DOI: 10.1089/ars.2009.3064
- Bui TT, Piao CH, Song CH, et al. Baicalein, wogonin, and *Scutellaria baicalensis* ethanol extract alleviate ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mast cell-mediated anaphylactic shock by regulation of Th1/Th2 imbalance and histamine release. *Anat Cell Biol* 2017;50:124-134. DOI: 10.5115/acb.2017.50.2.124
- Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000;49:3-8.
- Sasikumar S, Ponniraivan K. A comprehensive and comparative study of anti-oxidant efficacy of different extracts of *Ionidium suffruticosum* by multiple *in-vitro* antioxidant assays. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2016;39:246-250. Disponible en: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/v39-2/44.pdf>
- Kunwar A, Priyadarsini KI. Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci* 2011;1:53-60. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnsteps/154/154-1449484220.pdf>
- Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nature Chem Biol* 2008;4:278-286. DOI: 10.1038/nchembio.85
- Burton JB, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:287-299. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
- González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Mulliz R. Daño Oxidativo y Antioxidantes. *Bioquímica* 2000;25:3-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/576/57611797001.pdf>
- Waizel HS, Waizel BJ. Algunas plantas utilizadas en México para el tratamiento del asma. *An Orl Mex* 2009;54:145-

171. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2009/aom094f.pdf>
20. Elias JA, Lee CG, Zheng T, et al. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2003;111:291-297. DOI: 10.1172/JCI17748
 21. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997;272:19633-19636.
 22. Bishopp A, Sathyamurthy R, Manney S. et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: A Prospective Case-Control Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:445-451. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.004>
 23. Anes AB, Nasr HB, Fetoui H, et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma* 2016;53:227-237. DOI: 10.3109/02770903.2015.1087559
 24. Olsvik PA, Kristensen T, Waagbø R, et al. mRNA expression of antioxidant enzymes (SOD, CAT and GSH-Px) and lipid peroxidative stress in liver of Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to hyperoxic water during smoltification. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2005;141:314-323. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.07.009
 25. Aruoma OL. Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants in Human Health and Disease. *J Am Oil Chem Soc* 1998;75:199-212.
 26. Olivares-Corichi IM, Guzmán-Grenfell AM, Sierra-Vargas MP, et al. Perspectivas del uso de antioxidantes como coadyuvantes en el tratamiento del asma. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005;18:154-161.
 27. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171-174.
 28. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, et al. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature* 1983;306:284-287.
 29. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:67-202.
 30. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002;33:337-349.
 31. Velikova V, Yordanov I, Edreva A. Oxidative stress and some antioxidant systems in acid rain-treated bean plants Protective role of exogenous polyamines. *Plant Science* 2000;151:59-66. DOI: 10.1016/S0168-9452(99)00197-1
 32. Kim YK, Koo SM, Kim K, et al., Increased antioxidant activity after exposure of ozone in murine asthma model. *Asia Pac Allergy* 2017;7:163-170. DOI: 10.5415/apallergy.2017.7.3.163
 33. Smith AJ, Oertle J, Warren D, et al. Ozone therapy: A critical physiological and diverse clinical evaluation with regard to immune modulation, anti-infectious properties, anti-cancer potential, and impact on anti-oxidant enzymes. *Open J Mol Integr Physiol* 2015;5:37-48. DOI: 10.4236/ojmip.2015.53004
 34. Turrent-Figueras J, Menéndez-Cepero SA. Ozonoterapia en el asma bronquial: bases terapéuticas para su aplicación. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* 1998;29:161-164.
 35. Hernández-Rosales FA, Calunga-Fernández JL, Turrent-Figueras J, et al. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Arch Med Res* 2005;36:549-554. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.04.021
 36. Zamora ZB, Borrego A, López OY, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF- α release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. *Mediators Inflamm* 2005;1:16-22. DOI: 10.1155/MI.2005.16
 37. Elvis AM; Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011;2:66-70. DOI:10.4103/0976-9668.82319
 38. Q Ma. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 401-426. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
 39. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress. *Med Gas Res* 2011;12:2-18. DOI: 10.1186/2045-9912-1-29
 40. Comhair SA, Bhatena PR, Dweik RA, et al. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. *Lancet* 2000;355:624. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04736-4
 41. Castell M. Pérez-Cano FJ, Abril-Gil M, et al. Flavonoids on allergy. *Curr Pharm Des* 2014, 20, 973-987. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-1042.
 42. Regal JF, Fraser DG, Weeks CE, et al. Dietary phytoestrogens have anti-inflammatory activity in guinea pig model of asthma. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:372-378.
 43. Singh A, Holvoet A, Mercenier A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1346-1359. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03773.x
 44. Tanaka T. Flavonoids as complementary medicine for allergic diseases: current evidence and future prospects. *OA Alter Med* 2013;1:11. Disponible en: <http://www.oapublishinglondon.com/images/article/pdf/1378297752.pdf>
 45. Pier-Giorgio P. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-1042.
 46. Homma M, Minami M, Taniguchi C, et al. Inhibitory effects of lignans and flavonoids in saiboku-to, an herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes. *Planta Med* 2000;66:88-91. DOI: 10.1055/s-0029-1243120. DOI: 10.1055/s-0029-1243120
 47. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:270-278. DOI: 10.4161/oxim.2.5.9498
 48. Spencer JP, Abd El Mohsen MM, Minihaane AM, Mathers JC. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths,



- limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr* 2008; 99:12-22
49. Kawai M, Hirano T, Higa S, et al. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergol Int* 2007;56:113-123. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.R-06-135>
 50. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr* 2005;81:215S-217S. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/81/1/215S.full.pdf>
 51. Foti MC. Antioxidant properties of phenols. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:1673-1685. DOI: 10.1211/jpp.59.12.0010
 52. Pałgan K, Bartuzi Z. The role of flavonoids in asthma. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28:396-401. Disponible en: <https://www.termedia.pl/Review-paper-The-role-of-flavonoids-in-asthma,7,17691,1,1.html>
 53. Ferrandiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 1991;32:283-288.
 54. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76:560-568.
 55. Garcia V, Arts ICW, Sterne JAC, et al. Dietary intake of flavonoids and asthma in Adults. *Eur Respir J* 2005;26:449-452. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/7e17/b1745f7db3412caf11341a807c840c9b3c69.pdf>
 56. Park HJ, Lee CM, Jung ID, et al. Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol* 2009;9:261-267. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.10.021
 57. Fortunato LR, Alves DF, Teixeira MM, et al. Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. *Braz J Pharm Sci* 2012;48:589-599. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v48n4/v48n4a02>
 58. Arora P, Ansari SH, Najmi AK, et al. Investigation of anti-asthmatic potential of dried fruits of *Vitis vinifera* L. in animal model of bronchial asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:42. DOI: 10.1186/s13223-016-0145-x
 59. Ekpo OE, Pretorius E. Asthma, *Euphorbia hirta* and its anti-inflammatory properties. *S Afr J Sci* 2007;103:201-203. Disponible en: <http://www.scielo.org.za/pdf/sajs/v103n5-6/03.pdf>
 60. Garcia-Larsen V, Rhonda A, Potts JF, et al. Is fruit and vegetable intake associated with asthma or chronic rhino-sinusitis in European adults? Results from the Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA²LEN) Survey. *Clin Transl Allergy* 2017;7:3. DOI: 10.1186/s13601-016-0140-9
 61. Norihiko Funaguchi N, Ohno Y, Bai La BL, et al. Narirutin inhibits airway inflammation in an allergic mouse model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:766-770. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04636.x
 62. Xue Z, Zhang XG, Wu J, et al. Effect of treatment with geraniol on ovalbumin-induced allergic asthma in mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:506-513. DOI: 10.1016/j.anai.2016.03.029
 63. Acero-Carrión B, Millones-Sánchez E, Ticona-Rebagliati DI, et al. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de *Desmodium molliculum* en el modelo murino de asma. *CIMEL* 2012;17:62-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.23961/cimel.2012.172.263>
 64. Yang N, Patil S, Zhuge J, et al. *Glycyrrhiza uralensis* flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI™, inhibit memory Th2 responses *in vitro* and *in vivo*. *Phytother Res* 2013;27:1381-1391. DOI: doi: 10.1002/ptr.4862
 65. Toledo AC, Sakoda CP, Perini A, et al. Flavonone treatment reverses airway inflammation and remodeling in an asthma murine model. *Br J Pharmacol* 2013;168:1736-1749. DOI: 10.1111/bph.12062
 66. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275:218-220.
 67. Bradamante S, Barengli L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22:169-188.
 68. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-κB, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol* 2000;164:6509-6519.
 69. Lee M, Kim S, Kwon OK, et al. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 2009;9:418-424. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.01.005
 70. Royce SG, Dang W, Yuan G, et al. Resveratrol has protective effects against airway remodeling and airway hyper-reactivity in a murine model of allergic airways disease. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 2011;1:7134. DOI: 10.3402/pba.v1i0.7134
 71. Chen J, Zhou H, Wang J, et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 2015;25:43-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.013>
 72. André DM, Calixto MC, Sollon C, et al. Therapy with resveratrol attenuates obesity-associated allergic airway inflammation in mice. *Int Immunopharmacol* 2016;38:298-305. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.06.017
 73. Ni ZH, Tang JH, Chen G, et al. Resveratrol inhibits mucus overproduction and MUC5AC expression in a murine model of asthma. *Mol Med Rep* 2016;13:287-294. DOI: 10.3892/mmr.2015.4520
 74. Zhang N, Li H, Jia J, et al. Anti-inflammatory effect of curcumin on mast cell mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse. *Cell Immunol* 2015;298:88-95. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.09.010
 75. Wu S, Xiao D. Effect of curcumin on nasal symptoms and airflow in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:697-702. DOI: 10.1016/j.anai.2016.09.427
 76. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners)

- made by man and mother nature. *Biochem Pharmacol* 2008;76:1590-1611. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.08.008
77. Biswas SK, McClure D, Jimenez LA, et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:32-41. DOI: 10.1089/ars.2005.7.32
78. Kunwar A, Sandur SK, Krishna M, et al. Curcumin mediates time and concentration dependent regulation of redox homeostasis leading to cytotoxicity in macrophage cells. *Eur J Pharmacol* 2009;611:8-16. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.03.060

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Thioctacid® 600 HR

Ácido tióctico

**EL ÚNICO TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO
PARA LA PND¹**



**Mejora significativamente
los síntomas de la PND^{1,2}**



**Retrasa la progresión
de la PND^{1,2}**



DOSIS¹

Inicial

3

Tomas diarias de **600 mg**
durante **4 semanas**

Mantenimiento

1

Toma diaria de **600 mg**
durante al menos **20 semanas**

Reg. Num. 594M2004 SSA.

No. Aviso: 193300202C2428

Referencias:

1. IPP-A Thioctacid
2. Ziegler, Dan et. al.; Oral Treatment With -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy.; Diabetes care, volume 29, number 11, november 2006

Consulta la IPP





Fluidoterapia intravenosa guiada por metas

Intravenous fluid therapy guided by goals.

Orlando Rubén Nieto-Pérez,¹ Jesús Salvador Sánchez-Díaz,² Armando Solórzano-Guerra,² Eduardo Márquez-Rosales,² Oswaldo Francisco García-Parra,³ Eder Iván Zamarrón-López,⁴ Ernesto Deloya-Tomas,¹ Enrique Monares-Zepeda,⁵ Karla Gabriela Peniche-Moguel,² Luis del Carpio-Orantes⁶

Resumen

La fluidoterapia es la primera maniobra realizada por el médico al estar en contacto con un paciente al que se pretende incrementar la volemia, la administración del tipo de solución parenteral, la cantidad y la duración en su aplicación es el reto del intensivista. En la actualidad el monitoreo hemodinámico ha tenido un importante avance tecnológico, al ser mínimamente invasivo y con constantes no sólo estáticas sino dinámicas, lo que ha permitido mejorar la toma de decisiones médicas en el paciente críticamente enfermo. Esta revisión no sistemática tiene como objetivo proporcionar una actualización de las mediciones que son consideradas nuevas herramientas ante viejos paradigmas en el monitoreo hemodinámico.

PALABRAS CLAVE: Fluidoterapia; monitoreo hemodinámico.

Abstract

Fluid therapy is the first maneuver performed by the physician to be in contact with a patient who is intended to increase the volemia, the administration of parenteral solution type, the amount and duration in its application is the challenge of the intensivist. Currently the hemodynamic monitoring has undergone an important technological advance, being minimally invasive and with not only static but also dynamic constants, they have allowed to improve the medical decision making in the critically ill patient. The present non-systematic review aims to provide an update on measurements that are considered new tools before old paradigms in hemodynamic monitoring.

KEYWORDS: Fluid therapy; Hemodynamic monitoring.

¹ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General San Juan del Río, Querétaro, Qro., México.

² Terapia intensiva, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruíz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

³ Hospital General Regional núm. 6 Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Madero, Tamaulipas, México.

⁴ Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Ángeles Tampico, Tamaulipas, México.

⁵ Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México, México.

⁶ Hospital General de Zona núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Ver., México.

Recibido: 24 de junio 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Karla Gabriela Peniche Moguel
gabrielapenichemd@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Nieto-Pérez OR, Sánchez-Díaz JS, Solórzano-Guerra A, Márquez-Rosales E y col. Fluidoterapia intravenosa guiada por metas. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):235-250.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2337>

ANTECEDENTES

El objetivo fundamental de la optimización hemodinámica es ofrecer a la economía tisular el adecuado aporte de sustratos con entrega adecuada de oxígeno en la micro y la macrocirculación a través del incremento de gasto cardiaco y sus determinantes. La estrategia más utilizada para lograr este incremento ha sido el aumento del volumen intravascular con el aporte de fluidos. Para esto es necesario contar con herramientas que permitan monitorizar estos parámetros con el fin de establecer diagnósticos precisos, estas variables deberán ser pertinentes a la situación clínica, con datos interpretables, fáciles de utilizar y sin riesgos. En los últimos 30 años, por medio del conocimiento teórico aprendido y de la experiencia, podemos valorar el estado hemodinámico de diversas situaciones clínicas, a través de un manejo práctico, basado en variables sencillas.^{1,2}

La reanimación con fluidos se instituyó en 1832 durante la epidemia del cólera, inicialmente con soluciones salinas bicarbonatadas para pacientes en un contexto de choque hipovolémico severo; en 1870 Sidney Ringer adicionó calcio y potasio a ese cristalóide. Desde 1911, Evans advirtió de los peligros de la excesiva administración de solución salina normal, lo que llevó a cambios significativos en la composición de los cristaloides intravenosos, ya que en 1930 Alexis Hartmann adicionó lactato y disminuyó las concentraciones de cloruro, obteniendo así las dos soluciones tradicionalmente usadas para la fluidoterapia intravenosa: solución salina 0.9% y solución Ringer-lactato o Hartmann. El monitoreo hemodinámico está en constante evolución y cambio, debido a progresos tecnológicos, como la informática, el advenimiento de dispositivos portátiles que permiten ampliar la gama de herramientas disponibles en la cabecera del enfermo. Es así que pasamos de un monitoreo hemodinámico global e invasivo a otro no invasivo y locorregional, incluso tisular.^{3,4}

En medicina crítica nos enfrentamos diariamente a diversas situaciones clínicas que nos ponen a prueba conocer el estado de la volemia, así como definir el requerimiento de fluidos, ésta es una medida terapéutica cotidiana. No obstante, es imprescindible determinar cuándo, a quién y cuántos fluidos suministrar porque sólo la mitad de los pacientes críticos en estado de choque responden adecuadamente al aumento de la precarga, llamando a este tipo de pacientes “respondedores a líquidos” (incremento del gasto cardiaco proporcional al incremento del volumen circulante tradicionalmente mayor a 10%). La decisión de administrar fluidos en medicina crítica se basa en diferentes criterios, cuando usamos sólo criterios clínicos, si bien son parámetros sensibles, son poco precisos y con especificidad baja.⁵ En la actualidad se ha demostrado que sólo 50% de los pacientes en estado de choque son respondedores a volumen y que incrementar el volumen intravascular con cristaloides o coloides puede causar complicaciones en los pacientes no respondedores (acidosis hiperclorémica, hipernatremia, lesión renal aguda, edema pulmonar); lo ideal es identificar al paciente que será respondedor a la terapia con fluidos, para esto contamos con dos tipos de variables de respuesta a volumen: estáticas y dinámicas. Numerosos parámetros como son las presiones de llenado, medidas a través de una vía venosa central, cateterismo arterial pulmonar, así como el análisis de la curva de presión arterial, la ecocardiografía, ecografía pulmonar, la termodilución, incluso parámetros gasométricos son propuestos para identificar pacientes susceptibles de beneficiarse del aporte de fluidos.⁵

Aspectos fisiopatológicos

La estabilidad hemodinámica se evalúa por el equilibrio entre el gasto cardiaco, la volemia y las resistencias vasculares sistémicas. El gasto cardiaco está determinado por la frecuencia car-



diaca y el volumen de eyección sistólico (VES), a su vez, el VES lo determina la precarga y su relación con el retorno venoso (RV), la poscarga y la función cardiaca (contractilidad, distensibilidad vascular y cardiaca, acoplamiento del ventrículo arterial y la dependencia interventricular).⁶ **Figura 1**

La volemia representa la masa sanguínea total del organismo, es uno de los determinantes mayores del retorno venoso y, por tanto, del equilibrio hemodinámico total. Representa alrededor de 7% del peso corporal, el valor normal es de 65 a 75 mL/kg. Se encuentra repartida en diferentes compartimentos, 65 a 70% está contenido en el reservorio venoso sistémico, es un elemento central de regulación del sistema cardiovascular. El 15% se encuentra a nivel de las arterias sistémicas, 10% en la circulación pulmonar y 5% a nivel de los ventrículos. El volumen sanguíneo central se define como el volumen sanguíneo intratorácico, siendo alrededor de 20% de la volemia, repartido aproximadamente en 50% en las cavidades cardiacas y 50% en la circulación pulmonar. Este volumen es capaz de variar de manera importante durante la ventilación mecánica. La precarga es uno de los determinantes del gasto cardiaco. Se define como la longitud de la fibra miocárdica antes de su contracción, a mayor longitud de la fibra, mayor será la fuerza contráctil, hasta un límite en el que mayor estiramiento no se correlaciona con aumento de la fuerza de contracción. En la clínica no existe

consenso de la definición de la precarga ventricular, una forma podría ser la fuerza o carga de los ventrículos en telediástole, valorada como medida de dimensión, diámetro, superficie o presiones. Cuando administramos fluidos estamos incidiendo en la precarga ventricular, buscando el máximo rendimiento de la fibra muscular, pero sabiendo la existencia de un límite al llenado ventricular. Existe discusión, hay quienes dicen que debería referirse a la presión telediastólica del ventrículo medido en valor transmural y no al volumen telediastólico del ventrículo porque los diámetros, superficie o volumen del ventrículo en telediástole tienen un valor relativo. Contamos con diversas variables que permiten predecir la precarga o reserva de precarga, pero no confirman si el paciente requiere volumen, por lo que es necesario valorar estos índices en el contexto clínico y no valores aislados. El análisis de estas variables se basa en el entendimiento de la curva de función ventricular de Frank-Starling, que consta de dos sectores, uno ascendente denominado precarga dependiente o de reserva de precarga y otro horizontal o meseta, denominado precarga independiente.⁶⁻⁸

La manipulación del retorno venoso a través de la administración de fluidos es el tratamiento prescrito con más frecuencia en el paciente críticamente enfermo con inestabilidad hemodinámica. La reposición con fluidos, así como los vasopresores, aumentan la presión sistémica media (Psm), determinando aumento del retorno venoso. Por el contrario, la disminución de éste puede estar condicionada por hipovolemia generada por hemorragia, deshidratación, vasoplejia o cuando existe aumento de las resistencias al retorno venoso. La precarga cardiaca está relacionada con el retorno venoso sistémico y sus determinantes, éste es el centro de la mayor parte de los fenómenos de regulación del sistema circulatorio. La función de la bomba cardiaca es generar un volumen sistólico, permitiendo mantener la presión arterial pero también debe



Figura 1. Componentes del gasto cardiaco. Realizada a partir de la referencia 6.

considerarse una bomba que permite disminuir constantemente la presión auricular derecha (PAD) para favorecer el drenaje del volumen sanguíneo desde el reservorio venoso periférico hacia el reservorio central intratorácico a través de venas gruesas colapsables. El retorno venoso sistémico obedece a la ley de Poiseuille, lo que significa que es proporcional al gradiente de presión presente entre la periferia de las venas (Psm) y la presión auricular derecha e inversamente proporcional a la resistencia al retorno venoso. La fórmula de retorno venoso es $(Psm - PAD) / R$. En condiciones fisiológicas la Psm es relativamente baja y excede a la presión auricular derecha en algunos mmHg. Este débil gradiente de presión motriz, que permite el retorno venoso, es posible porque la red venosa ofrece muy débil resistencia. A la aurícula derecha llega todo el retorno venoso, por consiguiente, a la presión auricular derecha clásicamente se le ha relacionado con la curva de función ventricular, en la misma se representa el performance de eyección del corazón en relación con la precarga ventricular derecha e indica que si aumenta la presión auricular derecha, el volumen de eyección sistólico aumentará. Pero también se le define como la presión que se opone al retorno venoso. El ventrículo derecho actúa como una bomba cuyo fin es eyectar adecuado volumen sistólico, manteniendo una presión auricular derecha cercana a 0 mmHg para permitir el mejor retorno venoso. La sangre regresa al corazón según un gradiente de presión hidrostática, cuando existe disminución de la presión auricular derecha aumenta el retorno venoso y la elevación de la presión auricular derecha se acompañará de disminución del retorno venoso y del gasto cardiaco, si no es compensada por un aumento equivalente de la Psm, que es la presión motriz del retorno venoso. Esta "presión motriz" que reina en la periferia de las venas y no es medible en la práctica clínica, sólo en condiciones experimentales, su valor con gasto cardiaco de 0, es llamado por Starling como Psm y su valor en el hombre sano es alrededor de 7 a 12 mmHg en todo el sistema cardiov-

cular. Los determinantes de la Psm dependen de la relación entre el contenido sanguíneo del lecho venoso de capacitancia (volemia) y del continente (capacitancia del reservorio venoso periférico, tonicidad de las paredes vasculares y presión extrínseca). Los cambios en el tono vascular condicionan cambios en el volumen circulante efectivo y en la Psm a pesar de persistir constante la volemia. Cuando existe aumento de la volemia o reducción de la compliance venosa sistémica, aumento del tono vascular, determinará aumento de la Psm, desplazando la curva de retorno venoso hacia la derecha en forma paralela a la normal, con aumento de la presión venosa central y del gasto cardiaco. La disminución en la Psm y por ende del retorno venoso, de la presión venosa central y del gasto cardiaco se debe a disminución del contenido venoso (volemia) o aumento de la compliance venosa, por disminución del tono vascular. La curva de retorno venoso es relativamente lineal en gran parte de la misma, esto implica que, si bien la resistencia al retorno venoso está distribuida en vasos en paralelo y en serie, el sistema venoso se comporta como si la resistencia fuera de un vaso único que obedece a la ley de Ohm. La pendiente de esta relación y su modificación constituye la conductancia al retorno venoso, siendo la inversa de las resistencias al retorno venoso. Las modificaciones de las resistencias no modifican la Psm; la disminución de la resistencia desplaza la pendiente de la curva de retorno venoso en el sentido de un aumento del retorno venoso y viceversa. El retorno venoso (RV) se considera la variable independiente en abscisa y la presión auricular derecha la variable dependiente en ordenada. Sobre esta curva RV/PAD pueden identificarse tres sectores: la zona meseta, que es independiente de los cambios en la presión venosa central, incluso con valores de presión auricular derecha de 0 mmHg o valores negativos el retorno venoso no aumenta más, esto se debe al colapso de las grandes venas intratorácicas, porque la presión transmural es la presión intraluminal de la aurícula derecha –la



presión atmosférica—, siendo en este caso 0 o negativa, lo que anula al flujo. Esto se traduce en el plateau de la curva de retorno venoso antes de llegar a 0 mmHg de presión auricular derecha. El sector de pendiente es influido por los cambios en la presión venosa central correspondiente a la inversa de las resistencias al retorno venoso y la Psm.⁹⁻¹¹

La medición del gasto cardíaco es actualmente rutinaria en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Conocer el valor en tiempo real, sumado a otras variables hemodinámicas, permite mayor objetividad y una interpretación global de la situación hemodinámica. Se define como el flujo sanguíneo generado por el corazón, producto del volumen de eyección sistólico por la frecuencia cardíaca, que en un adulto normal en reposo varía, el índice cardíaco (IC) es igual al gasto cardíaco sobre la superficie corporal, valor normal > 2.2 L/min/m². La variación depende de los requerimientos metabólicos a nivel de los tejidos. Es el resultado de múltiples determinantes, precarga, contractilidad miocárdica, poscarga y frecuencia cardíaca, por lo que cada una de éstas puede estar implicada y en muchas situaciones la suma de éstas explica la alteración del gasto cardíaco. Una forma efectiva para determinar un valor límite va en relación con el estado de perfusión tisular y no un valor aislado, considerando un gasto cardíaco adecuado si puede satisfacer las demandas tisulares. Podemos tener un paciente con gasto cardíaco considerado normal y tener escasa perfusión tisular, por lo que un valor normal o alto no asegura perfusión tisular óptima, porque la perfusión efectiva tisular depende no sólo de la disponibilidad de oxígeno, sino también de la posibilidad de extraer o consumir de la célula.¹²

Acoplamiento de la curva de función cardíaca y el retorno venoso

El gasto cardíaco resulta de la interacción de dos curvas que se superponen: función cardíaca (ley

de Frank y Starling) y de retorno venoso. Dos bombas en serie, una central (bomba cardíaca) y otra periférica (retorno venoso). La disfunción de alguna de ellas altera el funcionamiento de la otra. En la curva de retorno venoso a medida que disminuye la presión auricular derecha el retorno venoso es máximo y el gasto cardíaco aumenta, en la curva de función cardíaca a medida que aumenta la presión auricular derecha, aumenta la precarga y el gasto cardíaco. La presión auricular derecha que genere adecuado retorno venoso y adecuada contractilidad cardíaca, determina que el gasto cardíaco esté regulado por una u otra curva. El punto exacto donde se cruzan estas curvas es lo óptimo (parte plana o pendiente de cada una). Esta valoración condiciona la estrategia terapéutica, basada fundamentalmente en la administración de volumen o fármacos inotrópicos.¹³⁻¹⁵

Evaluación de la respuesta a aumento de volumen

Frente a situaciones que sugieran la existencia de hipovolemia nos enfrentamos a dos caminos para dilucidar esta situación, administrar fluidos y valorar la respuesta o poder analizar variables que puedan predecir el requerimiento de volumen. El “reto de fluidos” es un método de uso frecuente que realizamos para evaluar el estado del volumen intravascular, consiste en hacer una infusión de fluidos de 250 mL o 3 mL/kg administrados en 5 a 10 minutos con incremento del volumen de eyección sistólico o del gasto cardíaco de 10 a 15% en los pacientes respondedores. La determinación clínica del volumen intravascular puede ser extremadamente difícil en pacientes críticamente enfermos, porque múltiples estudios han demostrado que sólo alrededor de 50% de los pacientes hemodinámicamente inestables son respondedores a una prueba de fluidos. Esta prueba de llenado vascular deberá realizarse en un contexto clínico y evaluando variables estáticas y dinámicas que permitirán evaluar los riesgos.¹⁶⁻¹⁹

Las variables estáticas son las que refieren un valor directo o indirecto del estado de volemia del paciente en una sola medición y las variables dinámicas utilizan el ciclo respiratorio para evaluar la respuesta a modificaciones mínimas de precarga y poscarga en la circulación cardiopulmonar, en el consenso del paciente en estado de choque en 2014 se refiere que es preferible guiar la fluidoterapia por variables dinámicas (**Cuadro 1**).^{20,21}

Variables estáticas

Presión venosa central

Es la presión que se opone al retorno venoso. Adquirió importancia desde 1970 como un parámetro estático para la reanimación con líquidos. Ernest Starling, entre 1912 y 1914, la vinculó con el gasto cardiaco. La presión venosa central (PVC) es la presión registrada desde la aurícula derecha o de la vena cava superior. Idealmente se mide en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha por medio de un catéter

venoso central o un catéter de Swan-Ganz, refleja el equilibrio de tres aspectos: volumen intravascular, la capacitancia venosa y la función ventricular derecha. En un individuo sano, con respiración espontánea y normal, la PVC fluctúa de 1 a 7 mmHg, está compuesta por cinco deflexiones, de las que tres son positivas y dos negativas. Se divide también en las que ocurren durante la sístole cardiaca, que son: deflexiones «c, x, v»; restando la deflexión «y, a» que ocurre durante la diástole cardiaca. La deflexión «a» representa la contracción auricular, la deflexión «c» la apertura tricuspídea, la deflexión «v» la diástole auricular, la deflexión «x» la caída de presión durante la diástole y la deflexión «y» la caída brusca de la presión al abrirse la válvula aurículo-ventricular.²²

En corazones sanos y en ausencia de enfermedad tricuspídea, la presión venosa central (PVC) refleja la presión ventricular derecha para una compliance ventricular dada, lo que determinó que muchos médicos la usaran como parámetro para seleccionar pacientes respondedores a

Cuadro 1. Variables estáticas y dinámicas de respuesta a volumen

Variables estáticas	Variables dinámicas
PVC < 5 mmHg (en 80% de los casos) (1C)	Elevación pasiva de piernas aumento del gasto cardiaco medido (PiCCO, volume view, ecocardiograma) > 10%
PAOP < 15 mmHg	VPP > 10 a 15%
TDGV < 600 mL/m ²	VVS > 10 a 15%
Volumen térmico intratorácico total* < 850 mL/m ²	IVP > 14% con IP > 1
Minirreto de fluidos, con 125 mL de cristaloides, con cambios mínimos en la PVC cuando es menor a 5 mmHg	Índice de pulsatilidad > 10%
	Índice de colapso de VCI > 50% sin VM o índice de distensibilidad de la VCI > 12% con VM
	Índice de colapso de VYI > 50% sin VM o índice de distensibilidad de VYI > 12% con VM
	Minirreto de fluidos con 125 mL de cristaloides, aumento del gasto cardiaco > 10%

* resultado de la medición del tiempo de tránsito torácico del CO medido con catéter arterial.

PVC: presión venosa central; PAOP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; TDGV: volumen telediastólico final; ITTV: VPP: variabilidad de presión de pulso; VVS: variabilidad de volumen sistólico; IVP: índice de variabilidad pletismográfica; IP: índice de perfusión; VCI: vena cava inferior; VYI: vena yugular interna; GC: gasto cardiaco; VM: ventilación mecánica.



la administración de fluidos; sin embargo, en muchas situaciones clínicas, el relacionar la PVC con la precarga cardiaca no es válido y, por el contrario, la utilización aislada de un valor absoluto de PVC puede ser peligrosa y causar más errores que beneficios, por lo que el uso clínico aún no es claro. Una de las funciones del corazón es mantener lo más bajo posible la PVC, por lo que una PVC > 6 mmHg se considera elevada producto de un proceso patológico (cardíaco o extracardiaco) sin garantizar que la precarga sea adecuada. Valores < 5 mmHg se han considerado favorables al llenado vascular, aunque 25% no responderá positivamente a la administración de fluidos. Es necesario confirmar que la PVC aumente 2 mmHg por lo menos para estar seguros de que la administración de fluidos incrementa la precarga, permitiendo continuar con el llenado. Si el aumento de la PVC excede entre 2 y 5 mmHg se recomienda detener el llenado y reevaluar en 10 minutos. Si aumenta más de 5 mmHg se recomienda detener el llenado. Si la PVC es de 10 mmHg o menos probablemente el gasto cardiaco disminuirá cuando usamos PEEP de 10 cmH₂O en los pacientes que reciben ventilación mecánica.²³⁻²⁷ Clásicamente un valor > 12 mmHg durante la reanimación del paciente crítico se ha considerado para definir un límite de PVC por encima del que no existirá beneficio con el llenado vascular. En el consenso de la campaña *Sobreviviendo a la sepsis*, se plantean valores para guiar la reposición con fluidos, en el paciente no ventilado se toma como límite para la administración de volumen una PVC entre 8 y 12 mmHg y si está con ventilación mecánica, 15 mmHg. Si existe disminución de la compliance ventricular o presión intraabdominal deberá ser ajustada. Valores superiores no generarían beneficio de continuar la reposición, pero valores intermedios son de interpretación delicada y no prejuzgan en nada la eficacia de una prueba de llenado vascular positiva.²⁸⁻³²

La problemática de establecer la suficiencia del uso de la presión venosa central (PVC) continúa

hasta el día de hoy. Existe una suma de evidencia en la que se afirma que el valor de la PVC no predice la capacidad de un paciente para responder a fluidos. Como punto contrario a esto, las encuestas advierten con regularidad que los clínicos aún continúan utilizándola. Nosotros consideramos que la PVC ya no debe usarse de manera rutinaria en la UCI, salas de operaciones o departamentos de urgencias. No obstante, su uso puede ser útil en ciertas circunstancias específicas. Todos los fluidos administrados al paciente finalmente terminarán por tener un efecto, sea éste positivo o negativo.³³

Presión de oclusión de la arteria pulmonar

Desde la introducción del catéter de la arteria pulmonar hace más de 30 años, la presión de oclusión de la arteria pulmonar se supone que es un indicador confiable y válido de la precarga del ventrículo izquierdo. Sin embargo, no pasó mucho tiempo para que aparecieran estudios que demostraron que es un reflejo bajo de la precarga y que es mal predictor de la capacidad de respuesta a volumen.³⁴ La presión de oclusión de la arteria pulmonar es una medida de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y no de volumen. Debe medirse en ventilación mecánica al final de la espiración. Aún así, este parámetro se considera bajo predictor de precarga y dependencia biventricular, fundamentalmente si no conocemos la compliance miocárdica (relación presión/volumen). No existe un valor umbral que discrimine respondedores contra no respondedores al llenado vascular medido previamente. Un estudio reportó, incluso, valores más elevados de presión de oclusión de la arteria pulmonar previo al llenado, 14 ± 7 vs 7 ± 2 mmHg, $p < 0.01$, en los respondedores vs los no respondedores, respectivamente.³⁵ Se puede fijar un límite superior aceptable de tolerancia pulmonar a través de la curva de Frank-Starling entre presión de oclusión de la arteria pulmonar y gasto cardiaco, aunque no refleje siempre la evolución ni el mecanismo del edema pulmonar. Hay quienes consideran

que valores > 18 mmHg indican un componente hidrostático del edema pulmonar. Al interpretar la presión de oclusión de la arteria pulmonar deben considerarse esencialmente dos aspectos: la influencia de las dosis de vasopresores e inotrópicos en la poscarga y la contractilidad miocárdica y los efectos de la PEEP total sobre la presión intratorácica.³⁶ La evaluación de la precarga cardiaca valorada a través de las presiones de llenado puede ser útil en predecir la respuesta hemodinámica a un llenado vascular cuando la precarga es baja o elevada, pero no para valores intermedios, situación muy frecuente en los pacientes críticos, no permitiendo discriminar en qué sector de precarga dependiente o independiente se encuentra.

Volumen telediastólico del ventrículo derecho

Puede valorarse a través del catéter arterial pulmonar por termodilución. Dos estudios reportaron que el volumen telediastólico del ventrículo derecho (VTDVD) es más bajo en los pacientes respondedores vs no respondedores y han sugerido que la respuesta al llenado vascular es muy probable cuando el VTDVD es inferior a 90 mL/m^2 y es menos probable cuando es superior a 138 mL/m^2 .³⁷ Cuando muestra valores intermedios no permite predecir la respuesta hemodinámica al llenado vascular, situación frecuente. Existen otros estudios clínicos que no han encontrado diferencias de valores del VTDVD que puedan discriminar entre un grupo y otro. El método de medición del VTDVD por termodilución no puede aprovecharse cuando existe taquicardia superior a 130 latidos/min, trastorno del ritmo, insuficiencia tricúspidea severa, cardiopatía dilatada avanzada o HAP significativa.^{38,39} Por termodilución también podemos evaluar el volumen telediastólico global indexado (VTDCi) que permite evaluar la precarga biventricular. El porcentaje de respondedores con valores $< 600 \text{ mL/m}^2$ es de 80%, mientras que con valores $> 800 \text{ mL/m}^2$ el porcentaje de

respondedores es de 30%. Sin embargo, no podemos discernir entre respondedores y no respondedores en valores intermedios.⁴⁰

Ecocardiografía

Los criterios estáticos no invasivos obtenidos por la ecocardiografía permiten efectuar mediciones confiables y reproducibles de la superficie y de los volúmenes ventriculares (en particular del ventrículo izquierdo). Los valores medios son de $13 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para la superficie telediastólica ventricular izquierda (STVI) y de 55 mL/m^2 para el volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTVI), éstas deben medirse al final de la espiración y en caso de trastornos del ritmo deben repetirse sobre varios ciclos cardiacos.⁴¹

Ultrasonografía venosa

La medición del diámetro de la vena cava inferior (Dvci) a nivel de la ventana subxifoidea en fase teleespiratoria también proporciona información. Cuando el valor es muy bajo ($\text{Dvci} < 12 \text{ mm}$) permite predecir respuesta positiva a la expansión de volumen. En cambio, un diámetro muy elevado ($> 20 \text{ mm}$) predice ausencia de respuesta. Asimismo, el índice de colapso de vena cava inferior > 30 a 50% en pacientes sin ventilación mecánica, índice de distensibilidad de la vena cava inferior $> 18\%$ o $> 13\%$ de vena subclavia en pacientes con ventilación mecánica pueden ser herramientas útiles (**Figura 2**).⁴²

Saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) y saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂)

Las mediciones realizadas en forma simultánea en la evolución de la SvcO₂ y de la SvO₂ son paralelas en 80% de los casos.⁴³ En el individuo sano el valor de la SvcO₂ es de 3 a 5% menor a la SvO₂ debido al mayor consumo cerebral. En el choque posterior a reanimación inicial, la SvcO₂ es siempre mayor que la SvO₂ por lo

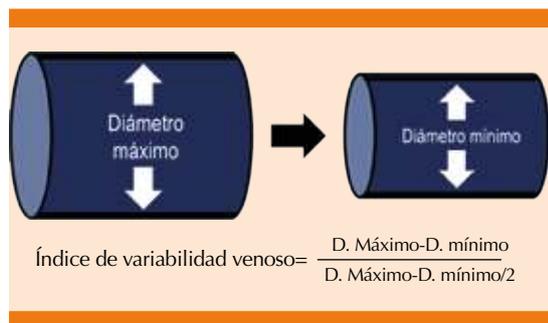


Figura 2. Esquema de la variabilidad venosa, por ultrasonografía los puntos de corte en pacientes con ventilación mecánica son: vena cava inferior > 18%, vena yugular interna > 13%, vena subclavia > 13%, en sujetos sin ventilación mecánica el punto de corte es > 30 a 50% de variabilidad de vena cava inferior. Realizada a partir de lo citado en la referencia 42.

que subestima los valores reales de SvO_2 ; un valor disminuido de $SvcO_2$ implica todavía un valor más bajo de SvO_2 , por lo que se invierte la relación, siendo 5-10% mayor que la SvO_2 . Esta situación se debe al intento de los mecanismos compensadores de mantener la perfusión a nivel cardíaco y cerebral *versus* la perfusión esplácnica. Una $SvcO_2$ de 70% corresponde con una SvO_2 de 65%. ¿Qué nos informa este valor? Permite monitorear la oxigenación tisular en forma global, evaluando la reserva de extracción de oxígeno. Cuando el valor de $SvcO_2$ es normal o alto no descarta hipoxia tisular, pero cuando es menor de 70% indica hipoperfusión. Esta disminución se explica por la alteración en la disponibilidad de oxígeno. Cuando encontramos saturación menor de 70%, debemos valorar si la SaO_2 es mayor de 92% y la Hb mayor de 8 g/dL, de ser así, interpretamos que la disminución de la $SvcO_2$ es por la disminución del gasto cardíaco, siendo necesario analizar los diferentes determinantes de éste, como la existencia de inadecuada precarga o falla de la contractilidad cardíaca. Este parámetro es, entonces, una herramienta útil para guiarnos en el monitoreo, así como en la reposición de la volemia, siempre en un contexto sugerente y descartando otras causas

de disminución de la $SvcO_2$. El objetivo siempre es obtener valores $\geq 70\%$.⁴⁴

Diferencia veno-arterial de la presión de dióxido de carbono $D(v-a)CO_2$ $D(v-a)pCO_2$

La diferencia venoarterial de CO_2 [$D(v-a)CO_2$] es una variable útil para monitorear la perfusión tisular y el índice cardíaco. En condiciones normales es menor de 6 mmHg. Para el cálculo del $D(v-a)CO_2$ debe hacerse la siguiente fórmula: $\Delta CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$; en donde $PvCO_2$ es la presión venosa de CO_2 y $PaCO_2$ es la presión arterial de CO_2 . Este sencillo cálculo puede identificar un subgrupo de enfermos con disfunción tisular persistente, cuando es mayor de 6 mmHg, que podrían beneficiarse de otras terapias (líquidos, vasopresores, inotrópicos).⁴⁵ Estudios han documentado la correlación inversa entre $D(v-a)CO_2$ y el índice cardíaco. El CO_2 es dependiente del flujo circulatorio. La hipercapnia tisular incrementa cuando hay falla circulatoria secundaria a alteraciones del flujo sanguíneo o disfunción cardíaca. Por tanto, una $D(v-a)CO_2$ mayor a 6 mmHg puede ser consecuencia del aumento de la pCO_2 secundaria a hipoperfusión tisular (alteraciones circulatorias) o disminución del gasto cardíaco. Reanimar a pacientes con $SvcO_2$ combinado con $D(v-a)CO_2$ podría identificar a un grupo de pacientes que cursan con hipoperfusión tisular pese a $SvcO_2 \geq 70\%$.⁴⁶

Cociente de la diferencia venoarterial de la presión de dióxido de carbono entre la diferencia arterio-venosa de oxígeno $(D(v-a)CO_2 / D(a-v)O_2)$

Existe buena correlación entre $D(v-a)CO_2 / D(a-v)O_2$ y cociente respiratorio (CR) que es la relación del CO_2 producido respecto al O_2 consumido: $CR = VCO_2 / VO_2$.⁴⁷ La relación $D(v-a)CO_2 / D(a-v)O_2$ podría utilizarse como indicador confiable de la existencia del metabolismo anaeróbico global en pacientes críticamente enfermos.

Puede detectar hipoxia tisular global con tanta precisión como la concentración de lactato en sangre y mucho mejor que $SvcO_2$.⁴⁸ Mesquida y colaboradores demostraron que la existencia de valores elevados de $D(v-a)CO_2/D(a-v)O_2$ se relaciona con escaso aclaramiento del lactato y con mortalidad.⁴⁹ La relación $D(v-a)CO_2/D(a-v)O_2$ tiene AUC 0.77 con sensibilidad de 94% y especificidad de 50% para evaluar la perfusión tisular. Sus valores de referencia son variables en diferentes estudios, aunque podemos tomar de referencia un punto de corte < 1 . Un estudio realizado en 2016 en pacientes con choque séptico concluyó que la reanimación en esta población de pacientes debería dirigirse a alcanzar $SvcO_2 > 70\%$ $D(v-a)CO_2/D(a-v)O_2 < 1.4$. Los resultados adversos están asociados con hipoperfusión tisular y metabolismo anaerobio persistente. Optimizar la macrocirculación no es suficiente: debemos trabajar más en las alteraciones microcirculatorias, que son la principal anomalía en el paciente con choque séptico y representan un objetivo terapéutico prometedor.^{50,51}

Variables dinámicas

Variabilidad de presión de pulso (VPP), variabilidad de volumen sistólico (VVS)

Los principios subyacentes de la variabilidad de la presión de pulso (VPP) y de la variabilidad del volumen sistólico (VVS) se basan en los cambios cíclicos en el volumen sistólico del ventrículo izquierdo, caracterizados por incremento en la fase inspiratoria y disminución en la fase espiratoria durante la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP). Durante la inspiración, aumenta la presión intratorácica disminuyendo la precarga del ventrículo derecho al dificultar el retorno venoso, esto conlleva disminución de volumen de eyección. Por otro lado, el volumen de sangre del circuito pulmonar es empujado

hacia el ventrículo izquierdo aumentando su precarga y su volumen de eyección durante la fase inspiratoria. Después de completar el tiempo del tránsito pulmonar, la disminución del volumen sistólico del ventrículo derecho reducirá el llenado ventricular izquierdo y su volumen de eyección durante la fase espiratoria. La magnitud de estas variaciones es proporcional al grado de precarga-dependencia del paciente, de tal modo que, cuanto mayor son estas variaciones, mayor es la susceptibilidad a los cambios de precarga y mayor el incremento esperado en el gasto cardiaco tras la administración de fluidos.⁵²

Marik y colaboradores⁵³ realizaron una revisión sistematizada para determinar la precisión de la variabilidad de la presión de pulso (VPP) y la variabilidad del volumen sistólico (VVS) como métodos de predicción de respuesta a volumen, incluyeron 29 estudios clínicos y demostraron que los valores de VPP y VVS medidos durante la ventilación mecánica controlada predecían con alta precisión a los pacientes que responderían a una prueba de fluidos, con área bajo la curva ROC de 0.94 y 0.84, respectivamente. Para mediciones de VPP se obtuvo sensibilidad de 0.89, especificidad 0.88 y OR 59.86 y para VVS sensibilidad de 0.82, especificidad de 0.86 y OR de 27.34. Observaron que un umbral de VPP/VVS 10-15% era notablemente sensible. Comparado con la presión venosa central, reportaron área bajo la curva ROC de 0.55, para GEDVI de 0.56 y para LVED de 0.64. Existen situaciones que pudieran dar interpretaciones erróneas, como las arritmias cardiacas, actividad respiratoria espontánea y variaciones en el volumen tidal.^{54,55} Mallat y su grupo⁵⁶ realizaron un estudio prospectivo con distribución al azar con 49 pacientes críticos y con uso de ventilación mecánica, realizaron un reto de fluidos de 125 mL y definieron a los pacientes respondedores como los que tuvieron



incremento > 15%, encontraron incrementos en el índice cardiaco en 8.6%, VPP 4% y VVS en 3%. Con áreas bajo la curva ROC en Δ IC de 0.78 (IC95%, 0.68-0.8), la capacidad para discriminar a los respondedores a volumen con disminución en Δ VVS y Δ VPP demostró áreas bajo la curva ROC de 0.91 (IC95%, 0.80-0.97) y 0.92 (IC95%, 0.81-0.98), respectivamente, por lo que se determinó una maniobra segura y efectiva, reproducible y de fácil interpretación.

Elastancia arterial

La presión sanguínea es el resultado de la interacción entre el sistema arterial y la sangre expulsada por el corazón. Para determinar si la administración de soluciones intravenosas mejorará la presión arterial media es necesario evaluar no sólo la dependencia de precarga en los pacientes, sino también su carga arterial, es decir, la fuerza impuesta sobre la eyección del ventrículo izquierdo, que, junto con el volumen sistólico del ventrículo izquierdo, la presión arterial. La elastancia arterial se define como la variación de la presión de pulso a la relación del volumen sistólico, para predecir el aumento de la presión arterial en pacientes precarga dependientes.⁵⁷ En un estudio prospectivo con distribución al azar,⁵⁸ con 53 pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva, en el que se analizó la respuesta en la presión arterial media posterior a una dosis de 500 mL de solución cristalóide, 41.2% de los pacientes aumentaron su presión arterial media, la elastancia arterial fue más alta en los pacientes respondedores (1.04 ± 0.28 vs 0.60 ± 0.14 , $p \leq 0.0001$). La elastancia arterial predijo el aumento de la presión arterial media tras la expansión de volumen con área bajo la curva ROC de 0.94 (IC95%, 0.86-0.98; $p \leq 0.0001$). Un valor ≥ 0.73 definió a los pacientes respondedores a volumen con sensibilidad de 90.9% (IC95%, 75.6-98.1) y especificidad de 91.5% (IC95%, 79.6-97.6).

Índice de variabilidad pletismográfica (IVP) e índice de perfusión (IP)

Las insuflaciones durante la ventilación mecánica invasiva controlada inducen disminuciones cíclicas regulares en la precarga del ventrículo izquierdo. Esto puede utilizarse como una prueba para evaluar los efectos de los cambios de precarga sobre el volumen sistólico y el gasto cardiaco o, mejor dicho, la dependencia de la precarga. La forma de onda pletismográfica se genera por cambios en el volumen sanguíneo en vasos tisulares con la luz infrarroja, así es como la amplitud de la onda está directamente relacionada con el volumen sistólico.⁵⁹ El índice de perfusión periférica (IPP) es derivado de la señal pletismográfica del oxímetro de pulso, se ha utilizado como método útil no invasivo para la evaluación del tono vasomotor periférico capaz de monitorear la reactividad vascular en pacientes críticos. Este índice se calcula como la relación entre el componente pulsátil y el componente no pulsátil de la luz infrarroja detectada por el oxímetro de pulso.⁶⁰ Cannesson y colaboradores⁶¹ realizaron un estudio prospectivo con distribución al azar con 55 pacientes con ventilación mecánica invasiva en los que se administraron 500 mL de volumen intravascular y se determinó como respondedores a los que incrementaron > 15% de índice cardiaco, reportaron cambios inducidos en el índice cardiaco de 2.0 a 2.5 con valor de $p \leq 0.01$ y en el índice de variabilidad pletismográfica (IVP) de 14 a 9%, $p \leq 0.01$. La IVP fue más alta en pacientes respondedores que en no respondedores (18 vs 8%, $p \leq 0.001$), por lo que determinaron que un IVP > 14% y un índice de perfusión > 1 antes de la administración de volumen intravascular discriminó entre respondedores y no respondedores con sensibilidad de 81% y especificidad del 100%.

Elevación pasiva de piernas con gasto cardiaco continuo (EPP-GC)

Múltiples estudios han evaluado la capacidad de predecir la respuesta a líquidos. Dos metanálisis revisaron la evidencia más reciente que evalúa la capacidad de la maniobra de elevación pasiva de piernas para predecir aumento en el gasto cardiaco. Monnet y colaboradores⁶² publicaron en 2016 un metanálisis en el que incluyeron 21 estudios con un total de 991 pacientes, reportaron sensibilidad de 85% (IC95%, 0.81-0.88) y especificidad de 91% (IC95%, 0.88-0.93) con área bajo la curva ROC de 0.95 ± 0.01 y propusieron un umbral de $10 \pm 2\%$ en el aumento de gasto cardiaco como determinante de respuesta a la prueba de elevación pasiva de piernas. Cherpánath y colaboradores⁶³ realizaron un metanálisis con 23 estudios y un total de 1013 pacientes, en el que evidenciaron sensibilidad de 86% (IC95, 79-92) y especificidad de 92% (IC95%, 88-96), con área bajo la curva ROC de 95% (IC95%, 0.92-0.98, $p \leq 0.001$) para predecir aumento del gasto cardiaco en los pacientes determinados como respondedores. La validación de la prueba se mantuvo independientemente si el paciente tenía ventilación espontánea o ventilación mecánica controlada y mantuvo una respuesta confiable incluso en pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco.⁶⁴⁻⁶⁶ La principal limitación aparece en las personas con amputación de extremidades o importante atrofia muscular porque se ha demostrado que la prueba de elevación pasiva de piernas parece trasladar un volumen insuficiente.⁶⁷ La existencia de hipertensión intraabdominal se ha identificado como limitación relativa, porque teóricamente el aumento de la presión intraabdominal puede comprimir la vena cava inferior impidiendo la transferencia de sangre desde las extremidades inferiores hacia el compartimiento central del cuerpo. Otras situaciones que podrían limitar el uso de la prueba puede ser la existencia de hipertensión intracraneal, disminución importante en la distensibilidad pulmonar, en las que pudiera obtenerse por resultado elevación masiva

de la presión intracraneal o alteraciones de la difusión de oxígeno.⁶⁸

Elevación pasiva de piernas con presión exhalatoria de dióxido de carbono (EPP-ETCO₂)

Es una prueba que predice si el gasto cardiaco aumentará con expansión de volumen. Al transferir un volumen de 300 mL de sangre venosa aproximadamente desde la parte inferior del cuerpo hacia el corazón derecho. El CO₂ espirado o espiratorio final se determina principalmente por el flujo sanguíneo pulmonar (subrogado del gasto cardiaco), la producción metabólica del CO₂ (VCO₂) y la ventilación, por lo que la ETCO₂ varía directamente con VO₂ y el gasto cardiaco e inversamente proporcional con la ventilación alveolar. Por tanto, durante la maniobra de levantamiento pasivo de piernas la tasa metabólica sistémica permanece constante, los cambios en ETCO₂ deberían reflejar predominantemente las variaciones en el flujo sanguíneo pulmonar y, por tanto, indirectamente, los cambios en el gasto cardiaco.⁶² Toupin y colaboradores⁶⁷ realizaron un estudio prospectivo y observacional, en el que incluyeron a 90 pacientes con ventilación mecánica, en los que se implementó maniobra de elevación pasiva de piernas, y definieron a un paciente respondedor a líquidos si tenía aumento de 15% del gasto cardiaco. La respuesta a líquidos se relacionó con variación de ETCO₂ (ΔETCO_2) ≥ 2 mmHg durante el levantamiento pasivo de piernas (OR 7.3; IC95% 2.7-20.2; $p \leq 0.01$), con sensibilidad de 75%, un valor predictivo positivo de 54% y un valor predictivo negativo de 86%. El análisis de regresión logística estableció que la combinación de $\Delta\text{ETCO}_2 \geq 2$ mmHg y cambios en la presión sistólica ≥ 10 mmHg posterior a la elevación pasiva de piernas fue predictivo para identificar a los respondedores a volumen (OR 8.9; IC95% 2.5-32.2; $p = 0.005$). Monge y colaboradores,⁶⁸ en un estudio con distribución al azar y prospectivo de 37 pacientes con ventilación mecánica invasiva, identificaron una fuerte correlación con los aumentos inducidos por la elevación pasiva de piernas en el

gasto cardiaco y ETCO_2 ($R^2 = 0.79$; $p \leq 0.0001$). El área bajo la curva ROC para el incremento del gasto cardiaco y ETCO_2 tras la maniobra de elevación pasiva de piernas (0.97 ± 0.03 ; IC95%, 0.85-0.99 y 0.94 ± 0.04 ; IC95%, 0.82-0.99). El aumento $> 5\%$ en ETCO_2 o $\geq 12\%$ en el gasto cardiaco durante la elevación pasiva de piernas predijo la capacidad de respuesta a fluidos con sensibilidad de 90.5% (IC95%, 69.9-98.8%) y 95.2% (IC95%, 76.2-99.9%), respectivamente y especificidad de 93.7% (IC95%, 69.8-99.8).

Elevación pasiva de piernas con ultrasonido de la vena yugular interna

La variación del diámetro de la vena yugular interna $> 13\%$ al realizar la maniobra de elevación pasiva de piernas en pacientes con ventilación mecánica corresponde de forma significativa con aumento del gasto cardiaco $> 15\%$, por lo que es una medida fiable en los pacientes en que haya dificultad para observar la vena cava inferior, sólo se ha estudiado en pacientes cardiopatas, sedados y en ritmo sinusal.⁶⁹

DISCUSIÓN

La fluidoterapia es una medida ampliamente usada durante la reanimación; sin embargo, diferentes tipos de choque o diferentes características de los pacientes podrían generar que no sólo no sea una terapia útil, sino tal vez nociva, por lo que deben tomarse herramientas de medida para observar la respuesta y tolerancia al volumen de cada paciente, esto generalmente en pacientes que no tengan hipovolemia franca.

Mientras más evidencia tengamos de la respuesta al volumen del paciente grave, mejor será la decisión que tomemos al indicar aporte de volumen intravenoso, siempre con el pensamiento de observar si el paciente puede beneficiarse del aumento del gasto cardiaco optimizando la precarga, lo que no es necesariamente cierto en todos los pacientes.

La individualización y el monitoreo multimodal en estos pacientes podrían ser la clave para una terapia hídrica adecuada, siendo guiada de forma objetiva con metas bien establecidas.

El monitoreo hemodinámico de la precarga proporciona información que facilita la toma de decisiones al clínico, es importante entender que un solo tipo de monitoreo no disminuye la tasa de mortalidad en los pacientes en cuanto a volemia se refiere, por lo que es indispensable corroborar los valores obtenidos de otra u otras formas, porque podemos tomar “buenas decisiones con malas mediciones”, lo que resultará en daño para el paciente. Cada parámetro debe interpretarse considerando sus ventajas y limitaciones, también debe tenerse en cuenta que podemos tomar “malas decisiones con buenas mediciones”, lo que será iatrógeno y para lo que deben utilizarse las mejores herramientas posibles para tomar una misma decisión terapéutica, así como evaluar la respuesta a ésta (**Figura 3**).

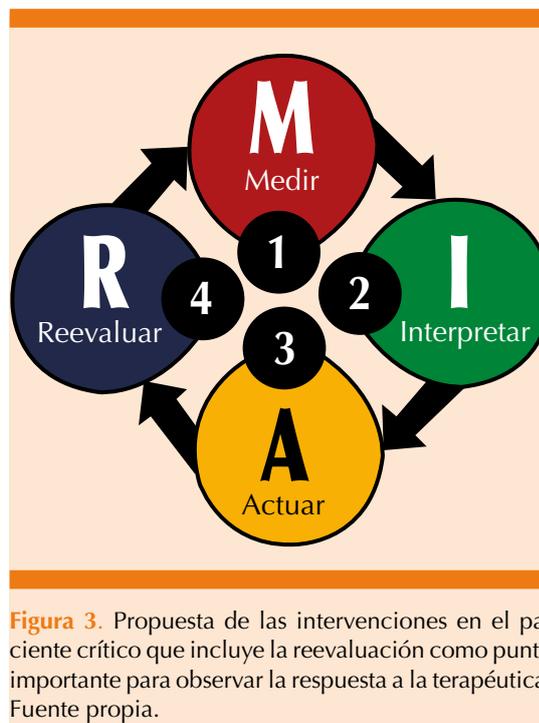


Figura 3. Propuesta de las intervenciones en el paciente crítico que incluye la reevaluación como punto importante para observar la respuesta a la terapéutica. Fuente propia.

CONCLUSIÓN

La fluidoterapia guiada por metas objetivas es la mejor opción para el paciente críticamente enfermo comparado con la terapia hídrica liberal, se cuenta con gran número de estrategias para la evaluación de la respuesta al volumen y se recomiendan las variables dinámicas para la adecuada prescripción de volumen intravenoso.

REFERENCIAS

- Finfer S, Delaney A. Pulmonary artery catheters. *BMJ* 2006;333:930-931.
- Trottier SJ, Taylor RW. Physicians' attitudes toward and knowledge of the pulmonary artery catheter: Society of Critical Care Medicine membership survey. *New Horiz* 1997;5:201-206.
- Parmley CL, Pousman RM. Noninvasive cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15(6):675-80.
- Carrillo R, Sánchez J, Jiménez E. Curva de presión venosa central. *Rev Invest Med Sur Mex* 2009;16(1):29-30.
- Connors AF, McCaffee DR, Gray RA. Evaluation of right heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;308:263-7.
- Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ* 2001;25:53-61.
- Pinsky MR. Functional haemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:288-293.
- Monnet X, Pinsky MR. Predicting the determinants of volume responsiveness. *Intensive Care Med* 2015;41:354-6.
- Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ* 2001;25:53-61.
- Guyton A. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955;35:123.
- Fessler HE, Brower RG, Wise, RA, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:4.
- Dupont H, Squara P. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 1996;9:490-4.
- Guyton, A. Regulation of cardiac output. *N Engl J Med* 1967;277:805.
- Baker KH. Venous return: implications for understanding clinical hemodynamics. *ASA Refresher Courses Anesthesiol* 2004;32:9-17.
- Peters J, Mack GW, Lister G. The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med* 2001;27:1446-58.
- Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:388-394.
- Horst HM, Obeid FN. Hemodynamic response to fluid challenge: a means of assessing volume status in the critically ill. *Henry Ford Hosp Med J* 1986;34:90-94.
- Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
- Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2016;44:1920-2.
- Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):1.
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795-1815.
- McGee S. Physical examination of venous pressure: A critical review. *Am Heart J* 1997;136(1):10-18.
- Wagner JG, Leatherman JW. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 1998;113:1048-54.
- Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000;90:351-5.
- Wagner JG, Leatherman JW. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 1998;113:1048-54.
- Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery* 1981;90:61-76.
- Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR. Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 1990;98:1450-4.
- Magder S. More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998;24:651-3.
- Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart-filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *CCM* 1983;11:165-9.
- Baek S-E, Makabali GG, Bryan-Brown CW, et al. Plasma expansion in surgical patients with high central venous pressure (CVP); the relationship of blood volume to hematocrit, CVP, pulmonary wedge pressure, and cardiorespiratory changes. *Surgery* 1975;78:304-15.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.
- Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Marik P, Cavallazi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? an update meta-analysis



- and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41(7):1774-1782.
34. Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64-8.
 35. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, et al. End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 1992;127:817-22.
 36. Pinsky Mr. Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med* 2003;29:175-8.
 37. Diebel L, Wilson RF, Heins J, et al. End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma* 1994;37:950-5.
 38. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988;116(1 Pt 1):103-12.
 39. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, et al. End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 1992;127:817-22.
 40. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900-8.
 41. Leung JM, Levine EH. Left ventricular end-systolic cavity obliteration as an estimate of intraoperative hypovolemia. *Anesthesiology* 1994;81:1102-9.
 42. Teboul JL, Grouped experts of SRLF. SRLF experts recommendations. Indicators of volume resuscitation during circulatory failure. *Réanimation* 2004;13:255-63.
 43. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004 Aug;30(8):1572-8.
 44. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med* 2006 Sep;32(9):1336-43.
 45. VanBeest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 2013;39(6):1034-1039.
 46. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016 Feb 4;5(1):47-56.
 47. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, Teboul JL. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002;28:272-277.
 48. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med* 2013;41:1412-1420.
 49. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, Artigas A. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care* 2015;19:126.
 50. He H, Liu D, Long Y, Wang XT. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care* 2016;31:76-81.
 51. Rivera G, Sánchez JS, Martínez EA, García RC, Huanca JM, Calyeca MV. Clasificación clínica de la perfusión tisular en pacientes con choque séptico basada en la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) y la diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$). *Med Crit* 2016;30(5):283-289.
 52. Sabatiera C, Mongeb I, Maynard J, Ochagavia A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Med Intensiva* 2012;36(1):45-55.
 53. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Stroke volume variation and fluid responsiveness. A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642-7.
 54. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003;29:476-80.
 55. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005;31:517-23.
 56. Mallat J, Meddour M, Durville E, Lemyze M, Pepy F, et al. Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness. *Br J Anaesth* 2015;449-56.
 57. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Critical Care* 2015;19:14.
 58. García MI, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Critical Care* 2014;18:626.
 59. Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, Bendjelid K. Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Med* 2007;33:993-999.
 60. Van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg* 2013;116:351-6.

61. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Plat variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2008;101(2):200-6.
62. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1935-1947.
63. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 2016; 44:981-991.
64. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med* 2010;38:1824-1829.
65. Fellahi JL, Fischer MO, Dalbera A, et al. Can endotracheal bioimpedance cardiography assess hemodynamic response to passive leg raising following cardiac surgery? *Ann Intensive Care* 2012;2:26.
66. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, Barrois J, Le Corre M, Gosset C, et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med* 2013 Jan;39(1):93-100.
67. Toupin F, Clairoux A, Deschamps A, Lebon JS, Lamarche Y, Lambert J, et al. Assessment of fluid responsiveness with end-tidal carbon dioxide using a simplified passive leg raising maneuver: a prospective observational study. *Can J Anaesth* 2016 Sep;63(9):1033-41.
68. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, Monterroso Pintado R, Pérez Madueño V, Díaz Monrové JC. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care* 2012 Mar 26;2:9.
69. Ma G, Hao G, Yang X, Zhu D, Liu H, Tu G, Luo Z. Internal jugular vein variability predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients with mechanical ventilation. *Ann Intensive Care* 2018;8:6. Doi: 10.1186/s13613-017-0347-5.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicósido

Relajación y Analgesia en movimiento

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

con **Doble acción**

Miorrelajante³
(Tiocolchicósido)



Antineurítica³
(Cobamamida)

En **contracturas musculares agudas o crónicas**¹

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

Neuroflax®
Cobamamida / Tiocolchicósido

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

Ofrece:

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





Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad)

Leukocytoclastic vasculitis (hypersensitivity vasculitis).

Agustín Hernández-López,² Marco Uriel Panigua-Tapia,² Christian Cortés-Rojo,¹ Alain Raimundo Rodríguez-Orozco³

Resumen

La vasculitis leucocitoclástica es un trastorno autoinmunitario que afecta pequeños vasos y provoca inflamación, destrucción y necrosis de los mismos; con frecuencia es subdiagnosticada. La causa es multifactorial, la fisiopatología es compleja y los inmunomoduladores son los medicamentos más importantes en su tratamiento. Este artículo tiene por objetivo revisar el estado actual del conocimiento en vasculitis leucocitoclástica con insistencia en el diagnóstico y tratamiento. Se revisaron artículos publicados en el periodo comprendido entre 1990 y 2017. Los navegadores fueron Google Chrome y Firefox y el motor de búsqueda fue Scholar google. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, RIMA Astra-Zeneca y las guías de práctica clínica del sistema de salud mexicano (CENETEC). Se revisaron 108 publicaciones relevantes para el tema, priorizando las pertenecientes a revistas indexadas en MEDLINE y Science Citation Index-JCR. Se requieren estudios para integrar subgrupos clínicos y de tratamiento e investigar los mecanismos de daño tisular en cada subgrupo. La inmunomodulación juega un papel central en el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis; hipersensibilidad; vasculitis leucocitoclástica.

Abstract

Leukocytoclastic vasculitis is an autoimmune disorder that affects small vessels, and causes inflammation, destruction and necrosis of the same. It is often underdiagnosed. The etiology is multifactorial, the pathophysiology is complex and immunomodulators are the most important medications in their treatment. This article aims to review the current state of knowledge in leukocytoclastic vasculitis with emphasis on diagnosis and treatment. Articles published in the period from 1990 to 2017 were reviewed. The browsers were Google Chrome and Firefox and the search engine was Scholar google. The database consulted was: MEDLINE, RIMA Astra-Zeneca and the clinical practice guidelines of the Mexican health system (CENETEC); 108 relevant publications to the subject were reviewed, prioritizing those belonging to journals indexed in MEDLINE and Science Citation Index-JCR. Studies are required to integrate clinical and treatment subgroups and investigate the mechanisms of tissue damage in each subgroup. Immunomodulation plays a central role in the treatment.

KEYWORDS: Vasculitis; Hypersensitivity; Leukocytoclastic vasculitis.

¹ Doctor en Ciencias Biológicas, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

² Interno de pregrado.

³ Médico Inmunólogo Clínico y Doctor en Ciencias en Biomedicina Molecular. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Universidad Michoacana de San Nicolás De Hidalgo. Morelia, México. Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología IAP, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 1 de julio 2018

Aceptado: 6 de septiembre 2018

Correspondencia

Alain Raimundo Rodríguez Orozco
rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-López A, Panigua-Tapia MU, Cortés-Rojo C, Rodríguez-Orozco AR. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):251-267. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2351>

ANTECEDENTES

El término vasculitis se ha usado para describir diferentes trastornos de los vasos sanguíneos de cualquier calibre y ubicación¹ y se ha identificado con inflamación, destrucción² y necrosis³ de los mismos, lo que origina isquemia y adelgazamiento del vaso sanguíneo.⁴ También se ha relacionado con dilatación aneurismática, estenosis u oclusión de los vasos sanguíneos.⁵ Las vasculitis afectan ambos sexos, pueden ocurrir a cualquier edad y tienen una amplia variabilidad de manifestaciones clínicas.

La vasculitis leucocitoclástica es también conocida como angitis leucocitoclástica, vasculitis por hipersensibilidad y venulitis cutánea necrotizante⁶ y se ha considerado un padecimiento autoinmunitario que afecta pequeños vasos (arteriolas, capilares y vénulas menores a 50 micrómetros).⁷ Tiene múltiples causas y las manifestaciones clínicas pueden limitarse a la piel o ser sistémicas. El diagnóstico suele ser tardío y la respuesta al tratamiento variable. En los últimos años se han prescrito múltiples inmunomoduladores en monoterapia y en terapia combinada para tratar a los pacientes afectados con la enfermedad. Esta revisión se hizo con el objetivo de mostrar el estado actual del conocimiento en vasculitis leucocitoclástica con insistencia en el diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología

Es un padecimiento no muy común con incidencia anual variable de 30 casos por millón a 45 por millón.⁸ Su frecuencia es equivalente entre sexos y el límite de edad es muy amplio, desde 5 a 93 años con media de 48.5 años, según estudios efectuados por Arora y su grupo. En este mismo estudio se reportó que de 84 pacientes 6 eran menores de 18 años, lo que indica que aunque puede afectar a niños y adultos, en estos

últimos la frecuencia es mucho mayor, especialmente en las edades entre 40 y 60 años.⁹

Causa

La etiopatogenia de la vasculitis leucocitoclástica es compleja porque se han referido múltiples causas y los mecanismos fisiopatogénicos de muchas no están claros (**Cuadro 1**). Las causas detectadas con más frecuencia son infecciosas (23%), consumo de drogas (12%) y procesos sistémicos asociados y llama la atención la indeterminada o idiopática que se ha referido en la bibliografía con una amplia variabilidad que va de 3 a 72%.³ En un estudio realizado con 112 pacientes con vasculitis leucocitoclástica por Bouiller y colaboradores se encontró que en 62

Cuadro 1. Causa de la vasculitis leucocitoclástica

Bacterias: estreptococo B grupo A, *Staphylococcus aureus*, meningococo, gonococo, *Pseudomonas*, *Treponema pallidum*¹¹

Micobacterias: *M. leprae*¹¹

Virus: de hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana, parvovirus B19, citomegalovirus y menos frecuentemente virus varicela zoster y el virus de influenza A^{12,13}

Parásitos: *Plasmodium*¹¹

Fármacos: hidralazina, tetraciclina, griseofulvina, tiazidas, diurético de asa, fenotiazina, quinidina, penicilina y todos los betalactámicos (amoxicilina, etc.), sulfonamida, alopurinol, anticuerpos monoclonales, isoniazida, rifampicina, etambutol, sorafenib; así mismo en niños se manifiesta con más frecuencia secundario a penicilina, paracetamol, AINEs y agentes anti-tiroideos (propiltiouracilo)^{6,7,11,14-17}

Vacunas: influenza¹⁸

Agentes químicos: tatuajes en los que se ha usado tinta roja, drogas ilícitas (cocaína adulterada con levamisola), insecticidas, herbicidas y derivados del petróleo^{10,19,20}

Concomitante con enfermedades autoinmunitarias: enfermedades inflamatorias intestinales, como colitis ulcerosa y de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido, dermatomiositis

Ejercicio: tiempo prolongado, exceso de calor²¹

Discrasias sanguíneas: crioglobulinemia, paraproteinemia o hipergammaglobulinemia²²

Procesos neoplásicos: tumores sólidos, hasta 5% de pacientes con leucemias y linfomas²³

Idiopática: 3-72% en la bibliografía³

de ellos (55%) la vasculitis leucocitoclástica se debía a una enfermedad subyacente.¹⁰

Fisiopatología

Aunque no es el único mecanismo de daño tisular, en la vasculitis leucocitoclástica se ha aceptado que la hipersensibilidad tipo 3 desempeña un papel importante y varios hallazgos fisiopatológicos son compatibles con una enfermedad mediada por inmunocomplejos.²⁴ Hay depósitos de antígenos ya sea endógenos o exógenos en el endotelio de los vasos, predominantemente vénulas poscapilares²⁵ superficiales que son reconocidos por anticuerpos, lo que hace que se active la cascada del complemento y haya depósito de quimiocinas y factores del complemento,²³ como C3, C4 y C5A del complemento que atrae leucocitos, principalmente neutrófilos, mismos que fagocitan a los complejos Ag-Ac y causan daño en los vasos por liberación de enzimas lisosomales.¹ También la síntesis de IL-1 y (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]) causa que se expresan moléculas de adhesión como P-selectina, E-selectina e ICAM1, VCAM-1,⁷ que se unen a las proteínas de Sialil Lewis, LFA-1, Mac-1 y VLA-4 para favorecer el paso celular del espacio intravascular al extravascular (**Figura 1**).

Otros mecanismos de daño se han referido en la enfermedad además del mediado por inmunocomplejos. En la vasculitis cutánea inducida por ejercicio se ha discutido el papel de factores biofísicos, como la velocidad del flujo sanguíneo, la turbulencia que se genera en los vasos de pequeño calibre y la estasis venosa. Durante el ejercicio debido a lesión endotelial por la turbulencia se induce metabolismo anaerobio y acumulación de ácido láctico, se activa la cascada del complemento por factores no conocidos, también hay depósito de inmunocomplejos y se activan citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-17 e IL-23. El ejercicio prolongado ocasiona

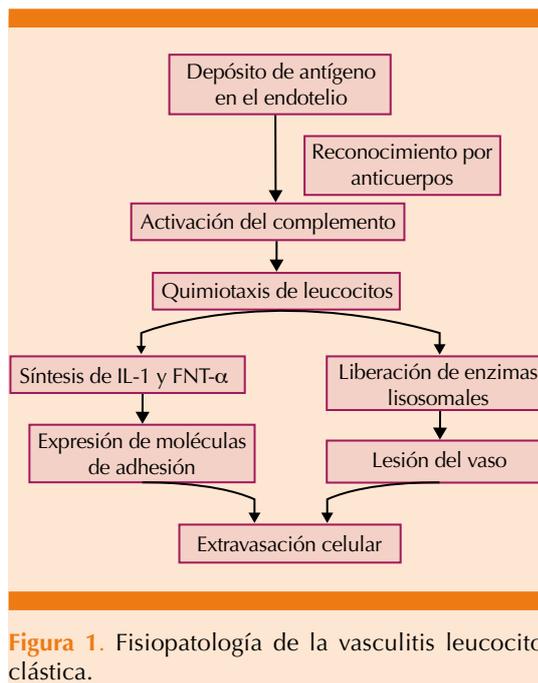


Figura 1. Fisiopatología de la vasculitis leucocitoclástica.

fatiga muscular y se vincula con estasis venosa y aumento de volumen y presión intravascular, lo que favorece la extravasación de eritrocitos.²¹

La vasculitis inducida por virus se debe a lesión directa del vaso por el microorganismo o indirectamente por reacciones de hipersensibilidad tipos 2, 3 y 4 según la clasificación de Gell y Coombs. Por ejemplo, el virus de la hepatitis B causa daño endotelial por depósito de inmunocomplejos en la superficie del vaso, el parvovirus B19 tiene tropismo positivo por células endoteliales,^{26,27} el citomegalovirus causa daño endotelial de forma directa y entre los hongos *Candida* spp activa la cascada del complemento directamente sin la formación previa de inmunocomplejos.¹¹

Clasificación

La primera clasificación de las vasculitis fue propuesta por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1990. En ésta se agrupaba a las

vasculitis según el diámetro del vaso afectado y la vasculitis por IgA, vasculitis por crioglobulinemia y vasculitis inducida por fármacos se incluyeron como vasculitis de pequeños vasos, más tarde se aceptaría que en éstas puede haber hallazgos histopatológicos que pudieron interpretarse como vasculitis leucocitoclástica.

También en ese mismo año el ACR publicó los criterios de clasificación propios de la vasculitis leucocitoclástica, contando con sensibilidad de 71% y especificidad de 83% si había tres o más de los cinco criterios: ser mayor de 16 años, exposición previa a medicamento, púrpura palpable, exantema maculopapular y biopsia con leucocitos perivasculares.²⁸ Hoy se sabe, sin embargo, que la vasculitis leucocitoclástica puede manifestarse en niños menores de 16 años y la causa es variable no sólo inducida por fármacos, tampoco se limita en todos los casos a la piel, también puede ser un padecimiento sistémico en 20% de los casos.²⁹ El ACR fue la primera asociación que introdujo el término vasculitis por hipersensibilidad para referirse a lesiones de pequeños vasos con manifestaciones cutáneas.¹¹ De todas las clasificaciones de vasculitis la más usada ha sido la Clasificación de Chapel-Hill, Carolina del Norte, Estados Unidos, que se publicó en 1994 y actualizó en 2012 (**Cuadro 2**).³⁰

En 2005 la Liga Europea contra el Reumatismo y la Sociedad Europea Pediátrica de Reumatología clasificaron las vasculitis en pacientes pediátricos, su clasificación fue similar a la de los adultos agrupándolas en vasculitis que afectan grandes, medianos y pequeños vasos, otros y sin clasificar. En el grupo de pequeños vasos subdividieron las vasculitis en aquéllas con granulomas y sin granulomas; en este último subgrupo se encuentra la vasculitis leucocitoclástica.³¹

Carlson y su grupo propusieron en 2006 una clasificación de vasculitis según el diámetro del vaso, pero además añadieron la celularidad

Cuadro 2. Clasificación de vasculitis por Chapel-Hill, 2012

- Vasculitis de grandes vasos: arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes.
- Vasculitis de medianos vasos: poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki
- Vasculitis de pequeños vasos: vasculitis asociada con ANCA, poliangéitis microscópica, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Churg-Strauss, enfermedad inmunocomplejos contra membrana basal glomerular, vasculitis por crioglobulinemia, vasculitis por IgA, vasculitis anti-C1q
- Vasculitis de vasos variables: enfermedad de Behcet, síndrome de Cogan
- Vasculitis que afectan un solo órgano: angeítis leucocitoclástica cutánea, arteritis cutánea, vasculitis primaria del SNC, aortitis aislada, otras.
- Vasculitis asociada con enfermedad sistémica: vasculitis por lupus, vasculitis asociada con artritis reumatoide, vasculitis por sarcoidosis, otras.
- Vasculitis asociada con probable causa: vasculitis por crioglobulinemia asociada con virus de hepatitis C, vasculitis asociada con virus de hepatitis B, aortitis asociada con sífilis, vasculitis por inmunocomplejos asociada con fármacos, vasculitis por ANCA asociada con fármacos, vasculitis asociada con cáncer y otras

Editado de la clasificación original.

predominante. En esta clasificación la vasculitis leucocitoclástica forma parte de las vasculitis que afectan vasos de pequeño calibre y aparecen en la subclasificación de vasculitis neutrofílicas (mediadas por inmunocomplejos).³² Quizás fue hasta ese momento la clasificación que más se acercaba a la descripción de la vasculitis leucocitoclástica.

La subclasificación de la vasculitis leucocitoclástica, editada de Arora y colaboradores, 2014, se muestra en la **Figura 2**. La forma cutánea es la más frecuente, seguida por la vasculitis mediada por IgA, ambas predominantemente idiopáticas y la de menor frecuencia es la vasculitis-crioglobulina.⁹ La vasculitis leucocitoclástica incluye como subgrupos histopatológicos a la vasculitis cutánea de pequeños vasos, vasculitis por IgA, vasculitis urticaria, vasculitis crioglobulinemia y ANCA asociado con vasculitis.

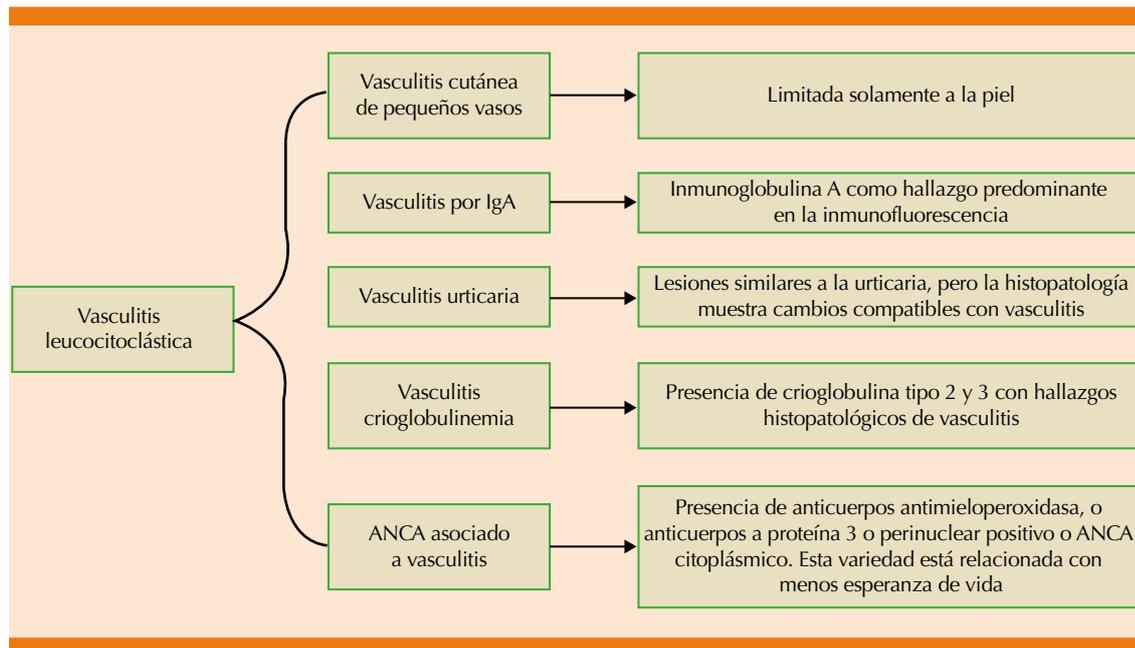


Figura 2. Clasificación de la vasculitis leucocitoclástica.

Mientras la clasificación de Chapel-Hill es más útil en la práctica clínica cotidiana, la de Arora y colaboradores permite obtener mayor acercamiento a la fisiopatología y a los hallazgos histopatológicos.

Algunos médicos no reconocen la vasculitis leucocitoclástica como una entidad clínica propia, sino como un diagnóstico histopatológico común a varias vasculitis de pequeños vasos. No resulta raro encontrar discordancias en los criterios diagnósticos ni acerca de cuáles hallazgos clínicos permiten distinguir con relativa certeza a la vasculitis leucocitoclástica de otras vasculitis de pequeños vasos. También se requiere investigar mucho más en la etiopatogenia de la enfermedad para definir subgrupos clínicos y de tratamiento.

Diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica

Es importante determinar los factores causales o procesos asociados y la existencia de enferme-

dad sistémica. La información del interrogatorio puede revelar un trastorno o una enfermedad preexistente, medicamentos tomados antes de la vasculitis, existencia de infección bacteriana o viral y síntomas sugerentes de afectación sistémica.³³ En la exploración física, el tipo de lesión cutánea y la extensión de la misma y sus signos de afectación sistémicas son de importancia en el pronóstico, porque sin tratar, algunas de estas condiciones pueden evolucionar y producir daño irreversible en diferentes órganos. La enfermedad limitada a la piel suele tener mejor pronóstico, pero la aparición de manifestaciones clínicas adicionales pudiera llevar al clínico a confusión y a la administración errónea de un tratamiento sistémico innecesario para el paciente.³⁴

Básicamente el diagnóstico de la vasculitis leucocitoclástica es clínico y es importante diferenciar la forma limitada o cutánea (que representa alrededor de 80% de las vasculitis leucocitoclásticas), de la forma sistémica o generalizada (que representa alrededor de 20%).³⁵

Las manifestaciones clínicas objetivas en la enfermedad limitada a piel pueden aparecer típicamente en la forma de púrpura palpable; sin embargo, otras manifestaciones de la vasculitis en la piel se identifican como máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y urticaria repetitiva o crónica.^{36,37} Las lesiones cutáneas pueden ser pruriginosas o incluso muy dolorosas, con sensación ardorosa o de picadura. Las lesiones aparecen más a menudo en las extremidades inferiores en pacientes ambulatorios o en la zona sacra en los que reposan permanentemente en cama, por los efectos de las fuerzas hidrostáticas en las vénulas poscapilares. Algunas lesiones se acompañan de edema y a menudo de hiperpigmentación en áreas de lesiones repetitivas o crónicas.¹

En la forma de manifestación sistémica puede cursar con múltiples manifestaciones inespecíficas entre las que se incluyen: astenia, adinamia, anorexia, malestar generalizado, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso,³⁸ edema periférico o inflamación periarticular, artralgias, mialgias, artritis con participación simétrica de las articulaciones grandes (caderas, rodillas, tobillos) que pueden ser evidentes (66% de los pacientes).^{39,40} En la manifestación sistémica son reconocibles por orden de frecuencia: artralgias, trastornos renales, gastrointestinales y neuropatía periférica.¹⁰

No existen datos de laboratorio específicos para diagnosticar vasculitis leucocitoclástica; sin embargo, pueden ser de mucha utilidad al momento de esclarecer diagnósticos diferenciales y establecer el manejo. Los estudios que suelen dar más información son: biometría hemática, examen sistemático de orina, determinación de crioglobulinas, electroforesis sérica de proteínas, inmunofluorescencia directa, prueba de antígeno de superficie de virus de hepatitis B, prueba de anticuerpos de hepatitis C,^{37,41} anticuerpos antiestreptocócicos, prueba de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, complemento

total y sus fracciones, concentraciones de IgA en sangre, prueba de anticuerpo anti-Ro (SS-A), pruebas de función renal. La existencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) concretamente del tipo anti-MPO o P-ANCA es un hallazgo importante.⁴² Debe tenerse en cuenta que los ANCA perinucleares también pueden estar presentes en otros síndromes vasculíticos y en enfermedades del tubo digestivo, como la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa).⁴³

La confirmación histológica sigue siendo el patrón diagnóstico de oro. La biopsia cutánea debe realizarse de una lesión temprana blanda y purpúrea (menos de 48 horas de evolución, punzón de 3-4 mm incisional/escisional > 6 mm), si ello es posible.^{33,44}

En términos histopatológicos, hay seis hallazgos que pueden observarse en la vasculitis leucocitoclástica que son: necrosis de tipo fibrinoide, daño endotelial, neutrófilos que invaden la pared vascular,⁴⁵ fragmentos nucleares de neutrófilos (leucocitoclasia) en vénulas poscapilares,⁴⁶ extravasación de eritrocitos¹ e infiltrado inflamatorio mononuclear y polimorfonuclear, predominan neutrófilos y eosinófilos en procesos agudos⁴⁷ porque hasta en 20% de los casos de vasculitis leucocitoclástica puede tomar un curso crónico y en cerca de 20% puede tratarse de una forma recurrente,²⁹ en estas dos últimas es característico el predominio del infiltrado celular mononuclear²³ con ausencia de inflamación granulomatosa.

Varios autores han tratado de correlacionar los cambios histopatológicos con el curso clínico y la causa de la vasculitis leucocitoclástica, sin identificar rasgos característicos únicos que orienten a una respuesta satisfactoria. Se ha sugerido que a mayor profundidad del infiltrado inflamatorio mayor posibilidad de que el padecimiento sea sistémico. De manera peculiar, en un



estudio efectuado por Loricera y colaboradores en 52 pacientes con vasculitis leucocitoclástica se encontró que de forma universal, sea cual sea la causa, o si la vasculitis leucocitoclástica era sistémica o exclusivamente cutánea, en todas las biopsias se encontraba que el grado de infiltrado inflamatorio y la afección vascular era similar en todos; sin embargo, en 12 de los pacientes que tenían vasculitis leucocitoclástica con infección bacteriana se observó que la existencia de neutrófilos era mayor que en aquéllos sin infección.⁴⁸ La mayor existencia de eosinófilos sugiere que la causa se debe a fármacos o vasculitis tipo urticaria.⁴⁵ También puede demostrarse la existencia de inmunoglobulinas y componentes del complemento en las lesiones cutáneas iniciales.^{49,50}

Básicamente los estudios de imagen se usan para evaluar la extensión, esclarecer diagnósticos diferenciales y evaluar las complicaciones (por ejemplo, pancreatitis, perforación gastrointestinal, daño renal, necrosis de los conductos biliares, hemorragia) sobre todo en la vasculitis leucocitoclástica sistémica.⁵¹ La radiografía anteroposterior de tórax es un estudio simple y rápido que suele usarse para descartar afectación vascular pulmonar o tumoraciones, la tomografía y la resonancia magnética pueden ser muy útiles al momento de evaluar los lechos vasculares, tumoraciones, afectación del tubo gastrointestinal (engrosamiento de la pared intestinal, líquido peritoneal libre), daño del parénquima pulmonar y cerebral.⁵²

La ecografía es la modalidad de estudios de imagen inicial más comúnmente utilizada para iniciar la investigación.⁵³ Se usa a menudo en la afectación digestiva para evaluar el grado de edema de la pared intestinal o la aparición poco frecuente de una invaginación vinculada con la hipertrofia de las placas de Peyer; con más frecuencia en pacientes pediátricos. En estos casos el enema baritado es una herramienta de mucha ayuda junto con la ecografía para

demostrar dicha invaginación que ocurre en la región ileo-ileal en aproximadamente 70% de los casos positivos de vasculitis leucocitoclástica, esto contrasta con la intususcepción clásica, que suele ocurrir en la unión ileocecal.⁵⁴ Debe considerarse el uso de estos métodos de imagen en todo paciente que experimente dolor abdominal agudo intenso aunado a las lesiones cutáneas acompañantes y sin evidencia de un factor físico o traumático desencadenante.⁵⁵

El abordaje diagnóstico de las vasculitis cutáneas implica todo un reto debido a la gran variabilidad de sus manifestaciones clínicas y causas, aunado a la falta de una clasificación universalmente aceptada y de criterios diagnósticos bien establecidos.²⁹ Sin embargo, no hay ninguna prueba diagnóstica selectiva. Puede haber moderada leucocitosis o eosinofilia, anemia poco importante secundaria a sangrado, VSG y plaquetas elevadas si hay inflamación, aumento de las cifras de amilasa en caso de pancreatitis y diátesis hemorrágica secundaria a déficit del factor VIII, hipergammaglobulinemia e incremento de las concentraciones séricas de complemento. En orina puede observarse hematuria y ocasionalmente proteinuria. Si hay cifras elevadas de urea y creatinina debe evaluarse la biopsia renal. Asimismo, la prueba de sangre en heces con frecuencia es positiva y las concentraciones de IgA en sangre pueden ser normales o elevadas.^{11,56}

El diagnóstico diferencial de una vasculitis leucocitoclástica es complejo, debido a que comparte características clínicas con varias afecciones que producen lesiones púrpura-cutáneo-mucosas, la existencia de manifestaciones sistémicas inespecíficas (en la forma sistémica) y en los estudios de laboratorio e imagen puede guardar similitud con enfermedades mediadas inmunológicamente y con aquéllas que no lo son.³⁰ Entre las principales enfermedades con las que debe hacerse diagnóstico diferencial de la vasculitis leucocitoclástica se encuentran todas las pertenecientes al grupo

de vasculitis de pequeño calibre o pequeños vasos mediadas por inmunocomplejos, sean o no ANCA positivas, por ejemplo: púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis urticarial, eritema *elevatum diutinum* y granuloma facial, vasculitis crioglobulinémica, vasculitis no leucocitoclástica, púrpura hipergammaglobulinémica y edema agudo hemorrágico del lactante.^{32,57-59}

La valoración diagnóstica debe realizarse siempre de manera dirigida y escalonada con base en los datos clínicos y de laboratorio en cada paciente. El diagnóstico final del tipo específico de una vasculitis cutánea se basa en la integración de los hallazgos de la historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio, histológicos y de imagen.⁶⁰

Tratamiento de la vasculitis leucocitoclástica

El tratamiento de las vasculitis leucocitoclásticas debe individualizarse según si es una afección local o sistémica y la gravedad del episodio de afectación cutánea. Sin embargo, hasta la fecha no existe suficiente evidencia científica en la bibliografía médica que respalde algún esquema de tratamiento 100% específico contra la vasculitis leucocitoclástica.^{61,62} Los objetivos del tratamiento son: inducir remisión de la enfermedad activa, aumentar la supervivencia, limitar la morbilidad relacionada con la enfermedad y mantener la remisión. El tratamiento de la vasculitis leucocitoclástica es multidisciplinario y complejo, en el que los pacientes deben ser manejados en unidades o centros que cuenten con médicos expertos en vasculitis y que puedan identificar todos los posibles factores y situaciones desencadenantes.^{63,64} El abordaje es el siguiente:

Medidas generales

- En caso de que exista un factor causal asociado, su eliminación o tratamiento puede aliviar o curar el proceso, por ejemplo,

en caso de ser un antígeno como el de *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus B19 o citomegalovirus, se emprenderá la administración de antimicrobianos contra los mismos.^{1,26}

- Restringir la administración de fármacos agresivos o de tratamiento antibiótico como amoxicilina, penicilina,⁶⁵ tetraciclina, sulfamidas, eritromicina.
- Un ensayo abierto en Italia estudió el efecto de una dieta de eliminación en cinco pacientes. Con la reintroducción de comidas y colorantes se identificó al agente dañino, con lo que fue posible el control sostenido de la enfermedad, aunque aún de valor limitado en la práctica clínica.⁶⁶
- El uso de compresas en zonas lesionadas, reposo, elevación de extremidades y un ambiente cálido pueden ser de gran ayuda.⁶⁷

En situaciones en que al parecer la enfermedad tiene un curso benigno, no está indicado tratamiento alguno, excepto medidas sintomáticas (AINEs, antihistamínicos). Si persiste la afectación cutánea y no hay datos de una enfermedad vinculada o vasculitis sistémica primaria, la decisión de iniciar tratamiento debe basarse en la relación riesgo-beneficio entre la magnitud de los síntomas y el riesgo del tratamiento. Garantizar nutrición, analgesia e hidratación adecuadas es de gran valor.^{68,69}

Algunos casos de vasculitis leucocitoclástica muestran alivio espontáneo, en tanto que otros tienen recidivas. En sujetos con vasculitis leucocitoclásticas persistentes se han probado diferentes regímenes terapéuticos con resultados variables.

Antihistamínicos

Se han sugerido con frecuencia como tratamiento de primera línea, con base en que la histamina



inyectada permite la deposición de inmunocomplejos en las paredes de los vasos con posible desarrollo de vasculitis leucocitoclástica. Se inicia con un fármaco antihistamínico no sedante de segunda generación, por ejemplo loratadina dos veces al día. En algunos casos es preferible un fármaco como la doxepina (Sinequan) porque puede tener efectos antihistamínicos H1 y H2.³³

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Se han prescrito clásicamente en el tratamiento de síndromes vasculíticos, porque son medicamentos eficaces para tratar de forma rápida el dolor leve a moderado.⁷⁰ Sin embargo, debe aclararse que los AINE no han sido particularmente eficaces en ningún síndrome vasculítico, su beneficio es plenamente sintomático debido a su acción en las prostaglandinas y leucotrienos, pero sobre todo por la inhibición de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado alivio sintomático con la administración de ibuprofeno, indometacina e inhibidores selectivos de la COX 2.⁷¹

Agentes hemorreológicos (pentoxifilina)

La administración de pentoxifilina 400 mg cada 8-12 horas puede ser útil en pacientes con vasculopatía oclusiva o fenómenos vasomotores muy pronunciados, como el livedo reticularis, este fármaco mejorará la circulación del área irrigada por los vasos afectados al actuar directamente en la membrana del eritrocito, modificando su elasticidad y forma y permitirle acceder a la pequeña circulación y a zonas vasculares afectadas que tuvieron disminución de su lumen.⁷²

Agentes antipalúdicos

Los fármacos antipalúdicos, como la hidroxiquina y cloroquina, se han prescrito en algunos pacientes con vasculitis leucocitoclástica persistente; aunque son eficaces para tratar

lesiones cutáneas asociadas con lupus eritematoso sistémico, no han mostrado el mismo margen de efectividad para tratar la vasculitis incluso en los pacientes sin lupus eritematoso sistémico.³³

Sulfonas

La diaminodifenilsulfona (dapsona) es el agente de elección para el tratamiento del síndrome cutáneo vasculítico del eritema elevatum diutinum.⁷³ En pacientes seleccionados ha sido efectiva en controlar las manifestaciones de la púrpura palpable a dosis de 100 a 200 mg/día. También se ha demostrado su efectividad en lesiones persistentes de vasculitis leucocitoclástica y para prevenir recidivas.³³ Se ha sugerido que puede haber un efecto sinérgico entre la pentoxifilina y la dapsona.⁷⁴

Colchicina

Se ha usado en ensayos abiertos en pacientes con vasculitis cutánea con púrpura palpable o lesiones urticariales. La colchicina inhibe la quimiotaxis de los leucocitos, bloquea la liberación de enzimas lisosomales, inhibe la síntesis de ADN y la proliferación celular, puede inhibir el efecto de las prostaglandinas. Los inmunocomplejos no son afectados por el fármaco.⁷⁵ Se ha recomendado una dosis de 0.6 mg administrada vía oral dos veces al día, los efectos se observarán generalmente en 7 a 14 días. Su administración también resulta muy benéfica para los pacientes con vasculitis y artralgias o artritis concomitantes. Los pacientes que reciben tratamiento con colchicina por largo tiempo deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos.⁷⁶

Glucocorticoides. Se prescriben muy a menudo para tratar las vasculitis leucocitoclásticas en las que existe afección sistémica que pudiera ocasionar daño orgánico. El tratamiento puede comenzar con prednisona, 0.5 a 1 mg/kg/día (40 a 60 mg/día, según la gravedad de la enferme-

dad) y en la medida de lo posible se disminuirá la dosis de manera directa por interrupción de la administración o por conversión a un régimen en días alternos para posteriormente hacer la interrupción definitiva, debido a sus múltiples efectos adversos.⁷⁷ Su administración sigue aún en controversia y continúa en investigación; sin embargo, se han desarrollado criterios absolutos de administración de corticoesteroides como: curso de la enfermedad rápidamente progresiva, afectación neurológica, afectación renal con pérdida de función, carditis o vasculitis coronaria, enfermedad pulmonar severa con cavitación e infiltración. Asimismo, entre los criterios relativos se encuentran: enfermedad cutánea crónica que no responde a otros fármacos, neuropatía periférica, enfermedad pulmonar crónica, pérdida de peso sostenida y fiebre.³³ Las dosis repartidas del corticoesteroide son más efectivas que una única dosis matinal; sin embargo, este esquema de dosis divididas tiene mayor potencial para originar toxicidad. La prednisona se continúa hasta que los signos y síntomas de la enfermedad se hayan controlado y entonces el fármaco se retira de manera lenta y escalonada, nunca de golpe por el alto riesgo de producir afección suprarrenal. Si se produce la reactivación de la enfermedad, la dosis original debe ser reinstituída, seguida de una retirada lenta.⁷⁸ Los pacientes con vasculitis y afección visceral (riñón, sistema nervioso central, aparato gastrointestinal) deben ser tratados con pulsos de esteroides como terapia de inducción a la remisión (metilprednisolona a dosis de 500 a 1000 mg/día, en 500 mL de solución glucosada 5%, administrado en dos o tres horas, durante uno a tres días consecutivos). Al término del pulso, debe continuarse la administración de esteroide oral a dosis de 0.5 a 0.8 mg/kg/día.^{77,79} Las infecciones y las fracturas por osteoporosis son dos de los principales efectos adversos que deben vigilarse en los pacientes con vasculitis que reciben corticoesteroides.⁸⁰

Los pacientes que no responden a glucocorticoides sistémicos, que experimentan efectos secundarios relacionados con los esteroides o en los que la enfermedad es tan severa y de duración prolongada pueden recibir otro tratamiento inmunosupresor. Los individuos con vasculitis crónica aislada y circunscrita a vénulas cutáneas rara vez mejoran con cualquier régimen terapéutico y suelen usarse citotóxicos o ahorradores de corticoides como último recurso, con un periodo de duración óptima que puede variar de 6 a 12 meses.¹ Los fármacos más prescritos de esta categoría son los agentes alquilantes del ADN (ciclofosfamida y clorambucil), antimetabolitos (azatioprina, el antagonista del folato metotrexato y la ciclosporina).³³

Ciclofosfamida

Es el fármaco de elección en pacientes con vasculitis sistémicas, pero nunca se prescribirá de primera elección en vasculitis leucocitoclástica no complicada por sus potenciales efectos adversos. En general, la ciclofosfamida es el fármaco más prescrito en estos casos; sin embargo, existe riesgo de procesos malignos en la vejiga y el sistema linfático, así como de causar infertilidad en ambos sexos y en los últimos años se tiene especial cuidado en no prolongar su administración por más de 12 meses.⁸¹ La ciclofosfamida se ha prescrito en una dosis diaria vía oral de 1 a 2 mg/kg/día o vía intravenosa y en pulsos a dosis de 15 mg/kg con intervalos de tres a cuatro semanas.⁸² Por vía oral se administra en la mañana con adecuada hidratación a lo largo del día para evitar la cistitis hemorrágica. Algunos autores recomiendan la combinación de corticoesteroide y ciclofosfamida para inducir rápidamente la remisión de la enfermedad.^{79,83} Debe vigilarse frecuentemente al paciente con recuentos sanguíneos para mantener cifras de leucocitos superiores a 3000/mL (> 1500 neutrófilos).⁷⁷ Este fármaco no debe administrarse durante el embarazo. Sus efectos benéficos más significativos son con frecuencia tardíos, comenzando a las cuatro a seis sema-



nas.^{84,85} Se ha concluido que la administración de ciclofosfamida en pulso, en comparación con ciclofosfamida oral, es menos tóxica e igualmente efectiva para inducir la remisión de vasculitis con daño renal.⁸⁶ Los principales efectos secundarios de este fármaco son pancitopenia, cistitis hemorrágica (40%), cáncer vesical (5%), mielodisplasia y toxicidad gonadal.^{85,87}

Clorambucilo

Es un fármaco con un mecanismo de acción presumiblemente similar al de la ciclofosfamida, pero se ha estudiado mucho menos. La ciclofosfamida y el clorambucilo se han vinculado con mayor riesgo de neoplasia, en particular, tumores malignos linforreticulares (ambos agentes), cáncer de piel (clorambucilo) y cáncer de vejiga (ciclofosfamida).³³

Azatioprina

Se ha publicado que es útil en pacientes con vasculitis leucocitoclástica resistente severa y en pacientes con vasculitis cutánea. La azatioprina es de utilidad en todas las vasculitis, a excepción de la producida por la enfermedad de Kawasaki y la arteritis de células gigantes. Se administra en una única dosis oral de 1 a 2 mg/kg. Los efectos tóxicos principales son fiebre inducida por el fármaco, pancreatitis, hepatitis y toxicidad medular.⁸⁸ El comienzo de su acción también es tardío, ocurre a las 4 a 6 semanas, puede prescribirse una terapia puente con corticoesteroides para iniciar la remisión de los síntomas. Los efectos tóxicos a largo plazo, como neoplasias, no fueron mayores en los pacientes que recibieron azatioprina que en los que tenían similares grados de enfermedad que no recibieron azatioprina.⁸⁹

Metotrexato

El metotrexato a dosis bajas y semanales (7.5 a 15 mg) se ha prescrito para tratar a pacientes con

formas sistémicas de vasculitis leucocitoclástica leves a moderadas resistentes a corticoesteroides y se ha alcanzando la remisión entre los primeros tres a seis meses del inicio de la vasculitis.⁹⁰ El metotrexato puede sustituir la administración de ciclofosfamida en pacientes con enfermedad leve a moderada porque permite lograr la remisión de la enfermedad (89.8 *versus* 93.5%, $p = 0.041$). La administración de metotrexato en sustitución de ciclofosfamida no es efectiva en pacientes con vasculitis asociada con ANCA, con enfermedad extensa o afección renal o pulmonar.⁹¹ La función renal debe evaluarse con cuidado antes de iniciar el tratamiento, porque la incapacidad de excretar el fármaco a dosis terapéuticas aumenta el índice de toxicidad severa. La vigilancia inicial de pacientes que reciben metotrexato debe incluir recuentos sanguíneos completos frecuentes y pruebas de función hepática. Los pacientes que reciben metotrexato a largo plazo necesitarán biopsias hepáticas periódicas para vigilar la posible fibrosis, cirrosis o ambas. En caso de intoxicación el ácido folínico puede ser de mucha utilidad para combatirla.³³

Micofenolato de mofetilo

Este fármaco tiene menos efectos adversos que la ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con vasculitis leucocitoclástica asociada con ANCA leve a moderada. Los hallazgos de un ensayo clínico no cegado, en el que se comparó la eficacia clínica de micofenolato de mofetilo ($n = 18$) vs ciclofosfamida IV ($n = 17$) para la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis sistémica asociada con ANCA y daño renal moderado, mostró que a los seis meses de seguimiento, el grupo que recibió micofenolato de mofetilo en comparación con el grupo que recibió ciclofosfamida, tuvo mayor reducción en la actividad de la enfermedad (0.2 ± 0.89 *versus* 2.6 ± 1.7 , $p < 0.05$), mayor tasa de remisión completa (77.8 *versus* 47.1%) y considerable mejoría de la función renal (44.4 vs 15.4%).⁹²

La administración de micofenolato de mofetilo representa una opción terapéutica muy considerable para los pacientes que son intolerantes o sufren los efectos adversos de la ciclofosfamida.⁹³

Ciclosporina

Es uno de los fármacos de los que se tiene más experiencia para disminuir el rechazo en pacientes trasplantados,⁹⁴ también se ha prescrito para tratar a pacientes con vasculitis leucocitoclástica. Se administra a dosis de 3 a 5 mg/kg/día. La nefrotoxicidad es un factor limitante y la vigilancia cuidadosa de la función renal y la presión sanguínea es necesaria.⁸⁷

Agentes biológicos

Éstos son fármacos modificadores de la respuesta inmunitaria, son de reciente prescripción en el tratamiento de la vasculitis leucocitoclástica sistémica resistente a tratamiento citotóxico o en relación con otros padecimientos autoinmunitarios.

Los agentes biológicos, especialmente los agentes anti-TNF- α y el rituximab se prescriben cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento contra la vasculitis en adultos y, aunque con menos frecuencia, también en niños, porque entre otras ventajas tienen la capacidad de reducir la administración de glucocorticoides. Entre los agentes que se han prescrito para tratar pacientes con vasculitis leucocitoclástica están rituximab, infliximab y adalimumab.⁷⁷

Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD-20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Se ha reportado en varias series de casos que es eficaz en pacientes con vasculitis leucocitoclástica generalizada y tan efectivo como la ciclofosfamida para inducir la remisión de la enfermedad asociada con anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos

(ANCA). Esto fue confirmado por dos ensayos controlados con distribución al azar, publicados en 2010.^{95,96} Se requieren evaluaciones de seguridad por mayores periodos de tiempo.⁹⁷ Recomendaciones recientemente publicadas basadas en una revisión de la bibliografía y el consenso de expertos señalan que el rituximab debe considerarse para el tratamiento de los niños con vasculitis sistémicas que no logran responder a la terapia de inducción convencional con glucocorticoides y ciclofosfamida, o para pacientes con enfermedad remitente o recidivante en la que existe preocupación especial por el riesgo de dosis acumulativas y toxicidad por glucocorticoides, ciclofosfamida o ambos.⁹⁸ En comparación con otros agentes biológicos, rituximab fue superior a infliximab en un ensayo prospectivo con distribución al azar de 17 pacientes con vasculitis complicadas resistentes.⁹⁹ En este estudio se evaluó la eficacia de cuatro infusiones de rituximab (375 mg/m² cada dos semanas) más dos pulsos de ciclofosfamida, en comparación con pulsos de ciclofosfamida durante tres a seis meses solamente y se concluyó que no existe diferencia significativa en alcanzar la remisión de la enfermedad a los 12 meses (76 vs 82%). La administración de rituximab más ciclofosfamida permite ahorrar pulsos de ciclofosfamida y puede considerarse en pacientes jóvenes para preservar la fertilidad.¹⁰⁰ La administración de rituximab (cuatro infusiones semanales de 375 mg/m²) junto con glucocorticoides representa una opción de tratamiento de inducción de remisión en caso de falla a la terapia estándar, contraindicación a la administración de ciclofosfamida o en pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad, como afección renal o hemorragia pulmonar.⁸⁶ La tasa de recaída con la administración de rituximab fue de 44.4% posterior a 13.5 meses en otro estudio.¹⁰¹

Infliximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado que se une con alta afinidad a la forma soluble y a la de transmembrana del



TNF- α , pero no a la linfotoxina alfa. Este agente biológico inhibe la actividad funcional del TNF- α . Su prescripción en vasculitis leucocitoclástica es controvertida. Algunos autores refieren que su aplicación puede ser benéfica en pacientes con vasculitis leucocitoclástica con artritis resistente a tratamiento citotóxico y recidivante, pero aún está en estudio. Un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico mostró que la administración de infliximab (5 mg/kg IV en las semanas 0, 2, 6 y 10) junto con tratamiento estándar es efectiva en inducir la remisión en pacientes con vasculitis sistémica asociada con ANCA (88%) y reduce significativamente la actividad de la enfermedad, permitiendo disminuir la dosis de corticoesteroide.¹⁰² Se requiere mayor número de estudios clínicos controlados para confirmar la eficacia y recomendar la administración de infliximab como inductor de la remisión en la enfermedad asociada con ANCA.¹⁰³ Resulta paradójico que se han reportado casos de pacientes con enfermedad de Crohn que han padecido vasculitis leucocitoclástica después de que se les aplicara el anticuerpo monoclonal infliximab.¹⁰⁴

Adalimumab. Es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado recombinante expresado en células de ovario de hámster chino, específico contra el factor de necrosis tumoral (TNF- α). Su administración en vasculitis leucocitoclástica aún está en estudio y también es causa de controversia por el riesgo de desencadenar paradójicamente una vasculitis leucocitoclástica por hipersensibilidad como en algunos casos de pacientes en tratamiento con infliximab.⁹⁶ Sin embargo, con adalimumab este riesgo disminuye considerablemente porque es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado y no induce tanta reactividad como infliximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino. Se han documentado algunos casos en los que se ha obtenido éxito en el tratamiento de algunas vasculitis cuando se combinó adalimumab con rituximab.¹⁰⁵

Inmunoglobulina humana

La administración de inmunoglobulina humana en las enfermedades dermatológicas concomitantes con trastornos inmunológicos se ha estudiado ampliamente en la bibliografía. A la luz de los nuevos conocimientos de la inmunopatogenia de muchas de estas enfermedades, es posible reconocer con más claridad los posibles mecanismos de la inmunomodulación con inmunoglobulina. La administración de inmunoglobulina humana está justificada cuando se pretenden uno o varios de los siguientes objetivos terapéuticos, muchos de ellos son válidos en la vasculitis leucocitoclástica: bloqueo de receptores Fc, bloqueo o neutralización de autoanticuerpos, bloqueo o neutralización de virus, disminución del número de reacciones cruzadas con receptores antigénicos de células B, bloqueo de superantígenos, regulación de la inducción de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ , estabilización de la membrana celular, enmascaramiento celular y de receptores distintos a los Fc, aumento de la velocidad de eliminación de autoanticuerpos o inmunocomplejos y supresión de la formación de anticuerpos, inhibición de la citotoxicidad mediada por complemento, disminución de la fagocitosis y de la activación policlonal de células T, regulación del número y funciones de linfocitos T citotóxicos, inhibición de la citotoxicidad mediada por anticuerpos, modulación de la diferenciación celular, la expansión clonal y la apoptosis, disminución de la activación policlonal de células T o B, disminución o bloqueo de moléculas de adhesión, disminución de depósito de autoanticuerpos, complemento e inmunocomplejos.¹⁰⁶

Este gran número de ventajas y un perfil de seguridad adecuado ofrecen un recurso terapéutico que resulta benéfico para el paciente con vasculitis leucocitoclástica con afectación sistémica multiorgánica severa y que ha sido resistente al

tratamiento con glucocorticoides, citotóxicos o ha mostrado falla a los fármacos modificadores de la respuesta biológica. Si se elige en el momento adecuado y en los esquemas de dosis sugeridos, puede proporcionar el rescate de una muerte casi inminente en algunos casos y la remisión en otros y, aunque en la mayoría de los casos no es la terapia de elección, cada caso merece un análisis particular y no deben emitirse recomendaciones absolutas para su prescripción.¹⁰⁶

Plasmaféresis

El recambio plasmático puede ser un complemento al tratamiento en las enfermedades severas con inmunorreactantes circulantes, como la vasculitis leucocitoclástica sistémica grave. La plasmaféresis es un procedimiento que permite la eliminación de macromoléculas nocivas y está indicada en algunos trastornos autoinmunitarios cuando está en peligro la vida o un órgano vital.

Las principales indicaciones de estos procedimientos en enfermedades autoinmunitarias fueron las asociadas con complicaciones neurológicas, seguidas de las hematológicas y reumatológicas.¹⁰⁷ En este último subgrupo representa una alternativa terapéutica salvadora de la vida, pero cuando el daño ocurre en el sistema nervioso central o el riñón, a pesar de la terapia, pueden sobrevenir secuelas permanentes. El recambio plasmático constituye una terapia coadyuvante para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad renal grave rápidamente progresiva y en sujetos con insuficiencia renal moderada a grave.^{79,108}

Es común que se requieran varios recambios y el procedimiento debe realizarse en un ambiente hospitalario. Este tratamiento puede proteger a los pacientes durante un brote severo de la enfermedad, aunque se requiere la medicación sistémica con corticoesteroides, inmunosupre-

sores o ambos, para el control a largo plazo de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La vasculitis leucocitoclástica es una enfermedad compleja, cuyo diagnóstico suele ser tardío debido a que comparte manifestaciones clínicas con muchas enfermedades y su evolución es muy variable. La biopsia es con frecuencia necesaria para establecer el diagnóstico de certeza. Existen muchas propuestas terapéuticas y la búsqueda del efecto inmunomodulador tiene un papel central en el tratamiento. Se necesitan estudios para definir subgrupos de tratamiento de acuerdo con criterios clínicos e histopatológicos.

REFERENCIAS

1. Langford CA, Fauci AS. The vasculitis syndromes. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL et al, editors. Harrison Principles of internal medicine. 19th ed. USA: McGraw-Hill; 2015:2179-2193.
2. Katz P. Vasculitis. In: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP et al. Samter's Immunologic Diseases. 6th ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:560-571.
3. Karatropak C, Arabaci E, Yildiz K et al. Gastroenterology Cases of Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis. Hindawi Publishing Corporation 2013;2013: 1-4.
4. Langford CA. Vasculitis. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2):S216-S225.
5. Condemi JJ, Dykewicz MS, Bielory L et al. Alergia e Inmunología MKSAP, segunda ed. Mexico: Inter Sistemas; 2003:209-217.
6. Liste S, Chamizo MG, Paz LE et al. Vasculitis leucocitoclástica. Revista Cubana de Medicina General Integral 2013;30(4):415-420.
7. Ting TV. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. Pediatr Clin N Am 2014;321-346.
8. Einhorn J, Levis JT. Dermatologic Diagnosis: Leukocytoclastic Vasculitis. Perm J 2015;19(3):77-78.
9. Arora A, Wetter DA, Gonzalez TM et al. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2014;1-10.
10. Bouiller K, Audia S, Devilliers H et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement. A retrospective study in 112 patients. Wolters Kluwer Health 2016;95(28):1-8.



11. Pulido A, Aviles JA, Suarez R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(3):179-191.
12. Wollina U, Schönlebe J. Segmental leukocytoclastic vasculitis in herpes zoster. *Int J Dermatol* 2012;51:1351-1352.
13. Lee HJ, Shin DH, Choi JS et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with influenza A virus infection. *J Korean Med Sci* 2012; 27:1601-1603.
14. Santa Maria Garcia MS, Morales C, Noguerado B, et al. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to amoxicillin hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:446-447.
15. Moawad S, Bursztejn AC, Schmutz JL et al. Vasculite Leucocytoclasique annulaire: une forme particulière de vasculite des petits vaisseaux? *Ann Dermatol Vénérolog* 2016;143:364-368.
16. Singh D, Durkan AM. Pediatric vasculitis. *Indian J Pediatr* 2016;83(2):156-162.
17. Chastain MA, Russo GG, Boh EE et al. Propylthiouracil hypersensitivity: Report of two patients with vasculitis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5):757-764.
18. Garcia MC, Hierro S, Achell L et al. Vasculitis leucocitoclástica posvacunación contra influenza: Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *Dermatología Rev Mex* 2010;54 (2):80-83.
19. Hessert MJ, Devlin J. Ink Sick: Tattoo ink hypersensitivity vasculitis. *Am J Emerg Med* 2011;29;1237.e3-1237.e4.
20. Purai N, Jain T, Bhanot R et al. Levamisole-Induce leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: An extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pract* 2012;7(19):1-10.
21. Espitia O, Dréno B, Cassagnau E et al. Exercise-induced vasculitis: A review with illustrated cases. *Am J Clin Dermatol* 2016;1-8.
22. Ugarte ML, Tejada O. Vasculitis leucocitoclástica a propósito de 3 casos. *Revista Informacion e Investigacion Médica Universidad del Valle* 2012;7(18):72-86.
23. Cordova VH, Vega CA, Masse S et al. Vasculitis leucocitoclástica y procesos linfoproliferativos: micosis fungoide. *Med Int Mex* 2012;28(3):293-297.
24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Diseases of the immune system. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins basic pathology*. 9th ed. Philadelphia USA: Elsevier; 2013:109-120.
25. Wollenhaupt J, Reich K. Hautmanifestationen der verschiedenen Vasculitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2013;72:436-444.
26. Teng GG, Chatham WW. Vasculitis related to viral and other microbial agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:226-243.
27. Monach Paul, Merkel P, American College of Rheumatology, 2015, [consultado 17 Diciembre 2017] Disponible en: <http://www.rheumatology.org/!-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Vasculitis>
28. Pollack S. Hypersensitivity angitis. In: Schoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. New Jersey, USA: Humana Press; 2008:141-145.
29. Meza CM, Dehesa E, Ruelas AG et al. Vasculitis leucocitoclástica: Un reto diagnóstico para el médico internista. *Med Int Mex* 2015;31:113-118.
30. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *J Am Coll Rheumatol* 2013;65(1):1-11.
31. Khanna G, Sargar K, Baszis KW. Pediatric vasculitis: Recognizing multisystemic manifestations at body imaging. *RadioGraphics* 2015;35:849-865
32. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006;24:414-429.
33. Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS. Tratamientos en reumatología: Enfoque vasculitis. En: Weisman MH, Weimblat ME, Louie JS. 2ª ed. Madrid, España: Marbán; 2003:182-184.
34. Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E. Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:245-52.
35. Stacy PA, Feels E, Langford CA et al. Cutaneous vasculitis: Relationship to systemic disease and therapy. *Curr Prob Dermatol Med Clin* 1993;2(10):45-80.
36. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006;28:486-506.
37. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1998;134:309-15.
38. Chen O, Zhu XB, Ren P, et al. Henoch Schonlein purpura in children: clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci* 2013;13(1):94-9.
39. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, et al. Henoch-Schonlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine* 2001;80(5):279-90.
40. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008; 27(9):1087-92.
41. Jorizzo JL. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993;100:1065-1105.
42. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005;27(6):504-28.
43. Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 2005;38:93-103.
44. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(2):71-92.

45. Demirkesen C. Approach to cutaneous vasculitides with special emphasis on small vessel vasculitis: histopathology and direct immunofluorescence. *Wolters Kluwer Health* 2017;29:39-44.
46. Flores LP. Vasculitis. En: Martínez P. *Introducción a la Reumatología [Introduction to Rheumatology]*. 3ra ed. México DF: Fondo Editorial CMR; 2003:319-331.
47. Sergent JS. Vasculitis. In: Panush RS. *Principles of rheumatic diseases*. 1st ed. New York, USA: John Wiley & Sons; 1990:331-362.
48. Loricera J, González C, Blanco R et al. Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: a study of 52 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S93-S97.
49. Mitchell RN. Blood Vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins basic pathology*. 9th ed. Philadelphia USA: Elsevier; 2013:327-363.
50. Bahrami S, Malone JC, Webb KG et al. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 2006;142:155-61.
51. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90(9):916-20.
52. Soliman M, Laxer R, Manson D et al. Imaging of systemic vasculitis in childhood. *Pediatr Radiol* 2015;45:1110-1125.
53. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, et al EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-94.
54. Saulsbury FT Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:35-40.
55. De Vega T, Blanco S, Lopez C, et al. Clarithromycin induced leukocytoclastic vasculitis (letter). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12(7):5.
56. Wagh S, Karmarker D, Rajput C. Ciprofloxacin induced hypersensitivity vasculitis syndrome (letter). *Indian J Pediatr* 1993;60(4):610-611.
57. Herranz S, Durán M, Trallero R, et al. Scurvy: an unusual cause of purpura, ecchymosis and arthralgias. *Rev Clin Esp* 2007; 207:481.
58. Kluger N, Francés C. Cutaneous vasculitis and their differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:124-38.
59. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* 2007;29:44-55.
60. Francés C, Kluger N, Doutre M-S. Vasculitis cutáneas y cutaneosistémicas. *Dermatología* 2011;45:1-20.
61. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:365.1.
62. Warrinton KJ, Matteson EL. A primer on vasculitis. *Minn Med* 2013;96:36-39.
63. De Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S110-116.
64. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1641-1652.
65. Blanca M, Romano A, Torres MJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-193.
66. Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, et al. Elimination diet in the treatment of select patients with hypersensitivity vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:131-135.
67. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez Valverde V, et al. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine* 1998;77:403-418.
68. Barnadas MA, Perez E, Gich I, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2004;43(1):19-26.
69. Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, et al. *Nelson Tratado de pediatría*. 19ª ed. Barcelona España. Elsevier. 2011;909
70. Szer IS. Gastrointestinal and renal involvement in vasculitis: management strategies in Henoch-Schonlein purpura. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):312-7.
71. Millins JL, Randle HW, Scolley GO et al. The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin. *J Am Acad Dermatol* 1980;31:349-355.
72. Wahba-Yahav AV: Chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with polycythemia vera: Effective control with pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:1006-1007.
73. Katz SI, Gallin, JI, Hertz KC et al. Erythema elevatum diutinum: Skin and systemic manifestations, immunologic study, and successful treatment with dapsone. *Medicine* 1977;56:443-455.
74. Nürnberg W, Grabbe J, Gzarnetzki BM: Synergistic effects of pentoxifylline and dapsone in leukocytoclastic vasculitis. *Lancet* 1994;343:491.
75. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1991;127:515-522.
76. Sais G, Vidaller A, Jucglá A et al. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995;131:1399-1402.
77. Bano-cho M, Nawata H, Takayanag R, Takaoka K, Fukunaga R, et al. Guideline for management of vasculitis syndrome, *Circulation J* 2011;75:474-503.
78. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-7.



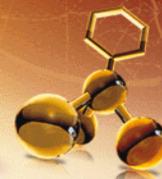
79. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
80. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P et al. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-675.
81. Fauci AS, Katz P, Haynes BF et al. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979;301:235-238.
82. Lapraik C, Watts R, Bacon P et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1615-1616.
83. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463-469.
84. Fauci AS, Braunwald EB, Kasper DL et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 18th ed. McGraw-Hill: New York; 2011;2786-2798.
85. Hakim A, Clunie G, Haq I. *Manual Oxford de Reumatología: Vasculitis primarias*. 2^a ed. Madrid, España: Grupo Aula médica SL; 2008;442-475.
86. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol* 2010;24:11-12.
87. Dandan RH, Brunton LL. *Goodman y Gilman Manual de farmacología y terapéutica: Inmunosupresores, Tolerógenos e Inmunoestimulantes*. 2^a ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill Interamericana editores; 2015:650-667.
88. Callen JP, Spencer LV, Burrus JB, et al. Azathioprine: An effective, corticosteroid sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1991;127:515-522.
89. Heurkens AHM, Westedt ML, Breedvel FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991;151:22249-2254.
90. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, et al. Low-dose weekly methotrexate for unusual vascular reactions: Cutaneous polyarteritis nodosa and Bectet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:973-978.
91. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-2469.
92. Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1307-1312.
93. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66:798-802.
94. Romero Vázquez, et al. *Revista Alergia México* 2016;63(3):278-282
95. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-76.
96. Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:3-10.
97. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3151-3159.
98. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:634-643.
99. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-232.
100. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220.
101. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327-333.
102. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNFalpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002;41:1126-1132.
103. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.
104. McIlwain L, Carter JD, Bin-Sagheer S, et al. Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(5):411-413.
105. Díaz-Orta MA, Rojas-Serrano J. Biologic therapies in the systemic vasculitides. *Reumatol Clin* 2011;7:33-36.
106. Rodríguez Orozco AR. Mecanismos de acción de la inmunoglobulina humana en las enfermedades dermatológicas pediátricas. *Rev. Cubana Pediatr* 2007;79(4):510-534.
107. Gómez Ortiz ME, Pinto Peñaranda LF, Muñoz-Grajales C et al. Plasmaféresis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos. *Rev Colomb Reumatol* 2014;21(3):139-145.
108. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:206-213.



EN PROCESOS DOLOROSOS DE DIVERSA ETIOLOGÍA

Stadium

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

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

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

Estudios comparativos muestran superioridad de



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.

Solución Inyectable: Reg. No.: 551M2004 SSA IV Tabletas: Reg. No.: 506M2002 SSA IV

RÁPIDO
inicio de acción



Una tableta de 25 mg
cada 8 hrs.

EXCELENCIA ANALGÉSICA ○ SÓLO EL ENANTIÓMERO PURO 100% ACTIVO



Enfermedad de Poncet: manifestación inusual de tuberculosis

Poncet's disease: unusual manifestation of tuberculosis.

Laura Elena Godínez-Baca,¹ Gustavo Esteban Lugo-Zamudio²

Resumen

La enfermedad de Poncet es una poliartritis aseptica reactiva poco frecuente que ocurre durante cualquier etapa de una infección activa pulmonar o extrapulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*. Existen apenas 200 casos descritos en la bibliografía y hasta el momento permanece como diagnóstico de exclusión sin patogenia bien definida. Suele responder rápida y satisfactoriamente al tratamiento antituberculoso sin dejar secuelas. Este artículo revisa la epidemiología, patogenia, manifestación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad de Poncet.

PALABRAS CLAVE: Reumatismo tuberculoso; enfermedad de Poncet; artritis reactiva.

Abstract

Poncet's disease is a rarely reported aseptic reactive polyarthritis associated to active pulmonary or extrapulmonary infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. There are no more than 200 cases reported in the literature and still remains as a diagnosis of exclusion with unknown pathogenesis. It quickly and remarkably resolves with antituberculous drugs, has usually a good prognosis and does not turn into chronic arthritis. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment options and prognosis of Poncet's disease.

KEYWORDS: Tuberculous rheumatism; Poncet's disease; Reactive arthritis.

¹ Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. Médico residente de Reumatología.

² Director médico y profesor titular del Curso de Posgrado en Reumatología. Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 2 de julio 2018

Aceptado: 26 de septiembre 2018

Correspondencia

Laura Elena Godínez Baca
laura.godinez@live.com

Este artículo debe citarse como

Godínez-Baca LE, Lugo-Zamudio GE. Enfermedad de Poncet: manifestación inusual de tuberculosis. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):268-272. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2355>



ANTECEDENTES

La tuberculosis, a pesar de ser una enfermedad infecciosa prevenible y curable, sigue siendo un problema de salud pública en todo el mundo. Debido a factores predisponentes, como la diabetes, desnutrición, alcoholismo, adicciones y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), vinculados con la explosión demográfica, pobreza y movimientos migratorios, la Organización Mundial de la Salud la ha declarado como enfermedad reemergente. Según datos del CENAPRECE 2018 (Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades) se estima que un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* y entre 5 y 10% de ellos padecerá la enfermedad en algún momento de su vida, con mortalidad de, incluso, 50% en cinco años si no se recibe el tratamiento adecuado.¹

En América, México ocupa el cuarto lugar por número de casos de tuberculosis después de Brasil, Perú y Haití, registrando más de 19 mil casos de tuberculosis y cerca de 2000 muertes por esta causa. La localización pulmonar abarca más de 80% de los casos, afecta mayormente a la población entre 15 y 49 años de edad; sin embargo, las formas de tuberculosis extrapulmonar también son frecuentes: ganglionar, peritoneal, gastrointestinal, pleural, genitourinaria, miliar, meníngea y músculo-esquelética, entre otras.¹

Definición y epidemiología

La enfermedad de Poncet la describió en 1897 el médico francés Antonin Poncet^{2,3} y se define como poliartritis reactiva aséptica asociada con infección por tuberculosis, sin otra causa de artritis identificada.⁴

Las formas de tuberculosis extrapulmonar más frecuentes son la meníngea, ganglionar, pleural y genitourinaria, mientras que la forma

músculo-esquelética ocurre sólo en 1 a 3% de los pacientes con infección por *M. tuberculosis*, de los que 50% tendrá infección pulmonar.^{2,4,5} Las manifestaciones músculo-esqueléticas de la tuberculosis pueden darse como monoartritis séptica, tenosinovitis, bursitis, osteomielitis, abscesos de tejidos blandos o artritis reactiva (enfermedad de Poncet).⁴ En el caso de esta última, se han descrito no más de 200 casos en la bibliografía,⁶ con predominio en pacientes jóvenes y discretamente más frecuente en el sexo femenino⁷ con mayor número de casos publicados en la India (70 casos), Brasil (26 casos) y México (20 casos).⁸

Causas

La causa de la enfermedad de Poncet permanece desconocida. Se ha postulado que exista predisposición genética que vincula los haplotipos HLA-DR3, HLA-DR4,^{6,9} HLA-B27, HLA DQB1*0301¹⁰ y se trata de una reacción inmunológica de hipersensibilidad por activación de las células T CD4 y CD8 ante antígenos de la micobacteria.^{2,3,7} Las vías inmunológicas que se han propuesto son: el depósito de inmunocomplejos que desencadenan la respuesta inflamatoria, la producción de superantígenos artrítogénicos por la micobacteria, la migración y depósito de antígeno dentro de la articulación y, por último, el mimetismo molecular entre la micobacteria y las proteínas del cartílago y proteoglicanos de la matriz extracelular, en especial el colágeno tipo II.^{5,8,10,11}

Cuadro clínico

Típicamente, los pacientes muestran poliartritis seronegativa simétrica, migratoria, no erosiva, con o sin síntomas axiales, vinculados en ocasiones con entesopatía. Las articulaciones más afectadas suelen ser los tobillos (63%), las rodillas (58%), los carpos (29%) y los codos (23%).^{4,6} Sin embargo, también puede manifestarse como

oligoartritis y monoartritis en 40 y 24% de los casos, respectivamente.⁶ Abdulaziz y su grupo reportaron en 2012 la existencia de sinovitis también en articulaciones pequeñas de las manos, en una cohorte de siete pacientes en Arabia Saudita, las articulaciones metacarpofalángicas fueron las más afectadas.⁵ Asimismo, Lugo-Zamudio y su grupo¹⁰ también reportaron en 2010 las características clínicas más frecuentes en una cohorte de 20 pacientes mestizos mexicanos con enfermedad de Poncet con foco tuberculoso genitourinario, las artritis y artralgias fueron lo más frecuente (100% de los pacientes), seguidas de rigidez matutina (60%), mialgias (30%), cervicalgia (25%) y nódulos subcutáneos (3.1%).¹⁰ En cuanto a las articulaciones más afectadas, reportó proporciones similares a lo encontrado en otras cohortes de pacientes con enfermedad de Poncet (**Figura 1**).¹⁰ En algunos pacientes puede haber fiebre, adenopatías, diaforesis, pérdida de peso, rigidez matutina^{3,4,6,8,11} y eritema nodoso, lo que anteriormente se consideraba típico de la enfermedad de Poncet; sin embargo, únicamente ocurre en 6% de estos pacientes.^{7,9,12}

A diferencia de la artritis reactiva, en la que el inicio de los síntomas ocurre semanas antes

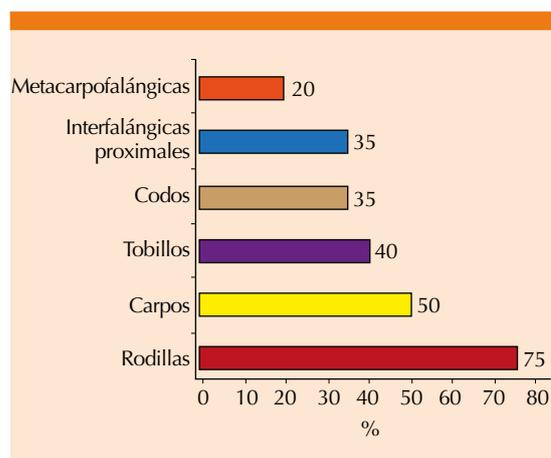


Figura 1. Porcentaje de articulaciones más afectadas en pacientes mexicanos con enfermedad de Poncet.

de la artritis y frecuentemente se asocia con sacroileítis, la enfermedad de Poncet rara vez se vincula con dolor sacroiliaco (sólo dos casos reportados)¹² y los síntomas ocurren meses antes de la artritis. Del mismo modo, mientras que en la artritis reactiva el alivio de la flogosis y dolor ocurren de manera tardía al inicio del tratamiento, en la enfermedad de Poncet el alivio se ha descrito incluso días después del inicio de los fármacos. Por último, cabe destacar que, en algunos casos, la artritis reactiva puede evolucionar a la cronicidad porque los cambios inflamatorios persistentes previos al diagnóstico y tratamiento tienen el potencial de provocar secuelas en la superficie articular, pero esto no se ha reportado en la enfermedad de Poncet.^{4,6,13}

Diagnóstico

La enfermedad de Poncet permanece como diagnóstico de exclusión, una vez que se han descartado otras causas de poliartrosis por serología, cultivos y clínica. En el abordaje, la citometría hemática, pruebas de función hepática, renal y uroanálisis suelen encontrarse en parámetros normales, mientras que los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, comúnmente están elevados.^{12,13} Por lo general, el factor reumatoide y anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (anti-CCP) han resultado negativos en los casos reportados;^{2,3,6,9,11,12} sin embargo, ambos marcadores ya no se consideran marcadores exclusivos de la artritis reumatoide pues se han detectado elevados en casos de crioglobulinemia, endocarditis, tuberculosis;¹⁴ cirrosis biliar primaria y algunos tipos de cáncer. Particularmente, en la infección por tuberculosis, 8-60% de los casos se relacionan con factor reumatoide positivo y 7 a 39% son positivos para anti-CCP.³ Por lo anterior, de encontrarse detectables a título alto, es mandatorio hacer el diagnóstico diferencial.



Es una generalidad que los cultivos y tinciones del líquido y tejido sinovial resulten negativos, sin evidencia de infección por la micobacteria dentro de las articulaciones afectadas^{3,5,8,12} con conteos leucocitarios menores a 10 mil leucocitos/mm³, con predominio linfocitario y sin cristales.^{3,9,12} Asimismo, la infección activa por tuberculosis sí debe demostrarse por prueba de tuberculina (PPD) o Matoux, cultivos bacteriológicos (por ejemplo Lowenstein-Jensen), amplificación de ácidos nucleicos, baciloscopias (para tinción de Ziehl-Neelsen), cuantificación de interferón gamma (prueba T-SPOT o QuantiFERON) [o todas] o, bien, por análisis histopatológico de tejidos donde pueden observarse granulomas, células gigantes multinucleadas, necrosis caseosa o directamente el bacilo.⁶ Además, la rápida mejoría durante las primeras semanas que se observa en los pacientes posterior al inicio del tratamiento antituberculoso también apoya El diagnóstico.^{4,9}

Hace poco Rueda-Juan y colaboradores describieron criterios diagnósticos para la enfermedad de Poncet en 2013, que incluyen: 1) evidencia de tuberculosis activa extraarticular; 2) daño de más de una articulación que incluya rodillas y tobillos; 3) que no exista daño axial, vertebral o sacroiliaco; 4) resultados de laboratorio inespecíficos; 5) remisión completa después de la terapia antituberculosa; 6) sin artritis crónica; 7) se han excluido otras causas y enfermedades reumatológicas.^{6,8}

El diagnóstico diferencial debe hacerse con artritis reumatoide, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, fiebre reumática, histoplasmosis, coccidioidomicosis, artritis séptica, síndrome de Löfgren y administración de fármacos como sulfas, penicilina y anticonceptivos orales.¹²

Tratamiento

En todos los casos descritos, la administración del esquema acortado supervisado que consiste en: dos meses de 300 mg/día de isoniacida, 600 mg/día de rifampicina, 1.5 g/día de pirazinamida y 1.2 mg/día de etambutol, seguido de 4-6 meses (45 dosis) de 800 mg de isoniacida tres veces por semana + 600 mg de rifampicina tres veces por semana fue exitoso, con alivio de los síntomas en un periodo variable que fue desde cinco días^{4,5,12,14} hasta cuatro semanas.^{2,3,9,10}

Pronóstico

La enfermedad de Poncet tiene pronóstico favorable, sin haber hasta el momento casos reportados de artritis crónica, a diferencia de la monoartritis por tuberculosis que sí puede complicarse con artropatía erosiva, osteomielitis y formación de fístula cutánea.^{3,4,6,12}

CONCLUSIONES

La enfermedad de Poncet es una enfermedad poco frecuente que debe considerarse en casos de poliartritis aséptica una vez que se han descartado otras causas de poliartritis, porque el tratamiento oportuno confiere excelente respuesta y pronóstico para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. (2018). Programa de Acción específico: Prevención y control de la tuberculosis 2013-2018. Programa sectorial de salud. Junio 2018, de Secretaría de salud. Sitio web: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PrevenccionControlTuberculosis2013_2018.pdf
2. Gupta KB, Prakash P. Recurrent Poncet's disease- a rare presentation. *Ind J Tub* 2001;48:31-33.
3. Ariza-Prota M, Pando-Sandoval A, García-Clemente M et al. Poncet's disease mimicking rheumatoid arthritis in a

- patient with suspected Crohn's disease. *Clin Case Rep* 2016;4(1):72-75.
4. Silva I, Mateus M, Branco J. Poncet's disease: a symmetric seronegative polyarthritis with enthesopathy refractory to therapy. *Acta Reumatol Port* 2013;38(3):192-5.
 5. Abdulaziz S, Almoallim H, Ibrahim A. et al. Poncet's disease (reactive arthritis associated with tuberculosis): retrospective case series and review of literature. *Clin Rheumatol* 2012;31:1521-1528.
 6. Es-Souiri J, Mounir A, Kona I, et al. Poncet's disease: A challenging cause of polyarthritis in a Moroccan patient. *Egyptian Rheumatologist* 2017;39(3):183-85.
 7. Erkol-Inal E, Keskin D, Bodur H. A case of Poncet's disease: tuberculous rheumatism. *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61:77-9.
 8. Lugo-Zamudio GE, Barbosa-Cobos RE, González-Ramírez LV, et al. Reumatismo tuberculoso. Enfermedad de Poncet. Reporte de caso. *Cir Cir* 2014;84(2):169-172.
 9. Chakraborty P, Ray S, Selvan C, et al. Poncet's disease: an unusual presentation of tuberculosis in a diabetic lady. *World J Clin Cases* 2015;3(4):385-388.
 10. Lugo-Zamudio GE, Yamamoto-Furusho JK, Delgado-Ochoa D, et al. Human leukocyte antigen typing in tuberculous rheumatism: Poncet's disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(7):916-920.
 11. Dall L, Long L, Stanford J. Poncet's disease: tuberculous rheumatism. *Rev Infect Dis* 1989;11(1):105-107.
 12. Kroot EJA, Hazes JMW, Colin EM, et al. Poncet's disease: reactive arthritis accompanying tuberculosis. Two case reports and a review of the literature. *Rheumatology* 2007;46:484-489.
 13. Dheda K. Tuberculosis and Poncet's disease: the many faces of an old enemy. *Lancet* 2016;387(10018):618.
 14. Adhi F, Hasan R, Adhi M, et al. Poncet's disease: two case reports. *J Med Case Rep* 2017;11:93.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

Cortax®

Celecoxib

SIN INFLAMACIÓN
SIN COMPLICACIÓN

Potente

Acción antiinflamatoria y alta eficacia analgésica¹⁻²

Eficaz

En el alivio de los signos y síntomas de OA, AR, EA* y dolor agudo²⁻⁴

Seguro

Mejor tolerabilidad y menores efectos GI** y renales al no interferir con los procesos fisiológicos de la COX-1⁵⁻⁹

Sin necesidad de gastroprotección^{7,10}

Posología³

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

**GI: Gastrointestinal

Material de apoyo para el profesional de la salud.

Aviso de publicidad No. 183300202C2382

Referencias: 1. Guzmán, A., Díaz, E., Trejo, B. E., & López-Muñoz, F. J. (2004). Synthesis of potential anti-inflammatory compounds, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). Revista de la Sociedad Química de México, 48(4), 230-234. 2. Gong, L., Thorn, C. F., Bertagnoli, M. M., Grosser, T., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetics and genomics, 22(4), 310-318. 3. Información para Prescribir Amplia Cortax®, 4. Irazoque Palazuelos, F. (2001). Celecoxib en el tratamiento de inflamación y dolor en reumatología. Revista Médica del Hospital General de México, 64(S1), 16-19. 5. Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., & Burr, A. M. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. Jama, 284(10), 1247-1255. 6. Hegazy, R., Alashhab, M., & Amin, M. (2011). Cardiorenal effects of newer NSAIDs (Celecoxib) versus classic NSAIDs (ibuprofen) in patients with arthritis. Journal of toxicology, 2011, 1-8. 7. Arias, M. O., & Morral, R. M. (2002). ¿Están indicados los COX-2 en pacientes de riesgo? Atención primaria, 29(4), 230-232. 8. Salido, M., Abásolo, L., & Bañares, A. (2001). Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Inf Ter Sist Nac Salud, 25, 46-52. 9. Kukkar, S. K., & Jain, N. K. (2005). Coxibs: The new super aspirins or unsafe pain killers?. Indian journal of pharmacology, 37(2), 86. 10. Ficha Informativa Celebrex®, (2000). Unidad de Farmacología Clínica - Hospital General Universitario de Alicante.





Los dioses mitológicos de la medicina

The mythological gods of medicine.

Guillermo Murillo-Godínez

“El quebrantamiento de tabúes e interdicciones mágicas, la desobediencia a los mandatos de las divinidades, el olvido de los deberes religiosos, el ayuno interrumpido de las relaciones sexuales realizadas en días prohibidos son motivo de la ira de las deidades numerosas y causa de los padecimientos que sufren quienes violan el orden establecido”

Gonzalo Aguirre Beltrán, *Medicina y Magia*, 1973 (citado en la referencia 39)

Resumen

El hombre, al menos desde que hay registros de la historia de la humanidad, ha asignado rasgos de divinidad a fenómenos naturales, pero también a fenómenos humanos, acorde con la cosmovisión de cada tiempo y lugar. Además de formar parte de la historia, en algunos casos han sido determinantes para la construcción de una historia e identidad nacional, regional o gremial, tal fenómeno persiste hasta nuestros días. A continuación se presenta una compilación de datos de las diferentes mitologías en la medicina mundial.

PALABRAS CLAVE: Humanos; Medicina; mitología.

Abstract

Humans, at least since there are records of the history of humanity, have assigned features of divinity to natural phenomena but also to human phenomena, according to the worldview of each time and place. In addition to being part of history, in some cases they have been decisive for the construction of a national, regional or union history and identity, such a phenomenon persists to this day. Below is a compilation of data from the different mythologies in world medicine.

KEYWORDS: Humans; Medicine; Mythology.

Medicina Interna. Práctica privada,
Querétaro, Qro., México.

Recibido: 6 de junio 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Guillermo Murillo Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Los dioses mitológicos de la medicina. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):273-283.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2304>

ANTECEDENTES

Desde los inicios de la humanidad, ésta ha recurrido a la divinidad de diversas formas; una de ellas es la creación de seres mitológicos especializados en cada menester. La medicina ha tenido diversos dioses y algunas mitologías tienen varios de ellos para tal ciencia; siendo de interés cultural su conocimiento.

Mitología fenicia

Esmún^a (o Esmuno o Eshmún)^{1,2} fue el dios patrono de la antigua ciudad fenicia de Sidón, en el actual Líbano; fue el octavo hijo de un dios denominado Sydyk (o Sydek o Sedek).

Mitología celta

Borvo (o Bormo, Bormanus, Boramus o Borvoni; otro nombre de Apolo),¹ divinidad gala; el nombre proviene de *berw* "caliente, ardiente, hirviente" y *von* "fuente"; el nombre ha perdurado en la toponimia: La Bourboule, Bourbonne-les-Bains, Bourbon-l'Archambault, Bourbon-Lancy³ y Barbotan-les-Thermes, en Francia; así como Burtscheid y Worms en Alemania.

Mitología hindú

Los acvinos, Nasatya y Dasdra.¹ Hijos del dios del sol Suria; son dioses védicos que en el hinduismo tardío se convirtieron en médicos de los dioses y los devas de la medicina áyurveda.

Rudra, de cabellos rojos, hábil arquero; manifestación inferior de Siva.^{1,2} El nombre se traduce como "el rugidor".

Abhidja, hijo de Surga, ejercía la profesión junto con su hermano mellizo. Existe cierta analogía entre ellos y los dióscuros Cástor y Pólux.²

^a En todo el texto se conserva la grafía como aparece en las fuentes citadas.

Danavandri, a quien los asuras robaron el licor de la inmortalidad,² es una encarnación especial de Vishnu. Su imagen representa a un anciano barbudo leyendo un libro.

Mitología egipcia

En la mitología egipcia los dioses médicos fueron: Chmun;² Isis, la gran maga que cura a Ra, y cuya palabra "revive al que ya no vive"; Thot (a quien se le representaba con la cabeza de Ibis) y que curó a Horus de la picadura del escorpión; la diosa Sechmet, que cura las enfermedades de las mujeres; el dios Set, e Imhotep (hijo del dios Ptah; el heraldo de este dios era Apis).^{38,41,44}

Mitología esquimal

En la mitología esquimal Eeyeekalduk habitaba dentro de una piedra y no debía mirársele a los ojos al hablarle.²

Mitología japonesa

En la mitología japonesa se menciona a Jakusi.^{b,2}

Mitología eslava

En la mitología eslava se cita a Kors.²

Mitología persa

Ormuzd o Ahur-Mazda es el principio del bien y creó seis benefactores inmortales, los Amschaspands, dos de los cuales velan especialmente sobre los seres humanos: Hauravat, para la salud y Ameretat, para la larga vida.³⁷

Mitologías sumeria, babilónica y asiria

Los nombres de los dioses conectados con la medicina en estas mitologías fueron: Sin, Ishtar,

^b El nombre de la bañera para hidromasaje, llamada jacuzzi, tiene relación con C. Jacuzzi (1903-1986).



Marduk, Nabú, Ea, Ninchursag, Ninurta, Gula, Ninazu, Ningischzida y Sachan.³⁸

Mitología grecorromana

En la mitología grecorromana hubo dioses patronos y diosas de la medicina y al mismo tiempo productores de enfermedades; entre tales dioses y diosas podemos contar a: Artemisa (Diana), Deméter o Demetra (Ceres), Hermes (Mercurio), Hera (Juno), Poseidón (Neptuno) y Dionisio (Baco), el dios supremo del Panteón griego fue Apolo, comúnmente llamado *Alexicacus* (“el que evita los males”)^c.⁵³

Minerva¹ se identifica con Atenea; fue una de las tres deidades principales, junto con Júpiter y Juno. La estatua más famosa de esta diosa fue la hecha por Fidias, siendo una de las siete maravillas del mundo antiguo.³⁶

Asclepio o Esculapio^{1,2} y familia.

La historia de Asclepio (entre los griegos) o Esculapio (entre los romanos)²¹ es una muestra de la variedad de versiones que existen en la mitología, algunas incompatibles entre sí.⁴

El nombre de Asclepio proviene del griego *aspala*, que significa topo, animal al que se le atribuían fuerzas curativas mágicas^d.⁵ Según la versión de Hesiodo (700 aC), el dios Apolo^e (o Febo,³³ hijo de Zeus y de Leto), en forma de

cisne, se apareció a la mortal Coronis^f (ninfa hija de Flegias^g, rey de los lapitas^h), mientras ésta se lavaba los pies en el lago Febo; cuando el dios fue a Delfos, dejó un cuervo de plumas blancas para cuidar a su amada. Coronis que estaba prometida a su primo Isquis, hijo de Elato, de Arcadia, le admitió en su lecho antes del matrimonio, aunque Apolo la había dejado ya encinta. Cuando el cuervo llegó con Apolo a informarle de la infidelidad de su amada, éste maldijo al cuervo que se tornó negro, así como todos sus descendientes, en señal de duelo, representando desde entonces, el mal agüero. Apolo se quejó con su hermana gemela Artemisa (o Diana) del insulto, quien lo vengó matando a Coronis, mientras que Apolo mataba a Isquis, con sus flechas. El dios, al ver el cadáver de ella, se arrepintió, pero no salió de su abatimiento hasta que éste estaba ya en la pira funeraria y encendido el fuego. Apolo hizo entonces una señal a Hermes, quien a la luz de las llamas que le abrían camino sacó el niño todavía vivo de la matriz de Coronisⁱ. Apolo le puso el nombre de Asclepio y lo abandonó en el Monte Titón, donde lo amamantó una cabra (o una loba) y lo guardó un perro^j; Arestanas, un pastor, encontró al niño y lo llevó a la cueva del centauro^k Quirón, hijo de Saturno, uno de los tantos habitantes del Averno, en la tierra de Pelión (Magnesia), donde aprendió las artes de la medicina y la caza. Asclepio no sólo curaba enfermos, sino que además Atenea (o Palas) le dio dos redomas de la sangre de la Gorgona Medusa, con la extraída de su lado

^f La corneja, ave de larga vida y, por consiguiente, símbolo de la salud.

^g Que representa la idea de la llama o del fuego celeste.

^h O rey de Beocia.⁷

ⁱ En Mesenia existía otra variante de la leyenda, siendo la madre de Asclepios, Arsinoe, hija de Leucippos, hermana de Hilacira y de Febo, divinidades de la luz.

^j Por ello le estaban consagrados, además de la cabra, la loba y el perro, el ciprés, el pino, el olivo, el gallo y la serpiente.¹

^k Mitad caballo, mitad hombre.⁵

^c En un texto de Farmacología, dice con respecto al origen del término iatrogenia, que éste procede de *Itarones*, uno de los apelativos de Apolo (Figuroa-Hernández JL. Historia de la Farmacología. Edad Media. Al Razi (865-925), en: Mendoza PN. Farmacología Médica. Edit. Médica Panamericana-UNAM, México, 2008:858).

^d Otros dicen que el nombre significa: incesantemente benévolo.⁶

^e Dios solar, cuyos rayos ejercían una acción bienhechora sobre el cuerpo humano, por lo cual estaba también considerado dios de la salud.

izquierdo podía matar instantáneamente y con la extraída de su lado derecho podía resucitar a los muertos^l, esto último irritó a Hades (o Plutón) porque venía a menguar la población de su reino (el infierno), quejándose con Zeus (o Júpiter), éste fulminó al médico-dios con un rayo forjado por los cíclopes^m, convirtiéndolo en la constelación llamada *Serpentario*.^{5,8-14}

La familia de Asclepio le ayudaba en el ejercicio de la medicina: su esposa Epione (o Epiona, del griego *epios*, amabilidad) calmaba el dolor y las hijas e hijos de ambos contribuían al éxito de la terapéutica, con funciones bien definidas: Higeia (o Higea, Hygía o Hygeía, otro nombre de Atenea)¹ era la deidad de la profilaxis de la enfermedadⁿ (de ahí el término de “higiene”); Panacea, cuyo nombre significa “la que cura todo”² simbolizaba el tratamiento; Telésforo, representado como un niño, cuidaba de la convalecencia:⁸⁻¹⁰ Iaso (o Jainseo) era la enfermera; Egle era oculista; Podaleiro (o Polidairo, Podalirio, Podaliro^o o Akeso o Arato) era psiquiatra^p y patrono de los internistas y Macaón^q lo era de los cirujanos, estos dos últimos también fueron gobernantes de Itoma y Ecalia.^{9,10,15-20}

^l Otra versión dice que la capacidad resucitadora provenía de la serpiente de la Vara, pues dicha serpiente provenía de la cabeza de Medusa.³¹

^m Los cíclopes eran pastores que vivían en Sicilia, rudos, gigantes, salvajes y canibales, con un solo ojo central.⁴⁷ Otra versión dice que el castigo consistió sólo en quitarle la capacidad resucitadora, preservándole la sanadora.³¹

ⁿ Algunos la refieren sólo como diosa de la salud, se le representa ofreciendo un huevo a una serpiente que agarra con su mano.²²

^o Asistió al sitio de Troya; se casó después con Sirna, hija de Dametas, rey de Caria; Hipócrates de Cos o Hipócrates II (c. 460-367 aC), sería uno de sus descendientes (decimosexta generación).³⁰

^p Atendió el caso del héroe Ájax.

^q Se casó con Anticlea, hija de Diocles, de la cual tuvo cinco hijos: Gorgano, Nicomano, Alexanos, Esfiro y Polemócrates. Asistió al sitio de Troya donde murió en la contienda.

Otra versión dice que Apolo era el médico de los dioses del Olimpo, de quienes recibía el nombre de *Alexikakos* (“el que aleja la enfermedad”); con sus flechas podía enviar o evitar las epidemias y sus conocimientos médicos se los enseñó a Quirón y éste, a su vez, a Asclepio.^{15,21}

Al margen de la mitología, Homero cuenta en la *Iliada* que Esculapio sí existió terrenalmente, que nació en la llanura tesaliana de Dotis (o en Trika o en Epidauro), a orillas del lago Brebis, y vivió en Tesalia, en los siglos XII-XIII aC; que fue un guerrero que participó en la guerra de Troya y que fue un médico notable de gran respeto y fama; luego de su muerte, fue inmortalizado en la leyenda mitológica y venerado en Atenas, Corinto, Epidauro, Cnidios, Cos, Tesalia, Eutrica y Pérgamo (la ciudad natal de Galeno), en templos llamados Asklepeiones (o Asclepiela o Asclepeios^r más de 400 en el siglo IV aC; algunos de ellos siguieron funcionando hasta el siglo VI dC); los primeros se construyeron en los bosques de las cimas, por considerarse lugares más sanos, con belleza natural, y con aguas puras y a veces termales;^{9,12,15,23,24} la distribución de los pacientes dentro de los templos era de la siguiente manera: una escalinata llevaba a los enfermos, quienes previamente habían guardado ayuno y tomado purgantes, a una primera terraza, en la que había pozos en donde se llevaban a cabo abluciones rituales (unción con sustancias aromáticas) y, enseguida, se les ponía una bata blanca^s; otra escalinata conducía a la terraza central, en la que se ofrecían sacrificios y ofrendas al dios (de acuerdo con la posición económica del doliente, podía ser fruta, pasteles o un gallo, lo que pasaba a constituir el *tesauro* [–tesoro del templo–], recibiendo al mismo tiempo historias sugerentes sobre las curaciones ahí realizadas;

^r El más antiguo fue el de Trica y luego, cronológicamente, los de Epifauo, Cos y Pérgamo;⁷ así se llamaron también algunas familias (de la clase sacerdotal), que se creía eran descendientes de Asclepios.

^s También los médicos y los aprendices vestían de blanco, para evitarle al paciente distinciones ofensivas.³²



una tercera escalinata conducía a la terraza más alta (*abaton*), en donde se llevaba a cabo el sueño terapéutico (“incubación”, o *incubatio*);^{12,15,22} para esto, los siervos del templo (*therapeutes*) acostaban al paciente en las camas (*cline*) que se encontraban en el *enkoimeterion* (el lugar destinado para las *incubaciones*), apagaban la luz y pedían silencio;¹⁷ durante el sueño, aspirando perfumes exóticos, el paciente poseído de fe y sugestión tenía la percepción imaginaria del dios, que llegaba a informarse de su malestar y a consolarlo; el paciente relataba el sueño a las *sybilas*, quienes en trance espiritual proferían exclamaciones y gestos que eran interpretados por el sacerdote, deduciendo el consejo médico divino: catárticos, dietas, remedios, etc.; formaban también parte del tratamiento, el ejercicio (gimnasio) y la recreación (teatro, sala de conciertos, hipódromo).^{13,25,26}

Los enfermos sanados salían del templo a contarle al mundo su experiencia milagrosa y ofrecían exvotos que consistían en reproducciones de los órganos tratados y estelas (*lamatas*) que datan del siglo IV aC, en las que se describen las curaciones;^{12,15} seis de éstas fueron descritas por Pausanias en el siglo II dC y dan constancia de los tratamientos llevados a cabo por el dios en el templo (en total, relatan 70 casos clínicos: 11 de ceguera, dos de sordera, uno de afonía, nueve de parálisis, uno de insomnio con cefalea, cuatro de esterilidad femenina, etc.);¹² dicen, por ejemplo:

“Andrómaca de Epiro, con el fin de tener numerosa descendencia, durmió en la sala de curación y tuvo un sueño. Soñó que un bello chico la destapaba y el dios la tocaba con la mano. Después tuvo un hijo de Arybbas”.²⁷

Renombradas familias de médicos remontaban hasta el dios sus árboles genealógicos y se daban el nombre de Asclepiades (Hipócrates de Cos

pertenecía a una de ellas). A Esculapio se le representa de pie (o sentado en un trono), como un hombre robusto (atlético), de edad madura, o incluso anciano^u, de mirada serena, con abundante barba y cabellera rizadas, recogida esta última con una diadema y vistiendo un manto que deja al descubierto el brazo derecho y el busto; sus atributos son la copa con la bebida salutífera, el báculo de viajero con la serpiente enroscada (la “vara mágica”) y un perro, como recuerdo del que llevaba el pastor que lo encontró cuando lo abandonó su padre.^{8,9,11,13-15,28,29} Algunas veces le anexaban un gallo, ave vigilante que despierta temprano, y una cabeza de carnero. Cuando la religión egipcia se mezcló con la griega, el culto de Asclepios sostuvo cierto antagonismo con el de Serapis, que en ciertas localidades ganó más prosélitos que el anterior.³⁰

Otros dioses griegos fueron: Ilitia (la Lucina, de los romanos), diosa de los partos, y para los romanos, Ope, protector de los recién nacidos.⁴⁴

Mitologías mesoamericanas

Para justificar la causa sobrenatural y religiosa de la enfermedad, las culturas mesoamericanas crearon numerosas divinidades. Los dioses tenían la capacidad de producir o sanar las enfermedades. En las distintas culturas, la mayor parte de las divinidades aparecen con nombres cambiantes, aunque conservan sus cualidades y atribuciones esenciales, lo que permite identificarlas en los mayas, zapotecas y teotihuacanos.⁴⁰

^u En la época romana, el dios curandero aparece a menudo en figura juvenil, lo que puede ser expresión de que cura las enfermedades y aleja la vejez.²⁹ También se le representó como joven imberbe, tal aparece el dios en la estatua criso-efantina ejecutada por Kálamis para Sicione, en la cual el dios se apoyaba en un cetro teniendo en la mano una piña. El arte industrial del siglo IV conocía ya el tipo clásico, como lo prueban los exvotos hallados en el emplazamiento de Atenas. La escuela de Fidias le dio bastante analogía con Zeus. En los mencionados exvotos aparece el dios en diversas escenas referentes a su carácter de dios médico: acogiendo a una familia de suplicantes, acercándose a un enfermo, etc.³⁰

¹ De donde procede el término “clínico”.

La mitología general en lo que ahora es la República Mexicana tuvo varias corrientes, pueden enumerarse las mitologías huasteca, maya, náhuatl, otomí, tarasca y zapoteca.⁴⁵

Mitología maya

En la mitología maya, Ahan-Chamahez² vivía rodeado de los espíritus de las plantas y los animales de cuya energía vital se servía para obrar la curación de los enfermos que acudían a él. Para realizar sus curaciones, recurría a cantos ceremoniales y danzas. Otros dioses eran: Ixchel, esposa de Itzamná^v, diosa del parto;⁴⁰ Citboltún (o Citbolontún o Citboluntún) y Zamná, cuya fiesta correspondía al día 8 del mes zip.^{38,43,44}

Mitología azteca o mexicana

En la mitología azteca, los dioses relacionados con la medicina eran:

Xipe-Tótec (o Xipelotec) “Nuestro Señor el Desollado”, era el protector de los pacientes con dermatosis;^{42,44} su fiesta llamada Tlacaxipehualiztli correspondía al 1 de febrero.^{43,44}

Texcatlipoca, el “espejo humeante”, su fiesta tenía lugar el quinto mes o Toxcatl.⁴⁴ Su contraparte (dualismo fundamental de la mitología mexicana), Quetzalcóatl (de *quetzalli*, pluma verde y *coatl*, culebra), la “serpiente emplumada” (Kukulcan, entre los mayas), a quien, en su fiesta correspondiente al 3 de febrero, en Cholula, le sacrificaban un esclavo;^{39,42,44} tenía destinado en su honor un año sagrado al que llamaban los nahuas el Teoxíhuitl, al que se preparaban con 80 días de ayuno.^{43,44}

Cihuacóatl o Quilaztli, fue considerada hermana de Huitzilopochtli y había sido la primera

mujer que parió, teniendo siempre partos gemelares.⁴²

Xochiquétzal o Tzintéotl (o Tzinteutl)⁴⁴ era la diosa que tenía a las embarazadas bajo su protección e implícitamente al niño por nacer.^{42,43} Chalchiuhcueye (o Chalchihuitlicue), Matlalcueye, y Macuilxóchitl (o Macuilxóchilquetzalli) eran otras advocaciones de Xochiquétzal (o Xochiquetzalli).^{43,44}

Para la protección nocturna de los niños en la cuna (*cocolli*) se invocaba a Xoaltícitl y a Xoaltecuhtli.^{38,42,44}

Amímitl era invocado por los enfermos del estómago y los disentéricos.

A Xólotl se le invocaba en casos de aborto y de niños con malformaciones congénitas.⁴² Nanáhuatl era el dios de los leprosos.⁴⁴

Ixtlitón (su nombre deriva de *Ixtli*, cara, rostro y *Tlilli*, negro, o Tlaltetecuin, o Tlaltecuin) moraba en el ixtlito (casa negra), en donde había tlílatl (agua negra) que servía para curar a los niños.^{42,43}

Umitecuhtli, “el señor óseo”, era buscado por los enfermos enflaquecidos.³⁹

A Temazcalteci (o Toci o Teci) se le veneraba como la diosa de las medicinas y las hierbas medicinales.⁴²

A Tzapotlatena (o Tzapotlatenan, Ixchel o X-Chel, entre los mayas) se le atribuía el descubrimiento de la resina sagrada y curativa llamada óxtil (o úxtil o uxitl; alquitrán), obtenida del pino.⁴²⁻⁴⁴

Otro dios relacionado con la Pediatría fue Piltzintecuhtli, protector de los niños de los nobles (*pipiltin*), siempre y cuando fueran hijos legítimos de matrimonio legítimo.^{42,44}

^v Otros dicen que era esposa de Citboluntún.⁴⁴



EPÍLOGO

“Los dioses no son eternos, ya han desaparecido muchos y seguirán desapareciendo hasta extinguirse por completo cuando el hombre haya llegado a la perfección, porque pasan a los hombres sus manos y su corazón”

TRADICIÓN ORAL (citado en la referencia 42)

La medicina en general ha utilizado diversos términos derivados de la mitología para nombrar fenómenos, eventos o partes anatómicas que, en su explicación etimológica, tienen algunas similitudes con diferentes historias mitológicas, como las relacionadas con dioses, entre los que se cuentan: Cronos, Urano, Príapo, Morfeo, Edipo, Electra, Narciso, Fobos, Sísifo, Pígalión y Díogenes, entre otros.³⁴

La mitología clásica y sus personajes han dado siempre materia en medicina para la elaboración de epónimos para nombrar distintas enfermedades. Es el caso de la griega Afrodita y de su equivalente romano Venus, diosa del amor y, por extensión, de todo lo relacionado con ese sentimiento que, tomando el nombre de otra divinidad de Grecia, se denomina erotismo. En anatomía se habla del monte de Venus para referirse a una región del cuerpo femenino. Se une a las divinidades griegas Afrodita y Hermes (el Mercurio de Roma) para designar el hermafroditismo. La palabra venéreo alude, según el diccionario de la Real Academia Española, al placer sexual y en medicina designa las enfermedades infecciosas contraídas y transmitidas a través de las relaciones de ese tipo; la palabra venéreo y su derivada venereología han titulado a una especialidad médica, tradicionalmente unida a la Dermatología.⁵²

Entre los múltiples ejemplos que pueden citarse, uno de ellos sería el del síndrome de Dafne: Dafne era una ninfa de la mitología griega, a quien

Eros clavó una flecha de plomo en el corazón. Como consecuencia, ella siempre rechazó los constantes cortejos amorosos de Apolo, manteniendo su cuerpo intacto. Esta decisión provocó que perdiera su belleza y su humanidad misma, pues, para mantenerse inalterada, se convirtió en árbol. El síndrome de Dafne consiste en el rechazo a aceptar un tratamiento médico, o quirúrgico por parte de los pacientes para no alterar su cuerpo. Esta decisión no se basa directamente en el riesgo implícito del tratamiento propuesto, ni tampoco valora el beneficio que podría aportar a su salud.³⁵

Otro ejemplo sería el de la denominada en anatomía asta de Amón. El dios egipcio Amón, caracterizado con las astas de un carnero, fue asimilado como epíteto de Zeus en Grecia y de Júpiter en Roma; los anatomistas franceses (Garengeot en 1742 y Flurant en 1752), heredando la costumbre de la escuela renacentista de Padua de recuperar mitos y dioses de la Antigüedad Clásica, denominaron a la retorcida corteza temporal medial asta de Amón.⁴⁸

En México, algunas asociaciones médicas han adoptado como logotipo la imagen de un dios o diosa azteca; por ejemplo, la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica tiene como logotipo a la diosa Centéotl (de *centli*, mazorca del maíz, y *téotl*, diosa^w o Tzintéotl, Cintéotl o Chicomecóatl –7 serpiente, séptimo día de las trecenas rituales–),⁴⁶ encargada de los medicamentos y de las hierbas medicinales;⁴³ era, asimismo, la diosa tutelar de los Temazcalli o casas de baños, bajo la advocación de Temazcaltoci “abuela de los baños” (**Figura 1**).⁴³

El Colegio Mexicano de Reumatología tiene como logotipo a Quetzalcóatl, dios de las curaciones y de las plantas mágicas (**Figura 2**).³⁸

^w Según el grado de madurez del grano de maíz, cambia de nombre: Xilonen (mazorca tierna), Iztaccintéotl (maíz blanco), y Centéotl (mazorca cortada y seca).⁴⁶



Figura 1. Logotipo de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica.

Ixtlilton^x, como se dijo, era una deidad protectora de los niños,⁴² por lo que se le tomó como imagen representativa del Hospital Infantil de México Federico Gómez (**Figura 3**).³⁸

El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes tiene un logotipo azteca, pero no se trata de una deidad, sino de la Princesa 3 Pedernal Serpiente Emplumada en el momento de parir a su hija.⁴⁹

De manera similar, la Asociación de Médicos del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm.

^x Se representa con un abanico en la espalda confeccionado con plumas, en el que se hinca la bandera del sol; con adornos pectorales cruzados, también con el símbolo solar; lleva en una mano una rodela con la representación solar de Huitzilopochtli y en la otra mano porta un bastón, cuyo remate tiene forma de corazón; completan el atavío un collar de cristal fino y una cresta de pedernal.⁴²

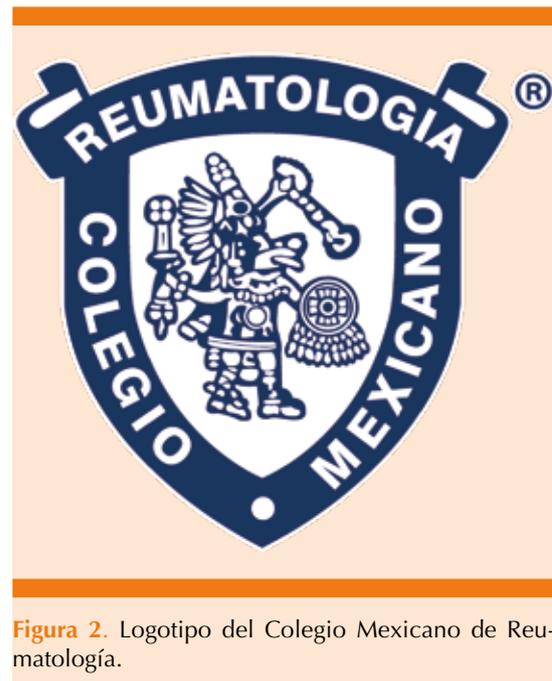


Figura 2. Logotipo del Colegio Mexicano de Reumatología.

3 (AM-HGO3) del IMSS, AC^y también tiene un logotipo azteca, pero, en este caso, tampoco se trata de una deidad, sino del símbolo del nacimiento (Tecciztli), tomado del Códice Cospiano.⁵⁰

Anexo

Deidades aztecas y mayas (en relación con la Ginecología y la Obstetricia).

“Como hubo una gran variedad de padecimientos y suponiendo que su causa y duración estaban determinadas por la acción divina, al no concebir que una sola deidad pudiese controlar tan amplia manifestación de enfermedades, los enfermos y los médicos se acogían a la voluntad de “múltiples dioses”, con objeto de implorar su protección y curación. Éstos son los dioses que más se asociaron con la Ginecología y la Obstetricia”.⁵¹

^y Ahora Asociación de Médicos Especialistas del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3 del Centro Médico Nacional La Raza (AMEHGO3).



Figura 3. Imagen representativa del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tzapotlalan: diosa de la medicina en general y de los medicamentos.

Quetzalcóatl: era invocado en los casos de esterilidad y le hacían grandes fiestas en Cholollan, precedidas de ayunos y austeridad.

Cihuacóatl, *Quilaztli*, *Chihuahueteto*: mujer serpiente, de quien se afirmaba que había sido la primera mujer que parió en este mundo; se le tomaba por diosa de la obstetricia.

Centéotl: diosa de la tierra y la medicina.

Tlacaxipeualiztli: castigaba a los que manchaban el ayuno sexual.

Tlazoltéotl: también diosa del amor, atormentaba a los que se entregaban a amores prohibidos. Era patrona de las parturientas (*Omecíhuatl*, *Telco*

Inman, *Toci*, *Quilaztli*, *Temascalteci*, *Ayopechtli*).

Xochipilli: deidad del amor.

Tizinteutl o *Xochiquetzal*: divinidad de las embarazadas y puérperas.

Matlacueye y *Maculxochilquetzali* (*Xochiquetzal*): cuidaba a las puérperas y ayudaba a los neonatos.

Xólotl: luchaba con los dioses malignos para impedir las monstruosidades y gemelos. Se arrojaban fuego; asistía a las mujeres durante el parto.

Tláloc: invocado por las parteras después del nacimiento de varón por ser el que domina en Tamoanchan o Tlalocan.

Tota (*Huehuetcotl* y *Xiuhtecuhtli*): dios del parto y de la nueva vida.

Chalchihcueye: se le encomendaban los recién nacidos al bañarlos.

Ope: cuidaba a los recién nacidos.

Xoalticatl: guardián de los hijos nacidos en matrimonio.

Ixtlilton o *Tlatecuín*: invocado para sanar a los niños enfermos a los que se les daba a beber el agua del templo llamada *tlilot*.

Cihualpipiltli, *Cioapipiltlin*: diosas que hechizaban a los niños y que habían muerto de parto *macioaquezque*.

Cuatlacuhautl: curaba las enfermedades secretas de la mujer.

Texcatlipoca: castigaba a las viciosas; era el señor de la procreación.

Macuixóchitl: enviaba enfermedades sexuales y cuidaba el embarazo y el puerperio.

Xipe-Tótec: tutelar de las divinidades, era altamente vengativo; dios de las enfermedades venéreas.

Ometéotl: agente de la concepción de los seres humanos.

Teteo Inman: madre de los dioses, protegía el arte de curar; adorada por las parteras.

Yoalticitl: diosa de los baños que tomaban las gestantes.

Xuchicatzin: señor de la casa donde se arrecian y esfuerzan los cuerpos de los niños.

Mictlantecuhtli: dios del infierno, se le invocaba en los partos.

Cipactli: diosa protectora de los niños, los cuales vienen de un sitio llamado Tamoanchan.

Ixcuina: protectora de las parturientas.

Tonametlinmany: dios del sol, indispensable para la vida.

Tlaltecuitli: diosa de la tierra, madre de las parturientas.

Chalchiutliyene: diosa del agua *Chalchiucueye*, se invocaba después del parto.

Chalchiuhtlatonac: dios del agua, invocado en los ritos del baño.

Mayahuel: dios de la prolificidad.

Pantecatli: dios de las plantas utilizadas en el parto y puerperio.

Yoaltecutli: señor de la noche; muy temido.

Ometecutli: madre o mujer celestial, curaba la esterilidad.

Omecúat: padre u hombre celestial, curaba la esterilidad.

Yacuhuitzli: dios que cuidaba al recién nacido.

Iamamializtli: dios que cuidaba al recién nacido.

Toci o *Tlazoltéotl*: diosa de los médicos.

Macuilxóchitl: dios renovador de la vida, junto con *Xochipilli* y *Ahuiatétl*.

Ahuiateotk: dios de los partos y las cosechas.

REFERENCIAS

1. Noguín JG. Mitología universal ilustrada. Joaquín Gil, Editor, Buenos Aires, 1957: *passim*
2. Diccionario de la mitología mundial, Ediciones-Distribuciones (EDAF), Madrid, 1981: *passim*
3. Markale J. Pequeño diccionario de mitología céltica. José J. de Olañeta, Editor, Palma de Mallorca, 2000:23.
4. Garibay KAM. Asclepio, Esculapio, en: Mitología griega. Dioses y héroes. Editorial Porrúa, México, 1998:54-55.
5. González-Rivera A, Chico-Aldama P, Domínguez-Viveros W, Iracheta-Gerez ML, López-Alquicira M, Cuellar-Ramírez A y col. Epidemiología de las mordeduras por serpiente. Su simbolismo. Acta Pediatr Méx 2009;30(3):182-191.
6. Espinosa de los R SVM. Hechos históricos universales de la reglamentación del ejercicio de la medicina, en: La Academia Nacional de Medicina de México y la certificación de los especialistas por los Consejos de Especialidades Médicas. Facultad de Medicina, UNAM, México, 2004:11.
7. Molina TM. Introducción a la Historia de la Enfermería. Grecia, en: Historia de la Enfermería. Editorial Inter-médica, Buenos Aires, 1961:25-27.
8. Méndez SE. El verdadero emblema de la medicina y su significado. Rev Med Hosp Gen 1996;59(3):104-108.
9. Blanco DF, Ramírez VH. El caduceo como emblema de la medicina: un error de casi cinco siglos. Medicina Universitaria 2004 abr-jun;6(23):147-151.
10. Anía LBJ, Asenjo GM, Suárez AJL. Los verdaderos símbolos de la medicina: la serpiente y el bastón de Asclepio, pero no el caduceo. Med Clin (Barc) 2002;119(9):336-338.
11. Salas S. Símbolo de la medicina y cordón umbilical. Un punto de vista obstétrico. Rev Fac Med UNAM 2009 julio;52(4):168-172.
12. Pérez TR. La teoría humoral de la enfermedad. Medicina primitiva griega, en: El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia. Fondo de Cultura Económica, SA de CV, México, 1988;1:95-103.
13. Casillas JM, Fornis C. Epidauro y el culto a Asclepio. Revista de Arqueología 1995 sept.;(173):28-39.
14. Pérez TR. La medicina en Grecia (siglos IX a I aC). La medicina en la Grecia antigua, en: De la magia primitiva a la medicina moderna. Fondo de Cultura Económica, México, 1997:30-34.
15. Rillo AG. El origen griego del caduceo: Esculapio. Colomb Med 2008 oct.-dic.;39(4):384-388.
16. Encyclopaedia Britannica, 2008.
17. Schott H (dir.). Los enfermos piden ayuda al médico divino Asclepio, en: Crónica de la Medicina. Intersistemas, SA de CV, México, 2003:38.



18. Castillo R. El Caduceo. *Gac Med Caracas* 1998;106(3):391-393.
19. Semeniuk GB. La última persona sana. La vara de Esculapio y el caduceo de Mercurio. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68(3):258-260.
20. Araujo M. La medicina en Grecia antigua. Dioses y héroes. *Médico Moderno* 2016 mar.;(7):6-8,10,12,14,16.
21. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U., Madrid, 2005:146.
22. Fornis C, Casillas JM. Cos. Cuna de Hipócrates. *Revista de Arqueología* 1996 sept.;(185):22-34.
23. Diccionario de la Mitología Mundial. Ediciones-Distribuciones, S.A., Madrid, 1981:59-60, 78, 159-160.
24. Barquín CM La enfermedad y la medicina griegas hasta antes de los filósofos naturales. El culto a Asklepios, en: *Historia de la Medicina. Su problemática actual*. Francisco Méndez Oteo. Editor y Distribuidor, México, 1989:103-104.
25. Schott H (dic.). Segundo auge del culto a Asclepio, en: *Crónica de la Medicina...*, op. cit., pág. 52.
26. Rebolledo LM Terapéutica médica y psicoterapia, en: *Terapéutica Clínica*. Francisco Méndez Oteo, Editor y Distribuidor, México, 1957;II:1341-1354.
27. Schott H (dir.). Curaciones milagrosas en Epidauro, en: *Crónica de la Medicina...*, op. cit., pág. 52.
28. Gutiérrez VL, Mellado PA, Saavedra M de los A. Origen y evolución del símbolo de la medicina. *Educ Med Super* 2004 abr.-jun.;18(2): (http://www.bvs.sld.cu/revistas/ems/vol18_2_04/ems09204.htm) (consultado el 27-05-2018)
29. Lurker M. El águila y la serpiente como polos del ser, en: *El mensaje de los símbolos. Mitos, culturas y religiones*. Editorial Herder, S.A., Barcelona, 1992:193-205.
30. Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano de literatura, ciencias, artes, etc. Montaner y Simón-W.M. Jackson, Inc., Barcelona-Nueva York, 1887-1898:*passim*
31. Ramos-Rodríguez A. *Compendio médico*®. Rotäbook, S.L., España, 2013:*passim*
32. ¿Desde cuándo llevan bata blanca los médicos? Muy interesante. *Historia*. 2013;(84):32.
33. Garrocho SC. La serpiente de Asclepios. *Rev Mex Patol Clin* 2010 jul.-sept.;57(3):154-155.
34. Correa JM. Mitología, mito y psiquiatría. *Rev Hosp Psiq Habana* 2015;12(1).
35. de Font-Réaulx RE, Santos FJ, López LR, Díaz LLG, Shkurovich BP, Collado CMÁ y Col. Síndrome de Dafne en cirugía de epilepsia. *Rev Neurol Neurocir Psiquiat* 2017;45(3):111-114.
36. Bulfinch's Mythology. Crown Publishers, Inc., New York, 1989:927.
37. Bon H. La medicina en el Mazdeísmo, en: *Resumen de Medicina Católica*. Edit. Luis Pasteur, Buenos Aires, 1944:17.
38. Barquín CM, Méndez CF. *Historia gráfica de la Medicina*. Méndez Editores, México, 2009:*passim* (Cf. Barquín CM. *Historia de las Ciencias de la Salud*. Facultad de Medicina, UNAM, México, 1989:*passim*).
39. Martínez CF (coord. gral.). *Historia General de la Medicina en México*. Facultad de Medicina, UNAM-Academia Nacional de Medicina, México, 1984:*passim*
40. Somolinos J (investigación y textos). *Síntesis histórica de la medicina mexicana*. UNAM, México, 1983:*passim*
41. del Castillo EC. *Historia y filosofía de la medicina*. Universidad Autónoma de Guadalajara, México, 1976:*passim*
42. Padrón PF. Los dioses relacionados con la salud y con las enfermedades de los niños, en: Ávila CI, Padrón PF, Frenk S, Rodríguez PM. *Historia de la Pediatría en México*. Fondo de Cultura Económica, México, 1997:63-73.
43. Ocaranza F. Las deidades de la medicina, en: *Historia de la medicina en México*. Conaculta, México, 2011:38-40 (prólogo de Carlos Viesca).
44. de Asís F y T F. *Historia de la medicina en México, desde la época de los indios hasta la presente*. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1982 (edición facsimilar de la de 1886, Oficina de Tipografía de la Secretaría de Fomento);I:36-41.
45. Diccionario Porrúa. *Historia, Biografía y Geografía de México*. Porrúa, México, 1995:2293.
46. *Enciclopedia de México*. Bansa Planeta, México, 1999-2004 (ítem: Centéotl).
47. Lugones BM, Ríos RJJ, Pichs GLA. Cíclopes: mitología, realidad, ficción e imaginación. *Rev Cubana Med Gen Integ* 2005 may. 1;21(3-4):31-35.
48. Iniesta I. Sobre el origen del Asta de Amón. *Neurol* 2014 oct.;29(8):490-496.
49. Garza-Gordoa M. Imagen visual del símbolo del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. *Perinatol Reprod Hum* 2012;26(2):133-137.
50. López OE, Toledo MA (coord.). *Ginecología y Obstetricia*. Francisco Méndez Oteo, Editor y Distribuidor, México, 1981:frontispicio
51. Septién GJM. Deidades aztecas y mayas (en relación con la Ginecología y la Obstetricia), en: *Historia de la Ginecología y la Obstetricia en México*. Institución Gineco-Obstétrica Santa Teresa-Edit. Ciencia y Cultura de México, México, 1986:13-14.
52. de Arana JI. Venéreo. *Laboratorio del Lenguaje* 2007 jun. 27 (<http://medicablogs.diariomedico.com/laboratorio/2007/06/27/de-donde-vienen-venereo/>) (consultado el 06-06-2018).
53. Garrison FH. *An introduction to the History of Medicine, with medical chronology, suggestions for study and bibliographic data*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1917:*passim*



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

Esmisen®

Fusión que restablece



Esmisen tabletas e inyectable

- **Beneficios analgésicos.**
- **Acción antineurítica.**

Indicado para el tratamiento de:

- Neuropatías - Neuritis periférica
- Neuralgias
 - Diabética
 - Herpética
- Dorsalgias - Lumbalgia
- Cervicalgia
- Radiculitis
- Dolor Postquirúrgico

controla el dolor



Cetus

Senosiain®



Elrincondelamedicinainterna

Elrincondelamedicinainterna.

Luis Del Carpio-Orantes

Resumen

En la era de la modernidad, el internet y las redes sociales, que han llegado a aligerar, revolucionar la vida y la comunicación humana, existe un grupo en una red social muy socorrida, como lo es Facebook, denominado Elrincondelamedicinainterna, del que formo parte como administrador de la página, misma que se ha ganado muchos adeptos en diversos países de Latinoamérica y otras latitudes parlantes del idioma castellano, incluida la misma España; actualmente está conformado por más de 86,000 miembros, por lo que considero prudente exponer el sitio electrónico en la revista de Medicina Interna más importante de México.

PALABRAS CLAVE: Medicina Interna; internet; redes sociales; retransmisión vía internet.

Abstract

In the era of modernity, the Internet and social networks, which have come to lighten, revolutionize life and human communication, there is a group in a very helpful social network like Facebook, called Elrincondelamedicinainterna, of which I am part as administrator of the page, which has gained many followers in various countries of Latin America and other speaking latitudes of the Castilian language, including Spain; currently made up of more than 86,000 members, I consider prudent to present the website in the most important Internal Medicine journal in Mexico.

KEYWORDS: Internal Medicine; Internet; Social networks; Webcasts.

Internista adscrito al departamento de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Críticos, Hospital General de Zona núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Ver., México.

Recibido: 20 de junio 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Luis del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L. Elrincondelamedicinainterna. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):284-286.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2333>



“Grupo líder en Medicina Interna en español. Espacio de reflexión creado para debatir problemas médicos, especialmente los relacionados con la Medicina Interna. Casos clínicos del grupo, casos ‘en desarrollo’ en tiempo real, ciencias básicas, cursos en línea, dudas médicas del grupo, grandes colaboraciones de especialidades y mucho más...”

Único grupo de Medicina con presencia física de tutores 24 horas al día y 365 días del año.

Se trata de un grupo cerrado en Facebook, que cuenta con poco más de 86,500 miembros y sumando día a día más adeptos, que fue creado y liderado por dos grandes internistas, el Dr. Juan Pedro Macaluso, internista argentino, y el Dr. Santiago Cásares, internista español, quienes habían formado otros grupos previamente en la era de los blogs e intramed, decidiendo la creación del presente grupo, que es líder en habla castellana y en otras lenguas dentro de los grupos dedicados a la Medicina interna. Además, tiene presencia en Twitter y un blog del mismo nombre; sin embargo, el grupo de Facebook es el que tiene la mayor atención.

Además, cuenta con el apoyo de 45 administradores de la página que se encargan de moderar la información que se publica en el rincón, que consiste en artículos novedosos, guías de práctica clínica, casos clínicos, debates en tiempo real, resolución de dudas, análisis de estudios de laboratorio y gabinete, publicación de libros, congresos, entre otros.

Alberga a estudiantes de medicina humana y de otras disciplinas como enfermería, psicología, nutrición, técnicos médicos, entre otros, asimismo, médicos titulados en medicina general y de diversas especialidades clínicas derivadas de la Medicina interna e, incluso, ramas quirúrgicas.

Dentro de las estadísticas del grupo, 54% de los miembros son del género femenino, los grupos etarios que más están en contacto en el grupo son los de 25 a 34 años y el de 18 a 24 años. Los países con mayor cantidad de miembros son: Perú (27,461), Ecuador (19,072), Colombia (14,504), México (4,657), Bolivia (4,137), Argentina (3,085), Venezuela (2,940), España (976), Nicaragua (828) y Chile (697). Destaca, además, la presencia de países de otros continentes: Europa (Alemania, Italia, Francia, Rusia, etc.), África (Mozambique, Angola, Egipto, Argelia, entre otros), Asia (China, Japón, India, Indonesia, etc.) y Oceanía (Australia). El total de países registrados y que interactúan en esta comunidad es de 99, más de 50% de todos los países conocidos.

Elrincondelamedicinainterna se erige como el principal grupo médico en Medicina interna que hace uso de las herramientas informáticas actuales y redes sociales para poder llevar información relacionada con el tema médico en todos los rincones del planeta, que se encuentra en franco crecimiento diario, ganando día a día más miembros y colaboradores, creciendo como comunidad y que usa muchas de las características de las redes sociales (personalización, tiempo real, inteligencia colectiva, lenguaje



Figura 1.

multimedia y viralidad), además de englobar en una sola muchas de las características de otras redes médicas que en ocasiones son privativas (Sermo, Neomed, Pupilum, Esanum, entre otras).

Los invitamos a adentrarse en esta comunidad en donde podrán encontrar, además de temas médicos de interés, profesores en línea, libros, artículos y otros recursos médicos, un buscador con temática diversa sobre la Medicina interna y mucho humanismo y compañerismo médico.

Dado que es un espacio donde existe gran cantidad de jóvenes en formación y ya que los jóvenes

prefieren Internet a las consultas personales y priorizan su contenido frente a otros referentes tradicionales (libros, enciclopedias), tanto frente a sus iguales como a personas con formación específica, *elrincondelamedicinainterna* puede ser una herramienta de mucha utilidad en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.elrincondelamedicinainterna.com/> accesado 24 de junio de 2018.
2. <https://www.facebook.com/groups/elrincondelamedicinainterna/>

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



Senovital®

Control a largo plazo

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

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



Indicaciones:

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

Revisar IPP:



Cetus®

Senosiain®

SENOV-01A-12



La vacunación en el adulto en México

Vaccination in adults in Mexico.

Lucero Barreda-Zaleta,¹ Erika Salinas-Lezama,¹ Enrique Díaz-Greene,² Federico Rodríguez-Weber³

Resumen

La vacunación es una práctica que cumple altos estándares de aprobación y efectividad durante la infancia; sin embargo, durante la etapa adulta es un tema poco estudiado y sistematizado. La vacunación es una medida eficaz para prevenir gran número de enfermedades y su evolución a formas graves. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2011-2012 los adultos mayores representan 9.2% de la población en el país y las coberturas de vacunación en el adulto están por debajo de valores óptimos para mujeres, hombres y adultos mayores. Algunos de los motivos de la falta de vacunación son la zona geográfica, el nivel socioeconómico, el acceso a servicios médicos, la edad y la actitud hacia la vacunación. El Esquema Nacional de Vacunación en México tiene establecido el esquema de inmunización para el adulto de acuerdo con el sexo y la edad posterior a los 60 años. La vacunación especial es un tema muy importante porque deben tomarse en cuenta los grupos de riesgo para su correcta aplicación. Lograr la cobertura de vacunación en el adulto constituye un reto en este país, existe evidencia suficiente para documentar la importancia que tiene la vacunación en el adulto. Como médicos tenemos la responsabilidad de reforzar la práctica de vacunación como método de prevención en salud.

PALABRAS CLAVE: Vacunación; adulto; adulto mayor.

Abstract

Vaccination is a practice that meets high standards of approval and effectiveness during childhood; however, during the adult stage is a subject little studied and systematized. Vaccination is an effective measure to prevent a large number of diseases and their evolution to severe forms. According to the National Health and Nutrition Survey 2011-2012, older adults represent 9.2% of the population in the country and vaccination coverage in adults is below optimal values for women, men and older adults. Some of the reasons for lack of vaccination are geographical area, socioeconomic level, access to medical service, age and attitude towards vaccination. The National Vaccination Scheme in Mexico has established the immunization scheme for adults according to sex and age older than 60 years. Special vaccination is a very important issue since risk groups must be taken into account for its correct application. Achieving vaccination coverage in adults is a challenge in this country; there is sufficient evidence to document the importance of vaccination in adults. As doctors, we have the responsibility to reinforce the practice of vaccination as a method of prevention in health.

KEYWORDS: Vaccination; Adult; Elderly.

¹ Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

² Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

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

Recibido: 23 de agosto 2018

Aceptado: 9 de septiembre 2018

Correspondencia

Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Barreda-Zaleta L, Salinas-Lezama E, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. La vacunación en el adulto en México. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):287-297.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2487>

ANTECEDENTES

La vacunación, dentro de la medicina preventiva en México, es una práctica que cumple altos estándares de aprobación y efectividad durante la infancia; sin embargo, la vacunación en el adulto es un tema poco estudiado y, sobre todo, poco sistematizado en cuanto a directrices e información organizada.

Por medio de este escrito se pretende revisar la vacunación en México, así como estipular las indicaciones precisas de la vacunación en el adulto, basado en la bibliografía publicada, así como en manuales y guías mexicanas de vacunación.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias o parásitos son responsables de un tercio de las muertes en todo el mundo.^{1,2} La vacunación es una medida eficaz, efectiva y eficiente para prevenir un gran número de enfermedades y, en especial, para prevenir su evolución a formas graves.³

A lo largo de la historia, se han tomado múltiples medidas para combatir esas enfermedades infecciosas a través de la investigación y avances tecnológicos aplicados al desarrollo de vacunas.⁴ De esta forma se ha generado aumento en la esperanza de vida de la población.⁴ Uno de los más importantes ha sido la erradicación o control de enfermedades, como la viruela, poliomielitis o sarampión a través de la vacunación.⁴ La vacunación tiene una relación costo-beneficio favorable global y a través de los años se han alcanzado logros importantes y con beneficio a poblaciones enteras.⁴

En países como Argentina y México, las tasas de vacunación son altas durante la niñez, gracias al cumplimiento del esquema de vacunación por

parte de instituciones públicas y privadas; sin embargo, la mayoría de los adultos no se vacunan de acuerdo con las recomendaciones oficiales.⁵

Es importante hacer hincapié en definir que el envejecimiento es un proceso continuo durante toda la vida, dependiendo de algunos factores, como el sexo, etnia, carga genética, estilo de vida, comorbilidades, economía y la sociedad.⁴ El envejecimiento saludable se define como el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez⁴ y que por medio de la vacunación ayudamos a que esto suceda, evitando enfermedades transmisibles y generando una mejor calidad de vida.⁴

A pesar de tener documentados sus beneficios, existe cierta oposición hacia la vacunación, sobre todo por teorías que han repercutido en la idea de que las vacunas no son necesarias o que hay más efectos adversos que beneficios.⁴

Cada persona responde distinto a las vacunas en función de distintos factores, como la edad, el estado nutricional, la comorbilidad o la administración de fármacos, por lo que para la aplicación de una vacuna es necesario tomar en cuenta todos estos factores.⁴

La vacunación en el adulto, desde el punto de vista biológico, resulta más sencilla que la del infante, porque el adulto tiene un sistema inmunitario maduro con mejor respuesta, además, el entendimiento del adulto acerca de la vacunación es mejor.⁶ El adulto está expuesto a distintos riesgos, como el ocupacional y el sexual, que pueden ocasionar enfermedades que pueden ser prevenibles mediante la vacunación.⁶

Es importante hacer hincapié en que los criterios para la vacunación en el adulto sano aún están estableciéndose, por lo que pueden variar a medida que se vaya obteniendo más información.⁶



Epidemiología

La vacunación es una intervención sanitaria de impacto para la salud pública de cualquier país,³ por ejemplo, la vacuna contra la influenza ha reportado ahorros potenciales aproximados de 23 a 27% del costo de la vacunación,³ así como la vacuna antineumocócica.³ Otra vacuna recomendada es la vacuna contra el herpes zoster, porque aplicada en adultos mayores de 60 años de edad reduce la incidencia de este padecimiento de 11.2 a 5.42 casos por 1000 personas al año.³ La vacuna contra el tétanos y difteria ha demostrado eficacia de incluso 89% en personas mayores de seis años.³

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2011-2012,¹ los adultos mayores representan 9.2% de la población en el país³ y las coberturas de vacunación en el adulto están debajo de los valores óptimos, en adultos de 20 a 59 años 39.9% de los hombres tienen el esquema completo, mientras que 47.3% de las mujeres lo tienen completo, esto traduce que los porcentajes de vacunación fueron más bajos en los hombres.⁶ En cuanto a mujeres en edad fértil, 48.3% tiene esquema de vacunación completo. En adultos de 60 a 64 años de edad 44% de los adultos mayores tienen esquema de vacunación completo y en adultos mayores de 65 años 31% tiene esquema de vacunación completo.⁷ Es importante dar a conocer que cuando se habla de vacunación siempre se abarca la del paciente pediátrico, no es tan connotado hablar de la vacunación en el adulto.⁶

Existen actualmente 25 vacunas autorizadas para prevenir 25 infecciones, éstas son causa de muerte y enfermedad.⁴

Algunos de los motivos de falta de vacunación o determinantes sociales de la vacunación en México son la zona geográfica porque en las localidades más lejanas hay deficiencia de personal de salud, así como el nivel socioeconómico,

el acceso a servicio médico, la edad y la actitud hacia la vacunación.⁴

Esquema nacional de vacunación en México

Mujeres de 20 a 59 años

Incluye la vacuna contra el sarampión, rubeola, tétanos y difteria, tétanos, difteria y tosferina e influenza estacional.^{7,8}

La vacuna contra el sarampión y rubeola está indicada en pacientes que no han sido vacunados o tienen esquema incompleto hasta los 39 años de edad.⁸ Si no tiene antecedente de vacunación se aplicarán dos dosis, la primera al primer contacto y la segunda 4 semanas después de la primera. En pacientes con esquema incompleto se da una dosis única al primer contacto.⁸

Tétanos y difteria: en pacientes con esquema completo se aplica un refuerzo cada 10 años, en pacientes con esquema incompleto o no documentado se dan tres dosis, la primera como dosis inicial, la segunda un mes después de la primera dosis y la tercera 12 meses después de la primera dosis.

Tdp,⁶ tétanos, difteria y tosferina: se aplica en dosis única a partir de la semana 20 de embarazo.⁸

Influenza estacional: se aplica anualmente a personas con factores de riesgo, en embarazadas se aplica en dosis única en cualquier trimestre del embarazo.⁸

Hombres de 20 a 59 años

Incluye la vacuna sarampión-rubeola, tétanos y difteria e influenza estacional.^{4,8}

Se aplica la vacuna antisarampión y rubeola en pacientes que no han sido vacunados o tienen esquema incompleto hasta los 39 años de edad.

Si no tiene antecedente vacunal se administran dos dosis, la primera al primer contacto y la segunda cuatro semanas después de la primera. En pacientes con esquema incompleto se da dosis única al primer contacto.⁸

Tétanos y difteria: en pacientes con esquema completo se hace un refuerzo cada 10 años, en pacientes con esquema incompleto o no documentado se dan tres dosis, la primera como dosis inicial, la segunda un mes después de la primera dosis y la tercera 12 meses posterior a la primera dosis.

Influenza estacional: de manera anual en pacientes con factores de riesgo.⁸

Personas mayores de 60 años

Da seguimiento a tres vacunas, la neumocócica polisacárida, tétanos y difteria e influenza estacional.^{4,7} La vacuna antineumocócica polisacárida previene neumonía por neumococo, se aplica en dosis única a partir de los 65 años de edad.⁸ Está indicada en personas con factores de riesgo, se da una dosis inicial a los 60 a 64 años de edad y se realiza vacunación única cinco años después de la dosis inicial.⁸ La vacuna de TD (tétanos y difteria) se aplica con esquema completo como refuerzo cada 10 años, con esquema incompleto o no documentado se aplica primera dosis como inicial y la segunda un mes después de la primera dosis.⁸ La vacuna de la influenza estacional se aplica en dosis única anual y otras vacunas no especificadas.⁸ En adultos de 18-24 años es recomendable la aplicación de la vacuna del tétanos y difteria, hepatitis B, sarampión y rubeola; esta última en mujeres en edad reproductiva, no embarazadas y sin inmunidad previa.⁶

Vacunas

Vacuna antitetánica

El toxoide tetánico TD (tétanos-difteria) está indicado como inmunización activa contra el tétanos para niños a partir de dos meses, niños, jóvenes y adultos y como profilaxis del tétanos en caso de heridas.⁹

Consiste en dos dosis de 0.5 mg por vía intramuscular a la semana, al mes y a los seis meses de la primera aplicación.⁹ Los adultos que no recibieron al menos tres dosis de toxoide deberán completar un esquema primario con el toxoide combinado TD o TD: las dosis de refuerzo, administradas a intervalos prolongados como 25 a 30 años, producen incremento significativo en los valores de antitoxinas de difteria y tétanos. El refuerzo con TD tradicionalmente se aplica cada 10 años.⁶

En personas con inmunodeficiencia conocida o que reciban terapia inmunosupresora, la eficacia de la vacuna puede ser dudosa, en caso de lesión es necesario aplicar simultáneamente la inmunoglobulina antitetánica.⁹

En caso de que se desconozca el estado de inmunización o que no se cuente con el esquema de inmunización básica se deberá realizar profilaxis simultánea con toxoide tetánico o vacuna TD más 250 UI de inmunoglobulina antitetánica, en sitios contralaterales del cuerpo y reaplicación después de 4 a 6 semanas y 0.5 mL de toxoide tetánico o vacuna TD después de 6 a 12 meses después.⁹

En caso de que las heridas no permitan el tratamiento quirúrgico satisfactorio, que hayan sido descuidadas o en quemaduras extensas



se recomienda la administración de 500 UI de inmunoglobulina antitetánica para profilaxis simultánea. En caso de heridas pequeñas se puede prescindir de la aplicación de la inmunoglobulina. Se puede aplicar inmunoglobulina hasta 24 horas después.⁹

La inmunización inmediata de personas con heridas, que cuentan con inmunización básica completa contra el tétanos y cuya dosis se haya aplicado hace cinco años no es necesaria, si fue hace 5-10 años se deberá vacunar con toxoide antitetánico o con vacuna TD, si fue hace más de 10 años se deberá vacunar con 0.5 mL de toxoide tetánico o con vacuna TD más 250 UI de inmunoglobulina antitetánica.⁹

Los pacientes con VIH pueden ser vacunados contra el tétanos, en regiones en donde se encuentra el tétanos neonatal, se recomienda la inmunización de la madre durante el embarazo.¹⁰ Los efectos adversos más comunes son dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de la lesión, así como malestar general, mialgias y cefalea.⁹

Vacuna antirubeola, sarampión y parotiditis

La rubeola se considera una enfermedad de la infancia, que si se manifiesta durante el embarazo puede tener efecto teratógeno.⁶ Esta vacuna se implementa con diferentes estrategias, una es la vacunación en la infancia o la vacunación selectiva de niñas y mujeres en edad fértil, más para proteger al feto que a la madre.⁶ En adultos no se recomienda la revacunación, únicamente si la aplicación es por primera vez.⁶

La vacuna contra el sarampión está indicada para niños y adultos, debido a que el sarampión en adultos llega a tener repercusiones clínicas graves. Se recomienda en adultos no vacunados en la infancia, sin el antecedente de haber padecido la infección y haber nacido después de

1956.⁶ La vacuna antisarampión, antiparotiditis y antirubeola contiene virus vivos atenuados de sarampión cepa Edmonston-Zagreb, virus vivos atenuados de parotiditis cepa L-Zagreb, virus vivos atenuados de rubeola cepa Wistar RA 27/3, se administra en unidosis de 0.5 mL al año de edad y posteriormente a los seis años de edad, vía subcutánea en la región deltoidea,¹¹ se considera que la aplicación de una sola dosis proporciona protección hasta por 18 años y a veces de por vida.⁶ No debe administrarse a personas con hipersensibilidad a las proteínas de huevo o neomicina, con inmunodeficiencias, tuberculosis sin tratamiento o procesos febriles agudos y en el embarazo por riesgo teratógeno.^{6,11} Tampoco debe aplicarse si se han administrado inmunoglobulinas, plasma o sangre antes de tres meses, cáncer, discrasia sanguínea, convulsiones o enfermedades del sistema nervioso central sin control adecuado.¹¹ Debe evitarse el embarazo dos meses posteriores a la vacunación.¹¹ Como reacción adversa puede ocasionar dolor leve y sensibilidad en el sitio de inyección, parotiditis y fiebre baja, crisis convulsivas febriles y orquitis, artralgias, artritis.¹¹

Vacuna antihepatitis B

La vacuna contra hepatitis B está indicada para la inmunización activa contra la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), incluyendo todos los subtipos conocidos, para la prevención de sus consecuencias, como la hepatitis aguda y crónica, la insuficiencia hepática, cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular en sujetos de todas las edades que estén en alto riesgo de infección.^{6,10} Para preexposición de subgrupos con alto riesgo de contraer la infección (por ejemplo, pacientes con VIH) y en combinación con inmunoprofilaxis pasiva (gammaglobulina hiperinmune) para la posexposición.⁶

El esquema de vacunación en adultos consiste en 20 µg administrados a los meses 0, 1 y 5, en

neonatos y niños menores de 15 años, 10 µg a los meses 0, 1 y 6, cuando se requiere protección rápida, se recomienda aplicar los esquemas anteriores a los meses 0, 1 y 2.⁶ La duración exacta de la protección se desconoce.⁶

En preexposición al virus:

1. Personas con riesgo ocupacional por exposición a sangre, hemoderivados, fluidos corporales contaminados.
2. Residentes de instituciones de salud mental, guarderías, asilos y salones de clase.
3. Pacientes en hemodiálisis con enfermedad renal crónica o que requieran participar en programas de diálisis.
4. Receptores de productos sanguíneos en forma frecuente como pacientes con hemofilia.
5. Contacto familiar y compañeros sexuales positivos para hepatitis B.
6. Usuarios de drogas IV.
7. Hombres o mujeres con múltiples compañeros sexuales.
8. Viajeros a zona endémica.
9. Personas originarias de zonas endémicas.¹⁰

En posexposición al virus

1. Niños nacidos de madres seropositivas a VHB.
2. Exposición accidental o percutánea o de mucosas al virus.
3. Exposición sexual a compañeros positivos para VHB 10.

Se administran 20 µg de 1 mL en sujetos de 20 años de edad y mayores, 10 mL en neonatos y lactantes.¹⁰

Esquemas de inmunización

Inmunización primaria: es una serie de tres inyecciones vía IM a los meses 0, 1 y 6; se producen títulos de ab anti-HBs más elevados después de tres dosis. Este esquema se aplica hasta los 19 años. El esquema 0, 1 y 2 meses dará una protección más rápida y mejor apego del paciente.

Inmunización rápida: en circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiere inducción más rápida, como en personas que viajan a áreas de alta endemia 0, 7 y 21 días con una dosis de refuerzo a los 12 meses después de la primera dosis.

Dosis por exposición conocida o supuesta al virus. La primera dosis se administra simultáneamente con IgHB, en sitios separados y se aconseja el esquema rápido.

En pacientes con hemodiálisis crónica el esquema debe darse en cuatro dosis de 40 µg en la fecha elegida, uno, dos y seis meses después de la primera dosis, se debe adaptar a medida que el título de ab-HBs permanezca por arriba del nivel 10 UI/L.¹⁰

La concentración de anticuerpos mayor de 10 UI/L se correlaciona con la protección contra la infección de VHB.¹⁰

Se aplica en la región deltoidea, excepcionalmente vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación. Se contraindica en caso de reacción anafiláctica en la vacunación previa, se pospone en pacientes con enfermedad febril aguda severa, no debe aplicarse vía intravenosa.¹⁰ No existe contraindicación para la administración simultánea con otras vacunas siempre y cuando sea en otros sitios de aplicación.¹⁰



El embarazo no es contraindicación para su aplicación en mujeres en riesgo alto de infectarse por VHB.¹⁰ La administración de la vacuna junto con inmunoglobulina G anti-hepatitis B es recomendable para pacientes después de haberse expuesto al virus bajo las siguientes circunstancias:⁶ en exposición accidental al VHB por vía percutánea o mucosas, exposición sexual con personas seropositivas al VHB y exposición perinatal de un recién nacido de madre seropositiva.¹⁰

El efecto secundario más común es el dolor en el sitio de aplicación, otros efectos adversos incluyen edema en el sitio de aplicación, fiebre, náusea, vómito, dolor abdominal, hiporexia, cefalea y fatiga.¹⁰

Vacuna antiinfluenza

La medida de prevención más importante de la influenza es la vacuna derivada de los virus A y B, ésta se elabora a partir de virus inactivados y su composición se modifica anualmente de acuerdo con las características de los virus que circulan en la siguiente temporada;⁶ contiene 15 µg de hemaglutinina de cada una de las cepas recomendadas.¹² Las indicaciones de vacunación están en proceso de modificación, debido a que hay un creciente cúmulo de información que demuestra beneficios no sólo para los grupos de alto riesgo (mayores 65 años, residentes de asilos, enfermedad pulmonar, cardiovascular, diabéticos, enfermos renales, anemia de células falciformes, hemoglobinopatías, sino también para toda la población en general para prevenir la enfermedad de influenza provocada por el virus de la influenza tipos A y B contenidos en la vacuna).^{6,13} Los grupos de alto riesgo deberán ser vacunados cada año en el área deltoidea a dosis de 0.5 mL entre septiembre y noviembre.⁶ Según las recomendaciones de la CDC 2016-2017 para la vacuna de la influenza; se aplica en dosis única en el músculo deltoides, no debe

administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida tras la administración previa de vacunas de influenza o cualquier componente, debe posponerse en sujetos que sufran algún evento agudo de enfermedad febril. La existencia de una infección menor no indica necesidad de diferir la vacuna, no debe administrarse vía intravenosa.¹²

Las reacciones adversas fueron: pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia e inflamación en el sitio de inyección, artralgia, mialgia, cefalea y fatiga. Se han reportado síndrome de Guillain-Barré, sin comprobarse que exista relación entre este síndrome y la vacunación.¹² Puede ocurrir síncope como respuesta psicógena a la aplicación de la vacuna.¹²

Vacuna antineumocócica

La vacuna conjugada neumocócica 13-valente (conjugado de proteína diftérica), compuesta por sacáridos de *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, sacárido de *Streptococcus pneumoniae* del serotipo 6b, proteína diftérica CRM197,⁸ está indicada para la inmunización contra *Streptococcus pneumoniae*, para la prevención de la enfermedad invasora en pacientes de 50 años en adelante o en grupos de alto riesgo simultáneamente con la de la influenza.^{3,13} Se administra a dosis única de 0.5 mL vía intramuscular, no debe aplicarse en el área glútea ni intravenosa, también se administra en sujetos que han sido vacunados con una conjugada neumocócica polisacárida.¹⁴

Es posible prevenir hasta 15 a 30% un nuevo episodio neumónico, se revacunarán a pacientes en riesgo alto seis años después⁵, el riesgo de padecer infección por neumococo es en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes afectados por enfermedades crónicas, como diabetes, asma o enfermedad cardiovascular, pulmonar y renal.³ El impacto en la economía es

importante porque las personas afectadas tienen riesgo de mortalidad, requieren hospitalización, por lo general, tiene estancias prolongadas y 33% de los pacientes se admiten a unidades de cuidados intensivos.³

En población geriátrica se ha demostrado que es seguro e inmunogénico, las poblaciones especiales con mayor riesgo de contraer una infección neumocócica como enfermedad de células falciformes o infección por VIH pueden recibir al menos una dosis de esta vacuna.¹⁴ En pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas la serie de inmunización recomendada consta de cuatro dosis de vacuna conjugada neumocócica,¹⁵ cada una de 0.5 mL, la primera dosis se administra entre 3 y 6 meses después del trasplante y debe respetarse el intervalo de al menos un mes entre dosis; se recomienda refuerzo a los seis meses después de la tercera dosis.¹⁴ No se ha determinado la seguridad durante el embarazo y la lactancia. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito y dolor articular.¹⁴

Vacunación especial

Éstas van de acuerdo con grupos especiales, como en el caso de personas que estén en contacto con ganado y veterinarios, como la vacuna de la fiebre Q, viajeros que se trasladan a África, sudeste asiático y América del Sur deberán vacunarse contra la fiebre amarilla, quienes viajan a China, Japón y Tailandia deberán aplicarse la vacuna de la encefalitis japonesa. A quienes visitan México, Centroamérica o Sudamérica está recomendada la vacuna contra el meningococo y hepatitis A. Asimismo, quienes viajan a Asia, África, América Latina e India deberán vacunarse contra el cólera.⁵

Vacuna contra el dengue

Previene la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue, debido a la infección por

flavivirus del dengue, existen cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), esta vacuna incluye los cuatro serotipos.¹⁶

El dengue grave afecta a la mayor parte de los países de Asia y Latinoamérica y se ha convertido en causa principal de hospitalización y muerte.¹⁶

La vacuna contra el dengue CYD-TDV es la única vacuna contra el dengue autorizada para aplicación en personas entre 9 y 45 años o 9 y 60 años de edad que vivan en zonas endémicas, mediante una serie de tres dosis en un programa de mes 0, 6 y 12 meses; protege contra serotipos 1, 2, 3 y 4. No se recomienda para el control de brotes, porque se basa en un programa de tres dosis repartidas en 12 meses.¹⁷ Ayuda a disminuir la circulación del virus y, por tanto, a mitigar la transmisión epidémica.¹⁶

Vacuna contra el meningococo

Es una vacuna conjugada contra meningococo serogrupos A, C, Y, W-135. Está compuesta de polisacárido de meningococo del grupo A, C, Y, W-135.¹⁵

Está indicada para la inmunización de niños a partir de los dos años de edad, adolescentes y adultos con riesgo incrementado de exposición y para prevenir la enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, Y, W-135. Se administra vía intramuscular en el músculo deltoides, puede administrarse en conjunto con otras vacunas en diferentes sitios de aplicación y de preferencia contralateral. Está restringida durante el embarazo y permitida durante la lactancia. Las reacciones adversas son somnolencia, cefalea, náusea, vómito, diarrea, exantema, irritabilidad, malestar general, dolor y eritema en el sitio de administración.¹⁵

Vacuna contra hepatitis A

Vacuna antihepatitis A inactivada, está indicada para inmunización activa frente a la infección



por el virus de la hepatitis A en personas en riesgo de exposición, como viajeros a zonas endémicas, las fuerzas armadas, personas con riesgo profesional, riesgo sexual, hemofílicos, usuarios de drogas intravenosas, contacto con personas infectadas, personas con enfermedad hepática o que tienen riesgo de enfermedad hepática crónica. Se administra a partir del año en adelante, se aplica vía intramuscular, debe posponerse tres meses en individuos que hayan recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas por la posibilidad de falla de la vacuna; puede aplicarse durante el embarazo y lactancia sólo cuando es claramente necesario. Las reacciones adversas son irritabilidad, cefalea, fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección.¹⁸

Vacuna antivariçela

El herpes zoster (HZ) es una enfermedad principalmente de adultos y adultos mayores provocada por el virus de la varicela, que queda alojado en el sistema nervioso y su reactivación provoca esta enfermedad, su incidencia es de 2.2 casos por 1000 personas al año.³

En cerca de 12% de los casos ocurren secuelas e incluyen la neuralgia posherpética (7.9%), infecciones bacterianas de la piel (2.3%), complicaciones oculares como uveítis y queratitis 1.6%, neuropatía motora (0.9%), meningitis (0.5%) y herpes zoster ótico (0.2%).³ La vacunación reduce de manera significativa la incidencia de zoster de 11.12 a 5.42 casos por 1000 personas al año. Existe variabilidad de resultado de costo-efectividad en dependencia del precio/costo de la vacuna y la edad del adulto mayor; la duración de la eficacia de la vacuna es mayor a tres años.³ La evidencia disponible en varios países de altos ingresos documenta las ganancias en calidad de vida y los beneficios económicos de la vacunación contra el herpes zoster en adultos mayores, sin considerar la perspectiva de la evaluación económica (social, sistema de

salud y financiador), por lo que resulta en una estrategia demostrada de costo efectividad.³

La vacuna antivariçela atenuada es un preparado estéril para administración subcutánea, en dosis de 0.65 mL que contiene 19,400 unidades formadoras de placa del virus Oka/Merck de varicela-zoster.¹³ Sus indicaciones son para prevenir el herpes zoster, la neuralgia posherpética, disminuir el dolor causado por el herpes zoster agudo o crónico en personas mayores a 50 años, sus contraindicaciones son la hipersensibilidad a los componentes de la vacuna incluyendo la gelatina, antecedente de reacción anafiláctica a neomicina porque contiene trazas de neomicina, manifestándose como dermatitis de contacto; sin embargo, el antecedente de dermatitis de contacto por neomicina no es contraindicación para recibir vacunas de virus vivos, el estado de inmunodeficiencia primaria o adquirida como leucemias agudas o crónicas, linfoma y otras alteraciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático, VIH/SIDA, tratamiento inmunosupresor, tuberculosis activa no tratada o el embarazo. No se ha determinado la seguridad de esta vacuna en adultos con VIH con o sin signos de inmunodeficiencia, sus efectos adversos son: cefalea, trastornos en el lugar de administración, como eritema, dolor, hinchazón y prurito, así como trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo, como dolor en las extremidades.¹³

Vacuna antivirus del papiloma humano

Está indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal, causado por los tipos 16 y 18; de lesiones precancerosas o displásicas causadas por tipo 6 y 11; de las genitales causadas por tipos 6 y 11 y NIC y adenocarcinoma cervicouterino *in situ*.¹⁹

En niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad contra la NIC 1 a 3 o AIS relacionado por el VPH 33, 52

y 58, también está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por VPH, como cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18, verrugas genitales (condilomas acuminados) causadas por VPH tipos 6 y 11, lesiones displásicas o precancerosas, como la neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3 causadas por VPH 6, 11, 16 y 18.¹⁹

La vía de administración es intramuscular en tres dosis individuales de 0.5 mL, la primera dosis en la fecha elegida, la segunda dosis dos meses después de la primera dosis y la tercera dosis seis meses después de la primera dosis a mujeres entre 19 y 49 años de edad.¹ Los estudios clínicos han demostrado su eficacia en individuos que recibieron las tres dosis en el transcurso de un año. La segunda dosis debe administrarse cuando menos un mes después de la primera y la tercera dosis debe administrarse cuando menos tres meses después de la segunda, las tres dosis deben administrarse dentro de un periodo de un año, alternativamente en pacientes de 9 a 13 años de edad puede administrarse en un esquema de dos dosis (0 y 6 meses o 0 y 12 meses), puede administrarse intramuscularmente en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.¹⁹

Consideraciones especiales. Debe evitarse el embarazo durante el tiempo de vacunación, no se ha evaluado su eficacia en pacientes mayores de 45 años de edad, puede ser administrada simultáneamente (en sitio de inyección distinto) con la vacuna de hepatitis B, vacuna meningocócica (grupos A, C y W-135), vacuna polisacárida conjugada con toxoide diftérico, vacuna toxoide tetánico y vacuna de poliomielitis.¹⁹

Las reacciones adversas más comunes son: cefalea, mareo, náusea, dolor en la extremidad de

aplicación, pirexia en el sitio de administración; como trastorno hematológico y del sistema linfático, linfadenopatía, trastornos del sistema nervioso central, encefalomielitis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, cefalea y síncope.¹⁹

CONCLUSIONES

Lograr la cobertura de vacunación en el adulto constituye un reto en este país porque la vacunación tiene un efecto positivo en la salud y en el envejecimiento de la población, debe aplicarse a todos los grupos de edad de acuerdo con sus indicaciones como un modelo de prevención, promoviendo el envejecimiento saludable para poder otorgar a nuestra población de adultos mejor calidad de vida.

Existe evidencia suficiente para documentar y recalcar la importancia de la vacunación en el adulto. Como médicos tenemos la responsabilidad de reforzar la práctica de vacunación como método de prevención en salud. Esta estrategia tiene un beneficio en el sistema de salud y en los pacientes en el cuidado de su bienestar.

Es un desafío y un objetivo para este país lograr tasas más altas de vacunación en el adulto, lo que permitirá prevenir enfermedades con alto riesgo de mortalidad, disminuyendo así costos hospitalarios y mejorando la esperanza y calidad de vida de la población.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Manual de Vacunación. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia 2017.
2. Gutiérrez Robledo L, García García L. Vacunación en el adulto mayor. 1ª ed. México: Academia Nacional de Medicina; 2015.
3. Gutiérrez Robledo L, García García L. Vacunación en el adulto mayor. 1st ed. México: Academia Nacional de Medicina; 2015.
4. Gutiérrez Robledo L, Caro López E, Guerrero Almeida M, Dehesa Violante M, Rodríguez Noriega E. 1º Consenso



- Mexicano de Vacunación en el Adulto. Gaceta Médica de México. 2017;153:5-70.
5. Luna, CM, Rizzo, O, Monteverde, A, Caberlotto, O, Buljuvasich, D, Ceccato, A, Colodenco, FD, Giugno, E, López, AM, Rojas, R, Zabert, G, Videla, A, Manti, A, Aruj, P, Cardozo, R, Fernández Acquier, M, Palma, I, Ríos, F. Recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades respiratorias. Documento de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para los neumonólogos. Revista Americana de Medicina Respiratoria [Internet]. 2015;15(4):314-324. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382143170008>
 6. Halabe Cherem J, Hamui Sutton A. El Ejercicio Actual de la Medicina [Internet]. *acmed.unam.mx*. 2008 [cited 23 December 2017]. http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/mar_01_ponencia.html
 7. Cruz-Hervert L, Ferreira-Guerrero E, Díaz-Ortega J. Cobertura de vacunación en adultos y adultos mayores en México. *Salud Pública de México*. 2013;55(Supl.2):300.
 8. Garate Pantoja R. Cartillas Nacionales de Salud [Internet]. Promoción de la Salud, Secretaría de Salud. 2017 [cited 29 December 2017]. Available from: <http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/programas/cartillas.html>
 9. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica TETANOL PUR Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-13.
 10. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica PROBIVAC-B. Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-11.
 11. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica Vacuna contra sarampión, parotiditis y rubeola Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-9
 12. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica AGRIPPAL S1 Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-6.
 13. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica Zostavax. Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-12.
 14. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica PREVENAR 13 V Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-48.
 15. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica MENVEO Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-22.
 16. Arredondo García J. Primera vacuna contra el dengue. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 2017;30:4-5.
 17. Carvalho A, Van Roy R, Andrus J. International Dengue Vaccine Communication and Advocacy: Challenges and Way Forward. *Expert Review of Vaccines*. 2016;15(4):539-545.
 18. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica HAVRIX Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-12.
 19. Cofepris, Secretaría de Salud. Ficha Técnica Gardasil. Ciudad de México: Cofepris, Secretaría de Salud; 2016;1-17.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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



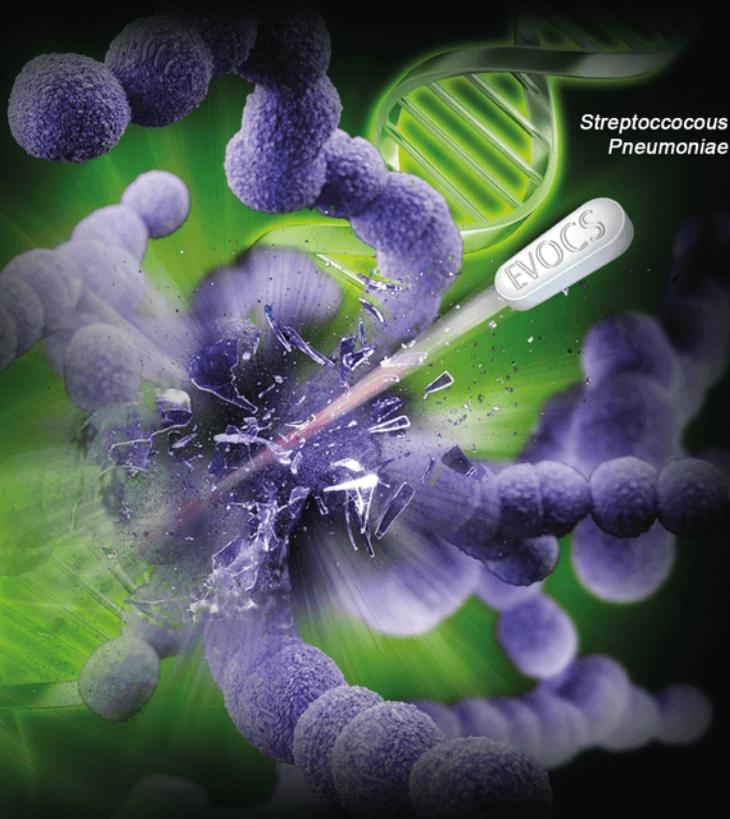
En Infecciones
respiratorias

EVOCS[®] III

levofloxacin

Una toma al día.¹

Alto índice de cumplimiento
de tratamiento.¹



*Streptococcus
Pneumoniae*



Impida su evolución desde el **DNA**



www.liomont.com

REFERENCIAS 1.- M. Fife, Thomas Jr., Segreti John, Dumbor Lala, et al. A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Oral Levofloxacin Versus Ceftriaxone and/or Cefuroxime Axetil in Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Antimicrobial agents and Chemotherapy. Sep 1997, vol. 41 No. 9, pp.1965-1972. No. de Ingreso SSA: 153300202C8361





Administración exitosa de omalizumab en pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC en un hospital universitario de Puebla

Successful use of omalizumab in patients with overlap syndrome asthma-COPD in a University Hospital of Puebla.

José Carlos Herrera-García,^{1,2} Ek Ixel Arellano-Montellano,¹ Luis Enrique Jaramillo-Arellano,² Andrea Espinoza-Arellano²

Resumen

El término asma/EPOC, denominado SOAE (sobreposición asma/EPOC), incluye a un subconjunto de pacientes con persistencia y limitación del flujo aéreo con características clínicas de asma y de EPOC. La falta de consenso de una definición de sobreposición asma/EPOC ha llevado a la amplia gama en prevalencia que varía entre 11 y 56% en la EPOC, 13 y 61% en el asma y 2% entre la población general. Los estudios iniciales han demostrado que omalizumab puede ser útil en pacientes con sobreposición asma/EPOC porque ha demostrado aliviar los síntomas, reducir las exacerbaciones y la hospitalización, así como mejorar los parámetros de función pulmonar y disminuir el requerimiento de esteroides en estos pacientes. Este artículo describe el efecto de omalizumab en cinco pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición asma/EPOC y administración de omalizumab. Se describe la experiencia de nuestro centro y los beneficios que el tratamiento ha dado a nuestros pacientes, que han permitido mejor calidad de vida y disminuir de manera radical su morbilidad.

PALABRAS CLAVE: Asma; EPOC; omalizumab.

Abstract

The term asthma/COPD, called SOAE (overlap asthma/EPOC acronym in English ACOS [asthma COPD overlap syndrome]), includes a subset of patients with persistence and airflow limitation that presents clinical features of both asthma and COPD. Lack of consensus on a definition of ACOS has led to the wide range in prevalence ranging between 11 and 56% in COPD, 13 and 61% in asthma, and 2% in the general population. The initial studies have shown that omalizumab may be useful in patients with ACOS, it has been shown to improve symptoms, reduce exacerbations and hospitalization, as well as improve lung function parameters and reduce steroid requirement in these patients. This paper describes the effect of omalizumab in 5 patients with a diagnosis of overlying asthma/COPD syndrome (SOAE) and administration of omalizumab. We describe the experience of our center and the benefits that the treatment has given to our patients. These benefits have allowed the patient a better quality of life and radically reduce their morbidity.

KEYWORDS: Asthma; COPD; Omalizumab.

¹ Clínica de Asma/EPOC, Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Puebla, Puebla, Pue., México.

² Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Pue., México.

Recibido: 15 de marzo 2018

Aceptado: 24 de julio 2018

Correspondencia

José Carlos Herrera García
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinoza-Arellano A. Administración exitosa de omalizumab en pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC en un hospital universitario de Puebla. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):298-301.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2090>



ANTECEDENTES

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos enfermedades respiratorias comunes vinculadas con la inflamación crónica de las vías respiratorias. En libros de texto, las dos se describen como trastornos distintos; sin embargo, cada vez hay más conciencia de que en la clínica son muy parecidos. La clínica en muchos pacientes puede tener características de ambos. El término asma/EPOC, denominado SOAE (sobreposición asma/EPOC del inglés *ACOS* [*asthma COPD overlap syndrome*]) incluye a un subconjunto de pacientes con persistencia y limitación del flujo aéreo que muestran características clínicas del asma y de la EPOC.¹

Los pacientes con ACOS se han excluido en gran parte de los estudios y, por tanto, la información de su epidemiología, patogénesis y tratamiento es escasa. Existen prevalencias de asma en 10 y 25% en la cohorte de asma. Otro estudio descrito en la cohorte EPOC encontró que 15% de ellos cumplía los criterios para ACOS. Otro estudio realizado en asmáticos que eran fumadores encontró que 27% de ellos tenían ACOS. Sin embargo, otro estudio realizado mostró que sólo 7% de los pacientes con asma/EPOC tenían ACOS. Esta amplia variación puede atribuirse, en parte, a la diferencia en los criterios utilizados para diagnosticar ACOS en los estudios anteriores. La falta de consenso de una definición de ACOS ha llevado a la amplia gama en prevalencia que varía entre 11 y 56% en la EPOC, 13 y 61% en el asma y 2% entre la población general.¹⁻⁶

En la última década, el interés en las características clínicas, importancia y consecuencias para los pacientes con características superpuestas de asma y EPOC ha sido renovado. En su estado más puro, el asma y la EPOC son afecciones clínicas distintas y fácilmente reconocibles. Además, las

pautas para el tratamiento del asma y la EPOC están bien establecidas y basadas en la evidencia.

Las incógnitas siguen aumentando para los pacientes en este grupo de síndrome de solapamiento que no responden a los tratamientos existentes, pero siguen siendo sintomáticos y con mayor riesgo de exacerbaciones. La ausencia de pautas de tratamiento se vuelve particularmente problemática cuando se considera la administración de biológicos. La experiencia con biológicos es más extensa con asma, pero los estudios de tratamientos contra el asma a menudo excluyen a los sujetos con antecedente de tabaquismo. Además, en los estudios de EPOC, generalmente se excluye el antecedente de asma. Por tanto, la orientación bien reconocida basada en la evidencia está ausente en gran medida, no se ha determinado cuál sería el mejor enfoque terapéutico, cuáles las características clínicas que tienen valor predictivo que reflejen la probabilidad de respuesta al tratamiento.⁷

Como muchos pacientes con síndrome de superposición de asma-EPOC podrían no lograr el control de la enfermedad con los tratamientos existentes, la consideración y la selección de un agente biológico es una importante necesidad clínica no satisfecha, para el clínico y para el paciente afectado.⁸

¿Cuáles son los efectos de omalizumab en esta cohorte de pacientes? El Registro australiano de Xolair evaluó la administración real de omalizumab para tratar el asma alérgica severa no controlada. Se evaluaron 177 participantes y 17 de éstos tenían diagnóstico médico de EPOC. Omalizumab resultó ser equivalentemente efectivo en pacientes con asma alérgica grave y diagnóstico médico de EPOC, así como asma grave sin EPOC. En el asma grave y la EPOC, el cuestionario de control del asma (ACQ) mejoró de 3.68 a 1.69 con la adición de omalizumab.⁸

Los estudios iniciales han demostrado que omalizumab puede ser útil en pacientes con ACOS. Ha demostrado aliviar los síntomas, reducir las exacerbaciones y la hospitalización, mejorar los parámetros de función pulmonar y disminuir el requerimiento de esteroides en estos pacientes. Sin embargo, se necesita un ensayo con distribución al azar para validar aún más esta observación. Nayci y su grupo publicaron la efectividad del tratamiento con omalizumab en la superposición de asma-EPOC en 2016 y describieron la reducción clínica en las exacerbaciones y el requerimiento de esteroides, el alivio de los síntomas y mejoría de los parámetros de la función pulmonar en seis pacientes. Dammert y colaboradores publicaron la administración de omalizumab en pacientes con EPOC y fenotipos atópicos en siete cohortes de pacientes con prueba de alergia positiva y mostraron que omalizumab redujo el número de exacerbaciones, hospitalizaciones y alivió los síntomas.^{9,10}

CASOS CLÍNICOS

Se comunican cinco casos de pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición asma/EPOC de acuerdo con los criterios establecidos (GINA/SEPAR) en el Departamento de Neumología (Clínica de Asma/EPOC) del Hospital Universitario de Puebla pertenecientes a la clínica y de la consulta externa que tras la aplicación de omalizumab (300 mg SC cada mes) aliviaron significativamente sus síntomas y mejoraron sus pruebas funcionales respiratorias principalmente en la espirometría. Los cinco pacientes dieron su consentimiento de presentación de casos (**Cuadros 1 y 2 y Figura 1**).

CONCLUSIÓN

Ahora hay evidencia que omalizumab mejora a los pacientes con sobreposición asma-EPOC. También existe evidencia en pacientes en dife-

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de sobreposición ASMA/EPOC

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad (años)	56	65	67	78	59
Antecedente familiar de asma	-	+	+	+	-
Atopia en la infancia	+	-	+	-	+
Diagnóstico de asma	+	+	+	+	+
Tabaquismo	+	+	+	+	+
Índice tabáquico	5	9	15	30	8
Radiografía de tórax	Normal	Anormal*	Anormal*	Normal	Anormal*
Espirometría					
Relación	68	67	65	65	65
Fracción espirada en un segundo	57	56	55	58	60
Posbroncodilatador	70	72	76	80	80
%	13	16	21	22	20
Mililitros	230	250	310	340	300
Pruebas cutáneas	+	+	+	+	+

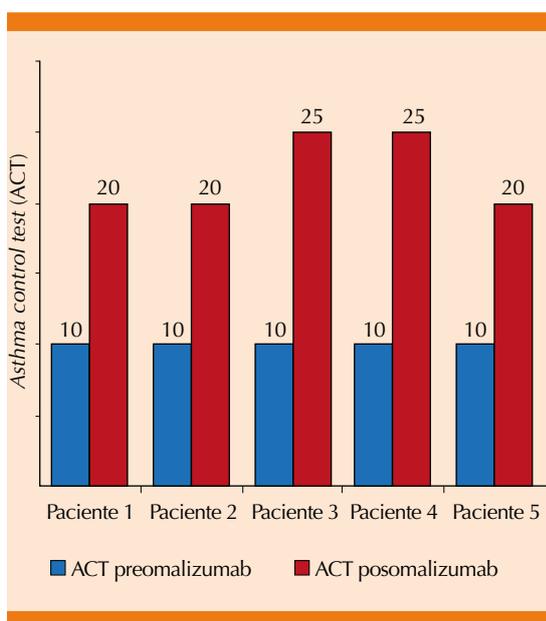
+: presente; -: ausente.

* anormal: aumento de flujo broncovascular, atrapamiento aéreo.

Cuadro 2. Mejoría clínica de los pacientes con síndrome de sobreposición asma/EPOC tras la aplicación de omalizumab

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Concentraciones de IgE (UI/L)	110	150	104	98	67
Dosis de omalizumab	300	300	300	300	300
ACT previa a omalizumab	10	10	10	10	10
ACT posterior a omalizumab	20	20	25	25	20
Administración de inhaladores	BD/EI	BD/EI	BD/EI	BD/EI	BD/EI

ACT: prueba de control del asma; BD/EI: broncodilatador/esteroide inhalado; IgE: inmunoglobulina E.

**Figura 1.** Alivio tras la aplicación de omalizumab.

rentes grupos de trabajo en todo el mundo. En la era de la medicina personalizada, es importante caracterizar por completo a nuestros pacientes y prescribir el tratamiento que tiene como objetivo mejorar su calidad de vida, siempre tomando en cuenta todo un estudio minucioso de las comorbilidades que lo complementen. Este trabajo demuestra como evidencia de vida real la administración exitosa del omalizumab en los pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC.

REFERENCIAS

1. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241-1249.
2. Sin DD, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
3. Cosio, et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in COPD cohort. *Chest*. 2016;149(1):45-52.
4. Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: A cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med* July 2015. DOI: 10.1038/nppcr.2015.47
5. Rodrigues D, Galego MA, Teixeira M, Vaz AP, Ferreira J. Characterization of ACOS patients in pulmonary outpatient consultation-applying the questionnaire by GINA/GOLD consensus. *Eur Respir J* 2016. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA869.
6. Herrera J, et al. Prevalence of asthma-COPD patients in pulmonary department and asthma/COPD clinic consultation: A cohort study: in press.
7. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab anti-IgE therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol* Jun 2016;38(3). DOI: 10.3109/08923973.2016.1173057.
8. Busse WW, et al. Clinical preview, biologicals for asthma in patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Lancet* March 2017;5:176-177.
9. Nayci SA, Ozgur E, Tastekin E, Ozge C. Effectiveness of omalizumab treatment in Asthma-COPD Overlap syndrome In: *Chest Annual Meeting 2016*. 22-26 Los Angeles, Cal. DOI: <http://dx-doi.org/101016/j.chest.2016.08.967>.
10. Dammert P, Jawahar D. Omalizumab in patients with COPD and atopic phenotype: A case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A6246.

NUEVO

Garbican®

Pregabalina

INHIBE LOS NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON DOLOR¹

EFICACIA COMPROBADA EN EL MANEJO DE NEUROPATÍAS.^{3,5,6}



DOSIS
2 A 3 
VECES 
AL DÍA⁸



 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1938
www.liomont.com

BENEFICIOS:

Primera línea de tratamiento en neuropatías según la FESN³.

EFICACIA

Nivel de evidencia "A" en el tratamiento de la neuropatía diabética.³

POTENCIA

Mayor potencia que gabapentina en la **reducción del dolor.**⁴

Baja incidencia de eventos adversos.⁵

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO⁵

Buena tolerabilidad.⁶

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.⁷

EL MEJOR ACTO PARA SU PACIENTE

Referencias:

- Carretero CM. Pregabalina. Actividad analgésica y antieptélica. OFFARM 2005;24(11):123-125
- Correa-Ilanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Condes 2014;25(2):189-199
- Aitai N, Cruco G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
- Wang CMB, Liu D, Fumback WE, et al. The cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin for peripheral neuropathic pain (pNeP) and postherpetic neuralgia (PHN) in China. Pain Ther 2016;5:81-91
- González J. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor 2005;12(1):169-180
- Horga de la Parte J, Horga A, Horga G, et al. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007;5:167-173
- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia 2004;45(Suppl 6):13-18
- Información Para Prescribir Garbican®

Reg. Núm. 068M2015 SSA.IV. No. de Ingreso: 173300202003751.



Hematomas hepáticos subcapsulares posparto en síndrome HELLP

Postpartum subcapsular hepatic hematomas in HELLP syndrome.

Inés López-Islas,¹ Juan Carlos De la Cerda-Ángeles,² Abraham Juan Maxil-Sánchez,¹ Juan Ernesto Vásquez-Vásquez¹

Resumen

El síndrome HELLP es una complicación del embarazo que puede ser mortal cuando sobreviene hematoma hepático subcapsular o ruptura hepática, su tratamiento puede ser conservador, embolización de la arteria hepática, drenaje quirúrgico e incluso trasplante hepático. Se comunica el caso de una paciente de 37 años de edad, multipara, que tuvo preeclampsia y en el posparto hematomas hepáticos subcapsulares que requirió inicialmente manejo conservador, posteriormente embolización supraselectiva de la arteria hepática derecha y finalmente laparotomía exploradora con drenaje de hematomas y colecistectomía abierta por necrosis vesicular, así como vigilancia por hematomas hepáticos residuales posquirúrgicos. Fue egresada estable en términos cardiohemodinámicos y respiratorios. Establecer de forma oportuna el diagnóstico y tratamiento del hematoma hepático subcapsular en pacientes con síndrome HELLP puede disminuir la mortalidad; la vigilancia clínica, bioquímica y con estudios de imagen es importante.

PALABRAS CLAVE: Síndrome HELLP; hematoma; hepático; subcapsular; preeclampsia; necrosis.

Abstract

HELLP syndrome is a complication of pregnancy that can be fatal when subcapsular hepatic hematoma or hepatic rupture occurs, its management can be conservative or can include embolization of the hepatic artery, surgical drainage and even liver transplantation. This paper reports the case of a 37-year-old multiparous patient who presented preeclampsia and in the postpartum hepatic subcapsular hematomas that initially required conservative management, later supraselective embolization of the right hepatic artery and finally exploratory laparotomy with drainage of hematomas and open cholecystectomy due to vesicular necrosis, as well as surveillance for post-surgical residual hepatic hematomas. She was discharged stable in cardiohemodynamic and respiratory terms. The timely diagnosis and treatment of subcapsular hepatic hematoma in patients with HELLP syndrome can reduce mortality; clinical, biochemistry and imaging studies monitoring are important.

KEYWORDS: HELLP syndrome; Hematoma; Hepatic; Subcapsular; Preeclampsia; Necrosis.

¹ Unidad de Cuidados Intensivos.

² Dirección Médica.

Hospital General Dr. Enrique Cabrera, Secretaría de Salud de la Ciudad de México, Ciudad de México.

Recibido: 28 de marzo 2018

Aceptado: 9 de diciembre 2018

Correspondencia

Inés López Islas
ineslopezislal@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

López-Islas I, De la Cerda-Ángeles JC, Maxil-Sánchez AJ, Vásquez-Vásquez JE. Hematomas hepáticos subcapsulares posparto en síndrome HELLP. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):302-307. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2119>



ANTECEDENTES

El hematoma hepático subcapsular se ha reportado en menos de 2% de los embarazos complicados con síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas altas y trombocitopenia),¹ su ruptura puede llevar a mortalidad materna de 25 a 50%.² El hematoma hepático subcapsular lo describió en 1844 Abercrombie;³ afecta con mayor frecuencia al lóbulo hepático derecho y consiste en la acumulación de sangre entre la cápsula de Glisson y el parénquima hepático.⁴ Se ha reportado que el manejo conservador en el hematoma hepático no complicado es lo establecido, siempre y cuando se lleve un seguimiento observacional así como con estudios de imagen como ultrasonido y tomografía,⁵ pero si ocurre ruptura, el tratamiento es variable, desde empaquetamiento hepático, embolización de la arteria hepática, laparotomía de emergencia y en casos severos trasplante hepático.

En este caso, reportamos el seguimiento y manejo de una paciente con preeclampsia y síndrome HELLP complicada con hematomas hepáticos subcapsulares.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad, madre hipertensa, negó otros antecedentes de importancia, tenía cinco embarazos y cinco partos. Fue trasladada de un hospital materno-infantil con los diagnósticos de puerperio posparto (38 semanas de gestación) inmediato complicado con preeclampsia con criterios de severidad, síndrome HELLP (AST 184 UI/L, ALT 200, DHL 378 UI/L, BT 1.5 mg/dL, plaquetas 37×10^3) y hemorragia obstétrica (atonía uterina remitida con fármacos uterotónicos, sangrado de 1000 cc), en sala de recuperación tuvo dolor en el hipocondrio derecho. El ultrasonido hepático reportó hígado aumentado de tamaño, parénquima con ecotextura heterogénea y ecogenicidad

aumentada en segmentos V, VII, VIII, imagen heterogénea de 123 x 85 x 104 mm, colédoco 5 mm, espacio hepatorenal, imagen hipoeocogénica de bordes irregulares con dimensiones de 93 x 86 x 85 mm con volumen de 358 cc, presión arterial 186/115 mmHg, cefalea, acúfenos y epigastralgia. Antes de su traslado recibió hidralazina IV, infusión de sulfato de magnesio. Ingresó a la UCI del Hospital General Dr. Enrique Cabrera, con presión arterial de 150/110 mmHg, Hb 9 g/dL, hto 27, plaquetas 43×10^3 , leucocitos 5.4×10^3 , fibrinógeno 848. Examen general de orina: pH 7.5, densidad 1015, proteínas 100 mg/dL. La paciente fue tratada conservadoramente con soluciones cristaloides, antihipertensivos (hidralazina intravenosa, nifedipino de liberación prolongada y metoprolol vía oral), antibiótico profiláctico, transfusión de una aféresis plaquetaria, se controló la hipertensión y se corrigió la trombocitopenia.

A las 48 horas la tomografía axial computada (TAC) abdominal evidenció hematomas subcapsulares hepáticos agudos y subagudos asociados con zonas de infarto intraparenquimatoso y probable ruptura en segmento IV, V y VIII (**Figura 1**). La paciente fue valorada por el servicio de Cirugía general, donde se indicó tratamiento no quirúrgico, a las 24 horas, se incrementó el dolor y descendió 3 g la Hb (de 9 a 6 g/dL), plaquetas 198×10^3 , se transfundieron cuatro concentrados eritrocitarios y fue enviada a hospital público de tercer nivel para realizar embolización supraselectiva de la arteria hepática derecha y angiografía selectiva de tronco celiaco, a su reingreso a nuestro servicio, la TAC abdominal de control mostró hematomas subcapsulares hepáticos agudos y subagudos secundarios a ruptura hepática posembolización selectiva, el de mayor tamaño mostró aumento de volumen y el segundo disminución en 22% (**Figura 2**); a las 24 horas refirió nuevamente dolor en el hipocondrio derecho de intensidad 8/10, descenso de 2 g de Hb, BT 4.2 mg/dL, BD 2.5 mg/dL, BI 1.7 mg/dL,

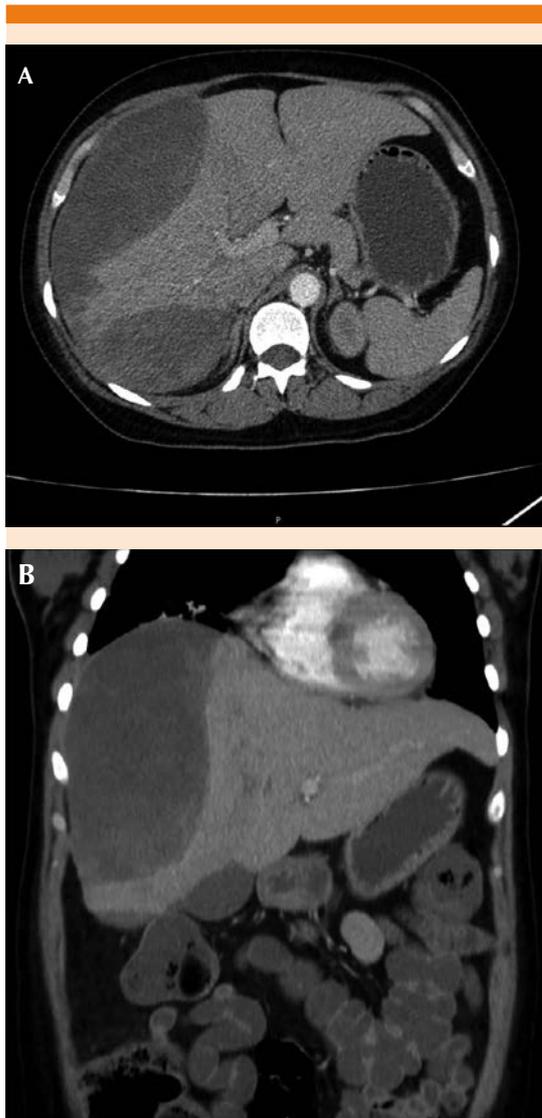


Figura 1. Tomografía computada de abdomen en corte axial (A) y coronal (B), donde se observan hematomas subcapsulares hepáticos agudos y subagudos asociados con zonas de infarto intraparenquimatoso.

AST 307 UI/L, ALT 128 UI/L, DHL 757, GGT 194 UI/L, ácido úrico 3.3 mg/dL. El servicio de Cirugía general realizó laparotomía exploradora de urgencia con drenaje de hematomas hepáticos y colecistectomía abierta, esta última por padecer necrosis de la vesícula biliar, sangrado



Figura 2. Tomografía axial computada de abdomen que muestra hematomas subcapsulares hepáticos agudos y subagudos secundarios a ruptura hepática posembolización selectiva, el de mayor tamaño con aumento de volumen y el segundo con disminución en 22%.

total de 2000 cc, se hemotransfundió, reingresó a la UCI orointubada y bajo sedación, a las 48 horas se decanuló de acuerdo con el protocolo y a las 12 horas toleraba la dieta; la TAC abdominal de control mostró hematomas subcapsulares hepáticos agudos y subagudos secundarios a ruptura hepática posembolización selectiva y drenaje quirúrgico con disminución del tamaño de ambos (**Figura 3**). Su hipertensión se controló (presión arterial: 130/80mmHg) con metoprolol, prazosina y nifedipino de liberación prolongada, las transaminasas y bilirrubinas se normalizaron.

La paciente fue egresada a piso de Cirugía general neurológicamente íntegra y estable en términos cardiorrespiratorios; continuó tratamiento conservador de los hematomas residuales y fue enviada al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para el tratamiento del derrame pleural derecho, posteriormente fue egresada a su domicilio. El

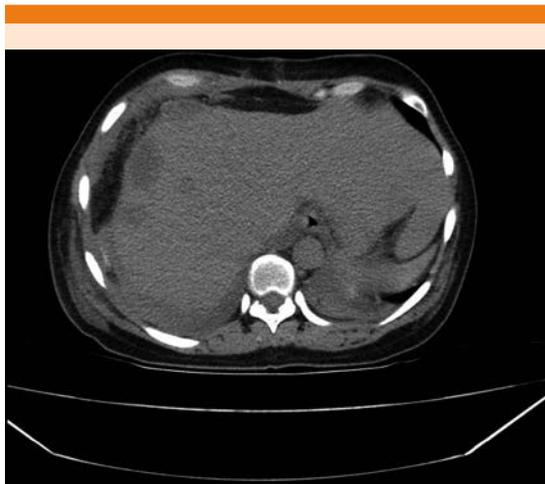


Figura 3. Tomografía axial computada abdominal post-drenaje quirúrgico, que muestra hematomas hepáticos subcapsulares agudos y subagudos con disminución de tamaño.

Cuadro 1 muestra los estudios de laboratorio efectuados desde su traslado hasta su egreso de terapia intensiva.

DISCUSIÓN

La paciente tenía como factores de riesgo de síndrome HELLP: la edad, multiparidad y preeclampsia, tenía dolor abdominal y la tríada que consiste en trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y hemólisis. La fisiopatogenia de este síndrome no se conoce por completo, se ha relacionado con la microangiopatía que sobreviene durante el embarazo y la posterior disfunción endotelial, con la activación de la cascada de coagulación intravascular, se caracteriza por hemólisis secundaria a lesión vascular, la obstrucción del flujo sanguíneo hepático se debe a depósitos de fibrina en los sinusoides hepáticos que conduce al aumento de las enzimas hepáticas y ocasionalmente a la formación de hematoma hepático subcapsular o ruptura hepática.⁶

La ruptura del hematoma hepático subcapsular secundario a síndrome HELLP tiene alta mortalidad y puede sobrevenir seis semanas después de establecido el diagnóstico;⁷ en nuestra paciente ocurrió a las 48 horas, el tratamiento inicial fue conservador, como se ha reportado en la bibliografía,⁶ con soluciones cristaloides, antihipertensivos y transfusión de hemoderivados, manteniéndose estable en términos cardiodinámicos y asintomática; sin embargo, a las 48 horas tuvo inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal y descenso de la hemoglobina, que requirió embolización de la arteria hepática derecha y angiografía selectiva del tronco celiaco para tratar de controlar y limitar la extensión de la hemorragia, existe controversia en realizar la embolización o cirugía, una de las complicaciones que pueden ocurrir por el primer procedimiento es la necrosis hepática y vesicular,⁸ la paciente padeció la vesicular, que fue la causa de exacerbación de la hepatalgia, por ello, además de realizar el drenaje de hematoma también se hizo colecistectomía. Cuando se decide realizar laparotomía de urgencia se ha recomendado el empaquetamiento hepático temporal y drenaje, porque tiene la menor tasa de mortalidad (20-30%), después es la embolización hepática (35%), la ligadura de la arteria hepática (40%) y la lobectomía hepática (75%). El trasplante hepático es el último recurso para casos resistentes a las técnicas anteriores o para aquellos en los que lesiones hepáticas extensas conducen a insuficiencia hepática progresiva.⁹ Los agentes prohemostáticos, como fibrinógeno humano, pueden ser una opción durante la cirugía.¹⁰ La paciente recibió antibiótico profiláctico porque se ha reportado que el tratamiento por laparotomía tiene incidencia de sepsis posoperatoria de 20-30% y la mortalidad llega a ser de 40%.¹¹

Al final la paciente requirió laparotomía exploradora para drenaje de los hematomas porque a pesar de haberse realizado la embolización de

Cuadro 1. Resultados de laboratorio de la paciente desde su traslado hasta su egreso de terapia intensiva

	Traslado	Día 1	Día 2	Día 3	Día 6	Día 7	Día 15
Hemoglobina (g/dL)	9.5	9.5	9	6	10.3	8.1	11
Plaquetas (x 10 ³)	37	43	272	198	271	342	359
Bilirrubina total (mg/dL)	1.5	1.4	0.7	0.6	0.6	4.2	1
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	184	180	41	76	78	307	21
Alanino aminotransferasa (UI/L)	200	198	77	60	58	128	44
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	378	510	420	566	580	757	360
TP (seg)	9	8.9	9.5	10.2	10	10.5	10
TTP (seg)	21	22.8	21.6	22	21	23	26
Fibrinógeno (mg/dL)	850	848	> 980	> 950	> 950	> 981	900
Creatinina (mg/dL)	0.3	0.5	0.5	0.2	0.4	0.5	0.3
Glucosa (mg/dL)	95	132	97	86	95	94	89

la arteria hepática derecha, uno de los hematomas aumentó de tamaño y sobrevino necrosis vesicular, por lo que se deberá valorar realizar directamente la cirugía; si el hospital donde se establece el diagnóstico no cuenta con el equipo médico especializado, estudios de laboratorio y de imagen, así como banco de sangre, las pacientes deben enviarse a otra unidad.

El diagnóstico diferencial del síndrome HELLP es con hígado graso, colestasis gravídica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico.

Para establecer el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo deben cumplirse seis o más de los criterios de Swansea, que incluyen: vómito, dolor abdominal, polidipsia, encefalopatía, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hiperuricemia, leucocitosis, elevación de transaminasas, hiperamonemia, insuficiencia renal, coagulopatía (prolongación de tiempos de coagulación);¹² la paciente del caso comunicado sólo tenía tres de estos criterios, por lo que no se trató de hígado graso, además, en el ultrasonido hepático no se reportaron cambios compatibles con esa enfermedad.

La colestasis gravídica sobreviene en el segundo y tercer trimestres del embarazo, se manifiesta con prurito intenso palmo-plantar que se incrementa durante las noches en 95% de las pacientes, ictericia, esteatorrea, malestar general, vómito, náusea, anorexia; los estudios de laboratorio reportan transaminasas > 500 U/L, GGT elevada, ácidos biliares elevados > 10 mmol, bilirrubinas < 5 mg/dL, TP normal o acortado, hipercolesterolemia, elevación temprana de LDL (lipoproteína de baja densidad); su evolución es progresiva, inicialmente el único dato es el prurito y cuatro semanas después el resto de los síntomas, no causa trombocitopenia, insuficiencia hepática o renal aguda,¹³ por lo que esta enfermedad se descartó en nuestra paciente.

Las microangiopatías, como el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombocitopénica trombótica, pueden sobrevenir en cualquier momento del embarazo, se manifiestan con fiebre, malestar general, náuseas, vómito, encefalopatía, oliguria o anuria; cursan con anemia hemolítica, aumento de creatinina sérica, leucocitosis, trombocitopenia, el síndrome urémico hemolítico afecta el riñón



principalmente, la púrpura trombocitopénica trombótica tiene déficit de fvW y afección neurológica, pueden haber antecedente de pérdidas fetales en el segundo trimestre, vinculadas con trombosis microvascular, isquemia e infarto placentario.¹⁴ La paciente en ningún momento tuvo deterioro neurológico ni elevación de azoados, la uremis se mantuvo dentro de parámetros normales, sin antecedentes de pérdidas fetales en el segundo trimestre del embarazo, por lo que se descartaron estas enfermedades.

Todas estas enfermedades deben ser consideradas diagnóstico diferencial de síndrome HELLP, pueden sobrevenir en el tercer trimestre del embarazo, pero sobre todo el hígado graso agudo del embarazo y el síndrome urémico hemolítico pueden causar insuficiencia hepática severa e incluso hemorragia intrahepática como el síndrome HELLP y confundir el diagnóstico, para descartar los diagnósticos diferenciales son de gran utilidad los antecedentes gineco-obstétricos, las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los estudios de laboratorio y gabinete.

CONCLUSIONES

Los hematomas hepáticos subcapsulares en pacientes con síndrome HELLP son poco frecuentes; se estableció el diagnóstico e inicialmente se decidió tratamiento conservador y súbitamente la paciente tuvo inestabilidad hemodinámica; si el dolor en el hipocondrio derecho es intermitente se deberá realizar de inmediato un ultrasonido o tomografía por la alta posibilidad de tratarse de crecimiento, ruptura o resangrado, en quienes se deberá contemplar el tratamiento quirúrgico oportuno, utilizando una de las técnicas quirúrgicas con menor tasa de mortalidad.

REFERENCIAS

1. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options--a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):106-112.
2. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenberg RL, Joffe G. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-10.
3. Abercrombie J. Case of hemorrhage of the liver. *London Medical Gazette* 1844;34:792.
4. Ndzengue A, Hammoudeh F, Brutus P, et al. An obscure case of hepatic subcapsular hematoma. *Case Reports Gastroenterol* 2011;5(1):223-226.
5. Carlson KL, Bader CL. Ruptured subcapsular liver hematoma in pregnancy: a case report of nonsurgical management. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:558-60.
6. Cernea D, Dragoescu A, Novac M. HELLP syndrome complicated with postpartum subcapsular ruptured liver hematoma and purtscher-like retinopathy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012, doi:10.1155/2012/856135
7. Sheikh RA, Yasmeen S, Paul y MP, Riegler JL. Spontaneous intrahepatic hemorrhage and hepatic rupture in the HELLP syndrome: Four cases and a review. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:323-8.
8. Mohr AM, Lavery RF, Barone A, et al. Angiographic embolization for livers injuries: low mortality, high morbidity. *J Trauma* 2003;55:1077-81; discussion 1081-2.
9. Miguelote RF, Costa V, Vivas J, Gonzaga L, Alpoim Menezes C. Postpartum spontaneous rupture of a liver hematoma associated with preeclampsia and HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:923-926.
10. Hunter SK, Martin M, Benda JA, Zlantnik FJ. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;85:819-22.
11. Reed RL, Merrell Rc, Meyers WC, Fischer RP. Continuing evolution in the approach to severe liver trauma. *Ann Surg* 1992;216:524-38.
12. Sánchez L, Olivares JM, Valdés V, Millán MP, Rodríguez C. Hígado graso agudo del embarazo, una patología infra-diagnosticada. A propósito de 2 casos clínicos. *Prog Obstet Ginecol* 2015;58(2):81-87.
13. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: Updates in pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:838-846.
14. Neave L, Scully M. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy. *Transfus Med Rev* 218. <https://doi.org/10.1016/j.tvrv.2018.08.002>



EL RIESGO DE INFLUENZA ESTÁ
EN TODAS PARTES

Seltaferon[®]
Osetamivir 75

TAMBIÉN



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

Referencia: 1. Lineamientos para prevenir y mitigar los efectos de la influenza A (H1N1) en el sector educativo. Programa Escuela y Salud. SEP. SALUD. 2010. Internet. En línea: <http://www.seslp.gob.mx/transparencia/LinInfluenza.pdf> Consultado en: septiembre de 2018.

Aviso no. de entrada: 183300202C6982

Seltaferon[®] cápsulas Reg. Núm.: 179M2016 SSA IV





Hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol

Hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole.

Miriam Barrera-Salas,¹ Daniel Ramón Hernández-Salcedo,² Raúl Valencia-López³

Resumen

La hipercalemia inducida por el trimetoprim-sulfametoxazol, descrita en 1983, es un efecto secundario relativamente común pero en ocasiones no diagnosticado que puede poner en peligro la vida de los pacientes. Existen condiciones que aumentan el riesgo de padecerla, entre las que se encuentran, por ejemplo, la diabetes mellitus y la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Se describe el caso de una paciente que, al tercer día de administración de trimetoprim-sulfametoxazol para el tratamiento de una infección de vías urinarias recurrente tuvo hipercalemia severa en el contexto del tratamiento conjunto con inhibidores del sistema renina-angiotensina, que remitió con medidas anticalémicas y con la suspensión del tratamiento antibiótico.

PALABRAS CLAVE: Hipercalemia; trimetoprim; sulfametoxazol.

Abstract

Hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole therapy, described in 1983, is a frequent, yet less thought-of complication that can be dangerous and can cause death. There are conditions that increase the risk of presenting it, including, for example, diabetes mellitus and the use of renin-angiotensin system inhibition. This paper describes the case of a female patient who, on the third day of administration of trimethoprim-sulfamethoxazole for the management of a recurrent urinary tract infection, presented severe hyperkalemia, in the context of concomitant use of renin-angiotensin system inhibition, that was cured with antikallemic measures and with the suspension of antibiotic treatment.

KEYWORDS: Hyperkalemia; Trimethoprim; Sulfamethoxazole.

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe.

³ Profesor adjunto.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 26 de abril 2018

Aceptado: 19 de junio 2018

Correspondencia

Daniel Ramón Hernández Salcedo
dezsalcado@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Barrera-Salas M, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R. Hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):308-312.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2194>



ANTECEDENTES

El trimetoprim-sulfametoxazol es la combinación de dos antibióticos que actúan inhibiendo de manera secuencial la síntesis bacteriana a partir del dihidrofolato y de la enzima dihidrofolato reductasa con disminución de la producción del ácido tetrahidrofólico, que es la forma fisiológicamente activa del ácido fólico con lo que se disminuye la síntesis de timidina, de purinas y por tanto la síntesis del ADN bacteriano.¹ Tras la administración oral, el trimetoprim se absorbe por completo del tubo gastrointestinal. Dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión, el trimetoprim alcanza altas concentraciones urinarias, con 50 a 60% del fármaco excretado por el riñón.²

El espectro bacteriano del trimetoprim-sulfametoxazol le ha permitido ser parte importante en el tratamiento de infecciones urinarias, de tejidos blandos, gastrointestinales y del sistema respiratorio, infecciones causadas por *Toxoplasma gondii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Staphylococcus aureus* MRSA, así como en la profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunodeprimidos, incluidos pacientes neutropénicos, con inmunosupresión farmacológica o con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³ Introducido al mercado en 1968, el trimetoprim-sulfametoxazol sigue siendo un antibiótico popular debido a su bajo costo, eficacia y familiaridad entre los clínicos.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 81 años de edad, con antecedentes personales patológicos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Su tratamiento consistía en glimepirida, metformina, metoprolol, hidroclorotiazida, amlodipino, valsartán y gemfibrozilo. La paciente tenía diagnóstico de infección de vías urinarias complicada recurrente desde 2015, por lo que

había recibido tratamiento con macrodantina y fosfomicina. Inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol 800/160 mg, una tableta cada 12 horas desde hacía tres días.

Acudió al servicio de urgencias por padecer astenia, adinamia, cansancio fácil y malestar general de tres días de evolución. A la exploración física se encontró en aceptables condiciones generales y sin ninguna alteración significativa. Se decidió su internamiento hospitalario para su evaluación y manejo médico.

Los exámenes de laboratorio tomados a su ingreso revelaron hipercalemia severa y elevación de las cifras de creatinina sérica con disminución de la tasa de filtrado glomerular calculada por CKD EPI en 30.01 mL/min/1.73 m², además, el hemograma y la gasometría arterial no mostraron alteraciones significativas (**Cuadro 1**). El electrocardiograma de 12 derivaciones mostró frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto con ondas T acuminadas simétricas en V2-V5.

La hipercalemia se trató inmediatamente. La paciente recibió gluconato de calcio a dosis de 1 g IV, solución polarizante con insulina 10 unidades IV y 50 mL de solución glucosada a 50%, albuterol 2.5 mg/3 mL nebulizado y suspensión de kayexalato 30 g/120 mL vía oral.

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio

Examen	Valor inicial	Día 3	Valor de referencia
Potasio, mEq/L	7.6	4.0	3.5-5.3
Sodio, mEq/L	136	142	135-145
Cloro, mEq/L	115	118	95-105
Creatinina, mg/dL	1.6 ^a	0.89	0.6-1.2
BUN, mg/dL	36	24	10-20
Glucosa, mg/dL	85	89	90-110
Albúmina, g/dL	3.9	-	3.5-5.0

^a Tasa de filtrado glomerular por depuración de creatinina: 30.0 mL/min/1.73 m².

Durante su estancia, la creatinina disminuyó hasta cifras normales y su ultrasonido renal no reveló alteraciones. El ecocardiograma mostró fracción de eyección de 65% y sin alteraciones en el movimiento de la pared. Se determinó que el estado de la paciente se debía a la hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en el contexto del tratamiento conjunto con inhibidor del sistema renina-angiotensina.

DISCUSIÓN

El trimetoprim-sulfametoxazol se introdujo al mercado a finales del decenio de 1960 con base en varias ventajas, entre ellas, la potencialización de la combinación de estos dos componentes, así como la disminución de la resistencia bacteriana a cualquiera de los dos componentes. En 1983 Kaufman publicó la primera descripción de hipercalemia asociada con dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con leucemia infectado con *Pneumocystis jirovecii* que remitió con la suspensión de este medicamento, pero la hipercalemia sobrevino nuevamente tres semanas después de la reintroducción con trimetoprim-sulfametoxazol.⁵ Se postuló que se asoció con dosis alta de trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, estudios clínicos más recientes demostraron que la hipercalemia puede manifestarse incluso con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis estándar.⁶

La hipercalemia se define como la concentración sérica de potasio > 5.3 mmol/L y comúnmente se clasifica como leve (5.4-6.0 mmol/L), moderada (6.1-6.5 mmol/L) o severa (> 6.5 mmol/L).⁷ La prevalencia de hipercalemia severa en la población general es de 2-3%,⁸ pero en los pacientes hospitalizados puede llegar a ser hasta de 10% y el factor desencadenante principal es la agudización de la enfermedad renal crónica identificada incluso en 70% de los pacientes.⁹

Aproximadamente 80% de los pacientes que reciben trimetoprim-sulfametoxazol tienen aumento en las concentraciones de potasio sérico de al menos 0.36 mEq/L y 6% padecen hipercalemia con concentraciones mayores a 5.4 mEq/L.¹⁰ Los efectos de la hipercalemia aparecen, en promedio, 4 a 6 días después de iniciado el tratamiento.³

El mecanismo por el que trimetoprim-sulfametoxazol produce hipercalemia es por medio de la inhibición similar a la amilorida en los canales de sodio en el epitelio del túbulo distal, lo que da lugar a la secreción alterada de potasio y a la reabsorción de sodio.¹¹

Existen afecciones en las que los efectos del trimetoprim-sulfametoxazol pueden ser más frecuentes (**Cuadro 2**).

En un estudio de cohorte realizado en Ontario, Canadá, en pacientes de 66 años de edad o mayores, de una población que incluyó a 439,677 pacientes que tomaban inhibidores del sistema renina angiotensina, se encontró un riesgo siete veces mayor de hospitalización por hipercalemia entre los que tomaban trimetoprim-sulfametoxazol en comparación con los que tomaban otros antibióticos. En comparación con la amoxicilina,

Cuadro 2. Factores de riesgo de hipercalemia

Enfermedad renal crónica
Diabetes mellitus
Insuficiencia cardíaca descompensada
Medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la liberación de renina de células yuxtglomerulares: β-bloqueadores; inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus; antiinflamatorios no esteroideos • Inhibición de la liberación de aldosterona de la glándula suprarrenal: heparina; ketoconazol • Bloqueo de los receptores mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona • Bloqueo del canal epitelial de sodio en el conducto colector renal: amilorida, triamtereno y trimetoprim.
Suplementos con potasio, comida alta en potasio y algunas hierbas en el contexto de pacientes con enfermedad renal.



se observó una razón de momios ajustada de 1.38 (IC95% 1.09-1.76) para la muerte súbita en pacientes prescritos con un inhibidor del sistema renina-angiotensina. La razón de momios ajustada fue de 2.46 (IC95%: 1.55-3.90) en los prescritos con trimetoprim y espironolactona (aproximadamente 50% también recibieron un inhibidor del sistema renina-angiotensina).¹² En otro estudio, la prescripción de trimetoprim con un inhibidor del sistema renina-angiotensina se vinculó con una razón de momios ajustada de 6.7 (IC95% 4.5-10.0) para la hospitalización por hipercalemia, en comparación con los asociados con la prescripción de amoxicilina.¹³

Los inhibidores del sistema renina angiotensina son generalmente bien tolerados; sin embargo el potencial de hipercalemia grave es una consideración importante en los pacientes que están recibiendo estos fármacos, sobre todo cuando existen otros factores de riesgo de hipercalemia. En la práctica clínica la hipercalemia sobreviene en aproximadamente 10% de los pacientes ambulatorios dentro de un año después del inicio de la terapia con IECAs.¹⁰

Aunque es poco frecuente, el trimetoprim-sulfametoxazol también puede causar lesión renal en pacientes sanos. Este efecto adverso generalmente se manifiesta como una forma de síndrome de hipersensibilidad al fármaco, más comúnmente nefritis intersticial aguda.¹⁴ Los hallazgos clásicos incluyen fiebre, erupción cutánea y concentración elevada de creatinina. Si están presentes, la eosinofilia y la eosinofilia apoyan el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye.⁴ Un mecanismo mucho menos común por el que el trimetoprim-sulfametoxazol puede causar lesión renal aguda es la tubulopatía obstructiva resultante de la precipitación intraluminal del sulfametoxazol.⁴ El trimetoprim antagoniza la secreción tubular renal de creatinina, causando aumento en la concentración sérica de creatinina que puede interpretarse como una lesión renal aguda; sin

embargo, no hay cambios en la tasa de filtración glomerular.¹³

En un estudio efectuado durante tres años en 1662 pacientes hospitalizados con edad promedio de 65 años, en el que se les prescribió trimetoprim-sulfametoxazol, 573 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados fueron que 11.2% de los pacientes padecieron lesión renal aguda, 0.9% tuvieron sólo elevación de la creatinina sérica y 88% no tuvieron cambios en la creatinina. El 5.8% de los pacientes con lesión renal aguda no tuvieron factores de riesgo reconocidos de lesión renal aguda y se encontró que 4.9% tenían una o más explicaciones alternativas para la lesión renal aguda, por ejemplo, medicamentos nefrotóxicos y enfermedades crónico-degenerativas. La lesión renal aguda sobrevino tan pronto como el día 3, pero, en promedio, ocurrió el día 8 del inicio del tratamiento.¹⁵

Pseudohipercalemia

La pseudohipercalemia debe descartarse antes de diagnosticar hipercalemia, sobre todo en pacientes que tienen electrocardiograma normal y que no tienen factores de riesgo. La pseudohipercalemia es un fenómeno *in vitro* causado por la liberación mecánica de potasio de las células durante el procedimiento de flebotomía o el procesamiento de la muestra. Este diagnóstico se establece cuando la concentración sérica de potasio excede la concentración plasmática de potasio > 0.5 mEq/L. Las causas comunes incluyen el uso de torniquetes durante el procedimiento de flebotomía y las causas patológicas se observan principalmente en el contexto de trastornos hematológicos, como trombocitosis (plaquetas > 500,000/cm³) y leucocitosis pronunciada (leucocitos 70,000/cm³).¹⁶ En el contexto de trombocitosis, la lisis de las plaquetas *in vitro* durante la coagulación eleva la concentración de potasio, generando la pseudohipercalemia.¹⁷

CONCLUSIONES

Aunque el trimetoprim-sulfametoxazol es un fármaco popular, eficaz y económico con larga historia de prescripción, se vincula con una serie de efectos adversos, algunos con resultados fatales.

En el caso de nuestra paciente se identificó de manera temprana la causa de la hipercalemia y se identificó que tenía varios factores de riesgo de hipercalemia con la administración del trimetoprim-sulfametoxazol, entre ellos el tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina, disminución de la tasa de filtrado glomerular y antecedente de diabetes mellitus.

Para reducir los riesgos de prescribir trimetoprim-sulfametoxazol sugerimos vigilar los electrolitos dentro de los pocos días de iniciar el tratamiento para identificar hipercalemia en grupos específicos de pacientes, incluidos los pacientes con función renal reducida, diabetes, edad avanzada y SIDA. Los electrolitos también deben ser vigilados en los que toman dosis más altas de trimetoprim-sulfametoxazol y los que reciben tratamiento conjunto de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina o espironolactona. Además, se sugiere considerar otros antibióticos de forma alternativa en los pacientes con riesgo alto de padecer este efecto secundario.

REFERENCIAS

1. Masters P, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Revised. Arch Intern Med* 2003;163, Feb 23: 2003.
2. Parazella, M. Trimethoprim-induced hyperkalemia, clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Safety* 2000 Mar;22(3):227-236.
3. Díaz J, Fernández L. Reporte de caso: Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. *Asociación Colombiana de Infectología. Revista Infectio* 2010;14(3):223-226.
4. Ho J, Juurlink D. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* November 8, 2011;183(16).
5. Perazella MA. Hyperkalemia and trimethoprim-sulfamethoxazole: a new problem emerges 25 years later. *Conn Med* 1997 Aug;61(8):451-8.
6. Nickels C, Jones C, Ganti L. Case report trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in a patient with normal renal function. *Case Reports in Emergency Medicine* Volume 2012, Article ID 815907, 3 pages.
7. McDonald T, Oram R, Vaidya B. Investigating hyperkalemia in adults. *BMJ* 2015;351:h4762.
8. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. *JAMA* December 8, 2015;314(22).
9. Fordjour K, et al. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci* 2014;347(2).
10. Fralick M, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014;349:g6196.
11. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Canadian drug safety and effectiveness research network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ* 2015.
12. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010;170:1045-9.
13. Kennard A. Medical mishap. Trimethoprim-induced critical hyperkalemia. *Aust Prescr* 2016;39:136-7.
14. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
15. Fraser T, et al. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1271-1277.
16. Palmer B. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2 August):387-393.
17. Concha G, Seguel A, Abuter S, Kelly M, Alarcón F. Pseudohyperkalemia in essential thrombocytosis: a poorly recognized entity. *Rev ANACEM* 2015;9(1):17-21.

Ketorolaco
SUPRADOL[®]

Suprime el dolor



Indicado en¹

Cefaléa

Migraña

Dolor de tipo:

- **Ginecológico**

- **Odontológico**

- **Musculoesquelético**

Ver IPP Supradol Familia



REFERENCIAS: 1. Información para prescribir amplia. No. de Registro: 026M92 SSA IV.
No. de aviso: 163300202C4577



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

www.liomont.com



Enfermedad relacionada con IgG4

IgG4-related disease.

Marysol Lendechy-Velázquez, Alejandra Hernández-Delgado

Resumen

Se describe el caso de dos pacientes de 67 y 68 años de edad, ambos tenían como antecedente de importancia tabaquismo e iniciaron su padecimiento con organomegalia y globulinas séricas elevadas. El primer paciente tuvo parotidomegalia, xerostomía, xeroftalmia, uveítis de repetición y neumonitis intersticial; mediante biopsia de glándula salival menor se estableció el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (ER-IgG4). El segundo paciente tuvo crecimiento tiroideo generalizado y tiroides de consistencia pétreo, se realizó tiroidectomía y el resultado de biopsia fue tiroiditis de Riedel (enfermedad órgano-específica de tiroides relacionada con IgG4). La manifestación inicial de la ER-IgG4 puede ser muy inespecífica. Los casos que se comunican tenían manifestaciones que pudieran confundirse con síndrome de Sjögren o sarcoidosis (caso 1) y con cáncer tiroideo (caso 2).

PALABRAS CLAVE: IgG4; tiroiditis de Riedel; flebitis; esclerosis.

Abstract

This paper reports the case of two patients of 67 and 68 years old, both had a history of smoking and they started suffering with organomegaly and elevated serum globulins. The first patient presented parotidomegaly, xerostomia, xerophthalmia, recurrent uveitis and interstitial pneumonitis; a minor salivary gland biopsy was performed, which confirmed the diagnosis of systemic disease related to IgG4. The second patient presented a stony thyroid tumor, thyroidectomy was performed and the result of biopsy was Riedel's thyroiditis (organ-specific thyroid disease related to IgG4). The initial presentation of the disease by IgG4 can be very nonspecific. The manifestations presented by the patients can be confused with Sjögren's syndrome or sarcoidosis (case 1) and with malignancy (case 2).

KEYWORDS: IgG4; Riedel's thyroiditis; Phlebitis; Sclerosis.

¹ Internista y reumatóloga. Práctica privada en Xalapa, Veracruz, México.

² Estudiante de la Universidad Veracruzana Campus Xalapa, Veracruz, México.

Recibido: 13 de mayo 2018

Aceptado: 6 de julio 2018

Correspondencia

Marysol Lendechy Velázquez
lendechymarysol@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Lendechy-Velázquez M, Hernández-Delgado A. Enfermedad relacionada con IgG4. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):313-320.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2226>

ANTECEDENTES

La enfermedad sistémica relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria sistémica con afectación multiorgánica, caracterizada por concentraciones elevadas de IgG4 en suero, tumefacción e infiltración de tejido por células plasmáticas positivas para IgG4.¹ Afecta más comúnmente el páncreas, las glándulas lagrimales y salivales, aunque puede afectar casi cualquier órgano (**Cuadro 1**). Se considera una enfermedad poco frecuente, su prevalencia en Japón es de 2.63-10.2 casos por millón de habitantes, con incidencia de 336-1300 casos nuevos por año.¹ En México se desconoce la incidencia.

La enfermedad sistémica relacionada con IgG4 afecta predominantemente a hombres entre la sexta y séptima décadas de la vida, en proporción hombre:mujer de 3:1.²

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 67 años de edad, con antecedente de tabaquismo (índice tabáqui-

co de 6 paquetes/año). Inició en 2009 con uveítis anterior derecha, así como xerostomía y xeroftalmia, los episodios de uveítis se repitieron uno cada año hasta 2017. Fue enviado al servicio de Reumatología en 2017 por el de Oftalmología para búsqueda etiológica de la uveítis. A la exploración se documentó: xerofthalmia, prueba de Schirmer bilateral positiva, disminución de la poza salival y múltiples caries dentales. En los estudios de laboratorio destacaron globulinas elevadas en pruebas de funcionamiento hepático y VSG elevada. Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina: 12 g/dL, leucocitos: 4740/mm³, plaquetas 207,000, globulinas séricas: 4.44 g/dL y VSG 36 mm/h.

En agosto de 2017 se realizó biopsia de glándula salival menor y mediante microscopia de luz se corroboró denso infiltrado inflamatorio con formación de folículos linfoides ricos en células plasmáticas; por la existencia de células plasmáticas abundantes en la microscopia de luz se realizó inmunohistoquímica para IgG y subclases por la sospecha de enfermedad sistémica relacionada con IgG4. La relación IgG4/IgG fue mayor a 40% y mediante este resultado se confirmó el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (**Figura 1**). Recibió tratamiento con prednisona 10 mg/día y azatioprina 50 mg/día, con lo que tuvo alivio de la xerofthalmia y xerostomía. En diciembre de 2017 padeció tos productiva, disnea de medianos esfuerzos que evolucionó a pequeños esfuerzos y fiebre cuantificada de hasta 39°C, fue evaluado en enero de 2018 y se encontró neumonitis intersticial por tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) (**Figura 2**). Recibió tres bolos de metilprednisolona de 1 g y posteriormente inducción a la remisión con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y azatioprina 75 mg/día, con lo que tuvo remisión completa. En este caso no se tomaron anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La, medición de subclases de globulinas séricas ni

Cuadro 1. Enfermedades incluidas en el espectro de enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4)

Pancreatitis autoinmunitaria
Hipofisitis autoinmunitaria
Pseudotumor orbitario
Enfermedad de Mikulicz
Tumor de Küttner
Tiroiditis de Riedel
Fibrosis cervical idiopática
Neumonitis intersticial
Colangitis esclerosante
Mesenteritis esclerosante
Nefritis túbulo-intersticial
Fibrosis eosinófilica angiocéntrica
Fibrosis retroperitoneal
Aortitis linfoplasmocitaria
Aneurisma aórtico inflamatorio

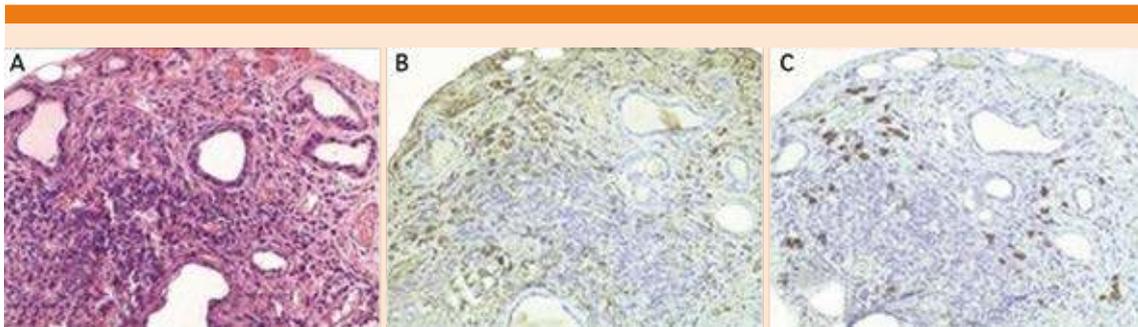


Figura 1. Glándulas salivales menores: con tinción HE y mediante microscopia de luz se observa denso infiltrado inflamatorio, con formación de folículos linfoides, rico en células plasmáticas y fibrosis que destruyen acinos (20X). Las reacciones de IHQ evidenciaron incremento en el número de células plasmáticas productoras de IgG4 con relación IgG4/IgG > 40% (B: IgG; C: IgG4, 20X).

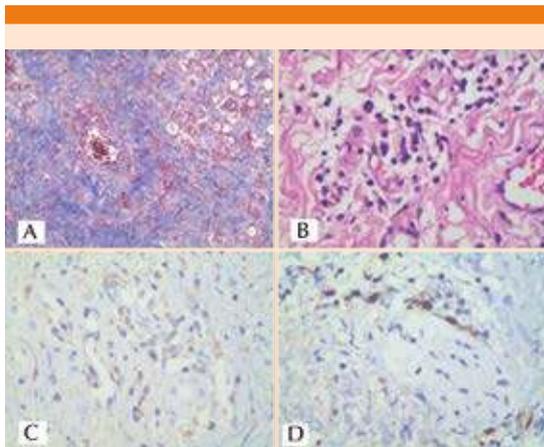


Figura 2. Aspecto histológico de la glándula tiroidea, extensa fibrosis, evidente con la tinción tricrómica de Masson, se observa fleboesclerosis con obliteración de la luz y fibrosis esteriforme que rodea a la vena y acinos glandulares (A: Masson 10X). El infiltrado inflamatorio es linfoplasmocitario (B: HE 40X), con escasos folículos linfoides. Las reacciones de IHQ dirigidas contra IgG y IgG4 evidenciaron incremento de la proporción de células IgG4 (C: IgG; D: IgG4 40X).

IgG4 sérica, porque se estableció el diagnóstico definitivo por biopsia.

Caso 2

Paciente masculino de 68 años de edad con antecedente familiar de cáncer laríngeo y gástrico por rama materna, tabaquismo (índice tabáquico de 3 paquetes/año) y antecedente personal de diabetes mellitus 2 controlada. Inició su padecimiento actual en noviembre de 2016 con crecimiento rápido de la glándula tiroidea y dolor local, odinofagia y faringodinia. Fue valorado por el endocrinólogo y en la exploración se observó glándula tiroidea aumentada de forma generalizada y de consistencia pétreo. Se realizaron estudios de laboratorio en los que destacaron globulinas séricas elevadas en pruebas de funcionamiento hepático y VSG elevada. Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina: 14.1 g/d/L, leucocitos: 9000/mm³, plaquetas: 296,000, globulinas séricas 4.0 g/dL, VSG 30 mm/anticuerpos antitiroideos negativos. El ultrasonido tiroideo mostró un nódulo sólido de 3 x 4 cm en el lóbulo tiroideo derecho y 2 nódulos sólidos < 1 cm en el lóbulo tiroideo izquierdo. Por la exploración física (glándula tiroidea pétreo), el rápido crecimiento y los síntomas relacionados se realizó tiroidectomía total ante la sospecha de cáncer de tiroides. El

resultado histopatológico de la pieza quirúrgica fue tiroiditis de Riedel (**Figura 3**) debido a que en la microscopía de luz se encontró extensa fibrosis, con la tinción tricrómica de Masson se observó fleboesclerosis con obliteración de la luz y fibrosis esteriforme que rodeaba la vena y acinos glandulares. El infiltrado inflamatorio era linfoplasmocitario con escasos folículos linfoides. Por la existencia de infiltrado plasmocitario y de la fibrosis esteriforme se realizó medición de IgG y subclases mediante inmunohistoquímica. En inmunohistoquímica la relación IgG4/IgG fue mayor a 40%. En este caso no se efectuó medición de subclases de globulinas porque el diagnóstico se confirmó por la biopsia.

DISCUSIÓN

Debido a la baja incidencia de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 no existe un criterio internacionalmente aceptado para su diagnóstico. Debido a que Japón tiene las cohortes más grandes del mundo, los investigadores de este país en 2011 (Umehara y colaboradores) propusieron criterios diagnósticos simplificados (**Cuadro 2**).¹ De acuerdo con los criterios de Umehara y colaboradores, la suma de manifestaciones clínicas, la histopa-

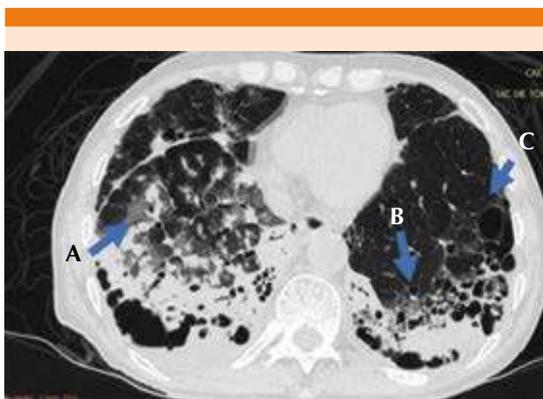


Figura 3. Tomografía axial computada de alta resolución. **A.** Vidrio deslustrado. **B.** Panal de abeja. **C.** Bulas.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos Umehara 2011 para ER-IgG4

- 1) Afección a órgano
- 2) IgG4 sérica > 143 mg/dL
- 3) Infiltrado linfoplasmocitario denso con > 10 células plasmáticas IgG4/HPF, proporción de células IgG4/IgG total > 40% o ambas situaciones

Definitivo	Pacientes que cumplan con los tres criterios
Probable	Pacientes que cumplan los criterios 1 y 2
Posible	Pacientes que cumplan los criterios 1 y 3

HPF: campo de alto poder.

tología y la serología definen la probabilidad de padecer enfermedad sistémica relacionada con IgG4. De tal forma que un paciente tendrá diagnóstico definitivo si cumple los tres criterios y diagnóstico probable/posible si cumple dos.¹

Los criterios intentan facilitar el diagnóstico de esta enfermedad; sin embargo, en el caso de una biopsia positiva para enfermedad sistémica relacionada con IgG4 y concentraciones séricas negativas de IgG4 el diagnóstico sería probable; éste es uno de los puntos débiles de los criterios, porque la biopsia es la herramienta clave en el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4. En definitiva, si la biopsia cumple con los criterios por inmunohistoquímica, la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 queda confirmada.

Respecto a las concentraciones séricas de IgG4, no siempre se encuentran elevadas en los pacientes en los que se llega a un diagnóstico por biopsia.² La sensibilidad de la IgG4 sérica varía entre 50 y 90%, con especificidad altamente variable y tan baja como 60%.³ Lo anterior explica por qué algunos pacientes con biopsia positiva para enfermedad sistémica relacionada con IgG4 tienen concentraciones séricas normales de IgG4. Existen ventajas indudables de esta prueba, porque sólo se requiere una muestra en suero y la mayor ventaja se encuentra en



la pancreatitis autoinmunitaria (reconocida como enfermedad específica de órgano dentro del espectro de IgG4) porque la especificidad alcanza 85% y, además, éste es un órgano en el que la biopsia es técnicamente complicada por encontrarse en el retroperitoneo. La mayor desventaja de esta herramienta es que se requieren estudios de laboratorios especializados para obtener un resultado confiable y que las concentraciones elevadas de IgG4 sérica puede encontrarse en otros padecimientos, como neoplasias, infecciones y otras enfermedades autoinmunitarias.

Por lo anteriormente expuesto, debe considerarse siempre la toma de biopsia (si el órgano es de fácil acceso para tal procedimiento) con medición de inmunohistoquímica de IgG y subclases, con el objetivo de confirmar el diagnóstico y para excluir otros diagnósticos, como síndrome de Sjögren, sarcoidosis y neoplasias.

La histopatología es indispensable para el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4. El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos: infiltración linfoplasmocítica rica en células plasmáticas positivas para IgG4 combinadas con fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. Para que la biopsia sea positiva debe cumplir los siguientes criterios: > 10 células IgG4+/HPF (campo de alto poder) y una relación IgG4/IgG > 40%. Mediante microscopía de luz los hallazgos clave para la sospecha diagnóstica son: fibrosis esteriforme, flebitis obliterante y eosinofilia moderada.

El médico debe orientarse a partir de las manifestaciones clínicas descritas, los hallazgos radiológicos de fibrosis, organomegalia o adenopatías, la elevación de las concentraciones séricas de IgG4 en ausencia de otra explicación y los hallazgos patológicos, pero siempre debe realizar biopsia para excluir diagnósticos diferenciales.^{4,5}

Diagnósticos diferenciales

El primer caso con las manifestaciones iniciales nos llevó a pensar como primera posibilidad diagnóstica enfermedad sistémica relacionada con IgG4; lo anterior debido a que era un hombre anciano con xerostomía, xeroftalmia, uveítis de repetición y neumonitis intersticial. Los diagnósticos diferenciales en este paciente, además de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 fueron: enfermedad de Mikulicz (MD), síndrome de Sjögren⁶ y síndrome de Heerfordt-Waldenström (afectación uveoparotídea asociada con sarcoidosis).

La enfermedad de Mikulicz se ha incluido en el espectro de enfermedad relacionada con IgG4, pero representa una condición única que implica aumento de volumen de glándulas salivales y lagrimales. Los hallazgos de laboratorio en la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 a menudo son poco contundentes, los marcadores de inflamación, como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), pueden estar elevados o ser normales a pesar de la enfermedad activa en una proporción alta de pacientes. Los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anti-Ro y anti-La son negativos en la mayoría de los pacientes, las concentraciones bajas de complemento C3 y C4 son frecuentes y se encuentran concentraciones elevadas de IgG4 sérica en 40% de los pacientes. En la histopatología destacan la inflamación linfoplasmocelular, la fibrosis y la flebitis obliterante y el predominio de IgG4 en la inmunohistoquímica.⁶

El síndrome de Sjögren afecta predominantemente a mujeres jóvenes, con xerostomía y xeroftalmia, ANA (90%) y anti-Ro (50%).⁷ Las diferencias histopatológicas son útiles para distinguir ambas enfermedades. La infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas en el tejido es frecuente en pacientes con enfermedad sistémica relacionada con IgG4, pero no en el síndrome

de Sjögren.⁷ La expansión de las células plasmáticas IgG4 positivas con fibrosis o esclerosis es un hallazgo histopatológico importante en enfermedad sistémica relacionada con IgG4, pero inusual en el síndrome de Sjögren.⁸

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa que comúnmente se manifiesta con tos, disnea, fiebre, pérdida de peso, artralgias y eritema nodoso.⁹ El síndrome de Heerfordt-Waldenström, o fiebre uveoparotídea, se caracteriza por parotidomegalia, parálisis del nervio facial, uveítis anterior y fiebre.^{10,11} A diferencia de las dos enfermedades anteriores, el síndrome de Heerfordt-Waldenström se manifiesta más comúnmente en mujeres jóvenes¹¹ y el dato más importante es la parálisis del nervio facial.⁹ El diagnóstico se apoya con una concentración sérica elevada de enzima convertidora de angiotensina y biopsia de ganglio linfático que demuestre granulomas no caseificantes.¹¹

En el segundo caso fue más complicado pensar de primera intención en tiroiditis de Riedel, debido a la carga familiar importante para la aparición de neoplasias y porque la causa más frecuente de crecimiento pétreo de la glándula tiroidea es la neoplasia maligna; sin embargo, los hallazgos histopatológicos confirmaron el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con IgG4. En este caso se trataba de un hombre de 68 años de edad con antecedente familiar de cáncer laríngeo que tuvo rápido crecimiento de la glándula tiroidea y de consistencia pétreo concomitante con síntomas compresivos (dolor local y odinofagia); lo anterior sugirió fuertemente el diagnóstico de neoplasia tiroidea maligna. La biopsia, sin embargo, reveló tejidos fibrosos densos sugerentes de tiroiditis de Riedel.

La tiroiditis de Riedel es una enfermedad benigna caracterizada por tejidos fibrosos densos que reemplazan a la glándula tiroidea e invaden las estructuras adyacentes;¹² las manifestaciones clí-

nicas de tiroiditis de Riedel son inespecíficas y su importancia radica en su capacidad para imitar el carcinoma tiroideo invasivo.¹³ La mayoría de los pacientes tienen bocio no doloroso y no sensible que puede aparecer gradual o repentinamente y puede producir síntomas de presión, como disnea y disfagia, además de ronquera con parálisis de las cuerdas vocales; la linfadenopatía cervical no está presente.¹³ Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, generalmente los marcadores de inflamación se encuentran elevados, los anticuerpos antitiroideos pueden o no ser positivos, se han encontrado anticuerpos antitiroideos en 67% de los pacientes.¹⁴ El diagnóstico definitivo se establece sólo por biopsia. No es posible llegar al diagnóstico con la aspiración con aguja fina porque la fibrosis densa impide la aspiración adecuada de la glándula, además, la reacción fibrótica puede ser difícil de distinguir de la que rodea a un carcinoma indiferenciado, por lo que en el caso de nuestro paciente fue necesario realizar tiroidectomía total ante la sospecha de cáncer de tiroides. La cirugía se efectúa para establecer el diagnóstico, excluir malignidad y aliviar la compresión traqueal.¹³

En ninguno de los dos casos se realizó toma de IgG4 sérica, porque la biopsia estableció el diagnóstico definitivo.

En el caso 1 se hizo biopsia de glándula salival menor en agosto de 2017 con resultado histopatológico de abundante infiltrado inflamatorio de predominio linfoplasmocitario, macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño, así como una zona ulcerada con metaplasia escamosa, abundante tejido de granulación, en la periferia fibrosis del parénquima que rodeaba a la lesión. La reacción de inmunohistoquímica mostró positividad IgG4/IgG mayor a 40% y 44 células por campo de alto poder. El diagnóstico final fue enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (A2: IgG; B3 IgG4, 20X). **Figura 1**



En el caso 2 el resultado de biopsia de tiroides fue extensa fibrosis con patrón esteriforme alrededor de vasos con atrofia de folículos tiroideos, acompañada de infiltrado inflamatorio moderado de predominio linfoplasmocitario; en los vasos de pequeño y mediano calibre se observó flebitis obliterante. Las reacciones de inmunohistoquímica mostraron positividad para IgG4 en una proporción mayor a 40% respecto a las células IgG, y 24 células IgG4 positivas por campo de alto poder. El diagnóstico final fue tiroiditis de Riedel (B3: IgG; A4: IgG4 40X). **Figura 3**

CONCLUSIÓN

La biopsia fue el estudio confirmatorio definitivo en ambos casos. En el primer caso el diagnóstico final fue enfermedad sistémica relacionada con IgG4 por afectación a las glándulas lagrimales, salivales, el ojo (uveítis de repetición) y enfermedad intersticial pulmonar. En las cohortes más grandes de enfermedad sistémica relacionada con IgG4, pocos fueron los casos documentados con enfermedad intersticial pulmonar.^{15,16} En este caso la biopsia de glándula salival menor mostró denso infiltrado inflamatorio, con formación de folículos linfoides, rico en células plasmáticas y fibrosis; las reacciones de inmunohistoquímica (IHQ) evidenciaron incremento en el número de células plasmáticas productoras de IgG4.

En el caso 2, la biopsia fue compatible con tiroiditis de Riedel. Las reacciones de IHQ dirigidas contra IgG y IgG4 evidenciaron incremento de la proporción de células IgG4.

Recomendaciones para el médico internista

Al ser la xerostomía/xeroftalmia, parotidomegalia y aumento de volumen de las glándulas lagrimales una de las formas más comunes de manifestación de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4, debe ser parte del diagnóstico diferencial del médico internista al evaluar a

todo paciente con estas manifestaciones, sobre todo si no se encuentra en el grupo etario y género del síndrome de Sjögren. Deberá también considerarse esta enfermedad en pacientes con glándula tiroidea pética, pancreatitis de causa indeterminada, fibrosis retroperitoneal y aneurisma aórtico inflamatorio. Si la sospecha es fuerte para esta enfermedad, de ser posible deberá obtenerse biopsia del órgano afectado y enviar para análisis por inmunohistoquímica; de no ser posible la biopsia, puede utilizarse la medición sérica de IgG4 que deberá ser > 143 mg/dL para confirmación diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease—Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Modern Rheumatology* 2017;27(3):381-391.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006;41(7):613-625.
3. Xu W. Value of serum IgG4 in differential diagnosis of IgG4-related disease from other autoimmune diseases. *World Chin J Digestology* 2014;22(31):4884.
4. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E. IgG4-related systemic disease: Features and treatment response in a French cohort: Results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:49-56.
5. Chen H, Lin W, Wang Q, Wu Q, Wang L, Fei Y et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study. *Scand J Rheumatol* 2013;43(1):70-74.
6. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2008;68(8):1310-1315.
7. Kornitzer J, Kimura Y, Janow G. Primary Sjogren syndrome in a child with a neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Rheumatol* 2016;43(6):1260-1261.
8. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2004;44(2):227-234.
9. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson M. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. *Respi Med* 2008;102(11):1636-1642.

10. Denny M, Fotino A. The Heerfordt-Waldenström Syndrome as an Initial Presentation of Sarcoidosis. *Baylor University Medical Center Proceed* 2013;26(4):390-392.
11. Fakih H, Hussain J, Daouk S, Jantz M. The great masquerader: Heerfordt syndrome as an initial manifestation of sarcoidosis. *Chest* 2016;150(4):1052A.
12. Fahey T. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): The Mayo Clinic Experience, 1976-2008. *Yearbook of Surgery* 2012;2012:175-177.
13. Shahi N, Abdelhamid M, Jindall M, Awad R. Riedel's thyroiditis masquerading as anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4(1).
14. Moulik P, Al-Jafari M, Khaleeli A. Steroid responsiveness in a case of Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis. *Int J Clin Pract* 2004;58(3):312-315.
15. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R et al. Autoimmune Pancreatitis: Differences Between the Focal and Diffuse Forms in 87 Patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2288-2294.
16. Khosroshahi A, Stone J. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):57-66.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

zinolox^{4G}[®]

Moxifloxacino

Quinolona de 4ta generación
de **amplio** espectro¹

- X Excelente actividad en comparación con otros antimicrobianos de uso común²
- X Efecto bactericida, elevados niveles tisulares³
- X Flexibilidad de tratamiento de 5, 7 y 10 días^{4,5}



Cómoda
Posología



NUEVA PRESENTACIÓN
5 tabletas



www.liomont.com

1: McGrath, M., et al. (2014). "Moxifloxacin retains antimycobacterial activity in the presence of gyrA mutations." Antimicrob Agents Chemother 58(5): 2912-2915. 2: Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. 3: Krasemann, C., et al. (2001). "Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S51-63. 4: Anzueto, A., et al. (2006). "Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy." Clin Infect Dis 42(1): 73-81. 5: Anzueto, A. and M. Miravilles (2010). "Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic 6- Talan, D. A. (2001). "Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones." Clin Infect Dis 32 Suppl 1: S64-71. No. Reg. 078M2014. No. de Ingreso SSA: 163300202C3075





Artritis reumatoide en una paciente con acromegalia

Rheumatoid arthritis in a female patient with acromegaly.

Ulises Mercado

Resumen

Se comunica el caso de una paciente de 46 años de edad con antecedente de artritis de articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, carpos y codos de seis meses de duración. Tres años antes sufría cefalea y se le detectó diabetes mellitus. El examen físico mostró artritis de articulaciones de manos, carpos y codos. En vista de cambios sugerentes de acromegalia en la cara y las extremidades se solicitaron más estudios. Debido a las concentraciones elevadas de hormona del crecimiento e IGF-1, la imagen de resonancia magnética del cráneo, existencia de poliartritis, actividad de enfermedad de 28 articulaciones (DAS28) de 7.3, factor reumatoide e hiperglucemia, se establecieron los diagnósticos de tumor de hipófisis con acromegalia, artritis reumatoide activa y diabetes mellitus. A la paciente se le practicó cirugía trans-esfenoidal del tumor de hipófisis, que resultó en normalización de las concentraciones de hormona del crecimiento, IGF-1, glucosa y cefalea. Su artritis entró en remisión con metotrexato oral.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide; acromegalia; factor de crecimiento insulínico tipo 1.

Abstract

This paper reports the case of a 46-year-old woman with a 6-month history of duration of arthritis of metacarpophalangeal, proximal interphalangeal, carpal and elbow joints of 6 months duration. Three years before she reported headache and diabetes mellitus. Due to changes suggestive of acromegaly on the face and extremities more studies were requested. In view of the elevated levels of GH, IGF-1, positive rheumatoid factor, arthritis, hyperglycemia, and the presence of a pituitary adenoma, the patient was diagnosed with acromegaly, rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. The patient underwent trans-sphenoidal resection, which resulted in normalization of hyperglycemia, headache, eradication of the tumor mass, GH and IGF-1 levels and remission of her rheumatoid arthritis with oral methotrexate.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis; Acromegaly; Insulin-like growth factor-1.

Hospital General Mexicali ISESALUD y Facultad de Medicina, campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 17 de mayo 2018

Aceptado: 4 de agosto 2018

Correspondencia

Ulises Mercado
Abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U. Artritis reumatoide en una paciente con acromegalia. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):321-324. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2237>

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad articular inflamatoria crónica caracterizada por sinovitis simétrica, destrucción de cartílago y hueso y existencia de autoanticuerpos patogénicos. La acromegalia es una endocrinopatía crónica que se distingue por hipersecreción de hormona de crecimiento y su principal mediador es el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). La artropatía por acromegalia es axial y periférica en 50% de los casos. El exceso de hormona de crecimiento y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 causa proliferación de condrocitos articulares y fibroblastos y ligamentos periarticulares, estimulando el crecimiento de las partes distales y cambios degenerativos. En etapa tardía, frecuentemente los pacientes muestran características de osteoartritis. La artritis reumatoide es una rara complicación clínica en pacientes con acromegalia.¹⁻⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años de edad que acudió con poliartritis simétrica de seis meses de duración. Tres años antes la paciente recibió hipoglucemiante oral y analgésicos por padecer diabetes mellitus y cefalea. El examen físico mostró artritis de articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, carpos y codos. El cálculo de DAS28 (número de articulaciones con dolor, número de articulaciones inflamadas, evaluación global del paciente y del médico de 0-10 y nivel de PCR) fue de 7.3, que indica actividad severa. El laboratorio reportó positividad del factor reumatoide en tres ocasiones: 1:320, 1:640 y 128 UI/mL. La PCR fue de 24 mg/dL, el anticuerpo contra péptido cíclico citrulinado fue 1.0 U/mL (< 5.0 U/mL) y la glucemia fue de 230 mg/dL. Las radiografías de manos no mostraron erosiones. Debido a cambios sugerentes de acromegalia en la cara y las extremidades se solicitaron otros

estudios. La imagen de resonancia magnética reveló un tumor de la glándula pituitaria de 15 mm (**Figuras 1 y 2**). La medición en el suero del factor de crecimiento como insulina tipo 1 (IGF-1) y hormona del crecimiento fueron 1323 ng/dL y 5.8 ng/mL, respectivamente. La TSH fue de 0.88 μ UI/mL (0.34-5.0), T4 6.7 μ g/dL (6-12) y de prolactina 10.7 ng/mL (2.7-19.6). El estudio neurológico no reveló hemianopsia bitemporal. A la paciente se le practicó cirugía trans-esfenoidal, que resultó en alivio de la cefalea, hiperglucemia, normalización de las concentraciones de hormona del crecimiento (0.19 ng/mL) e IGF-1 (269 ng/mL). La artritis reumatoide entró en remisión con tratamiento con metotrexato semanal por vía oral.

DISCUSIÓN

Las complicaciones más graves de acromegalia son diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y artropatía.⁵ La hormona del crecimiento también tiene otras acciones que no son mediadas por IGF-1, como efectos anti-insulina, lipólisis y natriuréticos.⁶ La artropatía por acromegalia no es inflamatoria. La ocurrencia de artritis reumatoide y acromegalia en el mismo paciente

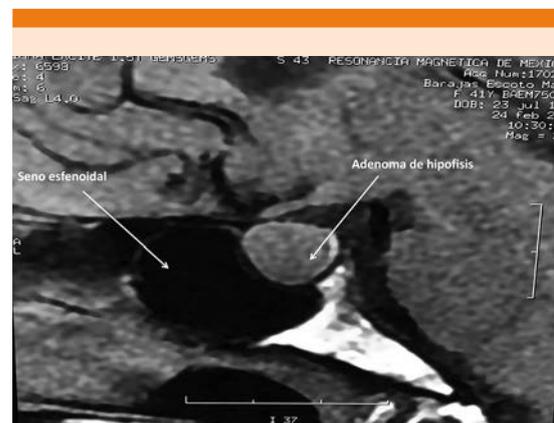


Figura 1. Imagen de resonancia magnética potenciada en T1, corte sagital sobre la silla turca.



Figura 2. Imagen de resonancia magnética potenciada en T1 con gadolinio IV, corte coronal a nivel de la hipófisis.

rara vez se ha documentado. Algunos casos de artritis reumatoide seropositivos y seronegativos se han publicado después de la cirugía trans-esfenoidal.^{7,8} Esta paciente tenía artritis reumatoide temprana, con afección predominantemente de las articulaciones pequeñas, elevación de PCR y títulos altos de factor reumatoide, reuniendo los nuevos criterios de clasificación para el diagnóstico de artritis reumatoide.⁹ Estos criterios consisten en cuatro variables con un sistema de puntuación: sinovitis de al menos una articulación pequeña (el puntaje aumenta con mayor número de articulaciones pequeñas afectadas (0-5), factor reumatoide o anti-péptido cíclico citrulinado (0-3), concentraciones altas de PCR o VSG (0-1) y duración de síntomas de seis semanas o más (0-1). Se requieren seis o más puntos para establecer el diagnóstico. Esta paciente había sufrido durante seis meses los síntomas (un punto), tenía 24 articulaciones inflamadas (cinco puntos), factor reumatoide elevado (tres puntos), PCR elevada (un punto). Los nuevos criterios no incluyen erosiones articulares y la duración de la artritis es de seis meses. Por tanto, se cumplen criterios clínicos y serológicos y actividad de la enfermedad. En ausencia de anti-PCC, el FR tiene

el mismo peso, porque ambos forman parte de los nuevos criterios.

Debido a la concentración elevada de IGF-1 y la existencia de un tumor de la hipófisis documentado por resonancia magnética se confirmó la sospecha de acromegalia coexistiendo con artritis reumatoide activa. Después de la cirugía la hormona del crecimiento y el IFG marcadamente disminuyeron sin deficiencia de otras hormonas de la hipófisis. La glucemia se normalizó (99 mg/dL) y desapareció la cefalea y la artritis reumatoide entró en remisión con metotrexato y AINEs. El título más reciente de factor reumatoide fue de 1:640.

CONCLUSIÓN

La artropatía por acromegalia es una manifestación frecuente en pacientes con acromegalia, característicamente no es inflamatoria. La artritis reumatoide rara vez coexiste en pacientes con acromegalia debido a que puede confundirse con osteoartritis consecuencia de la estimulación del crecimiento de los condrocitos. Es importante establecer el diagnóstico de artritis reumatoide debido a la destrucción articular del cartílago y hueso y a discapacidad física. El pronóstico es bueno porque la enfermedad se detectó en los primeros seis meses, se inició tratamiento modificador de la enfermedad y se logró la remisión.

REFERENCIAS

1. Nachtigall LB. Acromegaly diagnosed in a young woman presenting with headache and arthritis. *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2006;2:582-87.
2. Aydin Y, Coskun H, Yacisi S, Kudas O, Gungor O. Rheumatoid arthritis masquerading as acromegaly recurrence: report of two cases. *Rheumatol Int* 2012;32:2913-5.
3. Ozcakar L, Akinci A, Bal S. A challenging case of rheumatoid arthritis in an acromegalic patient. *Rheumatol Int* 2003;23:146-8.
4. Cobankara V, Aprab P, Ozturk MA, Ertenly Y, Kiraz S, Calguneri M, et al. Rheumatoid arthritis in acromegalic patient: A case report. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (Suppl 1):A1-A513.

5. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. *Arthritis Rheum* 1988;31:1022-1027.
6. Killinger Z, Payer J, Lazurova I, Imrich R, Homerova Z, Kuzma M, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36:713720.
7. Miyoshi T, Otsuka F, Kawabata T, Inagaki K, Mukai T, Kawashima M et al. Manifestation of rheumatoid arthritis after transsphenoidal surgery in a patient with acromegaly. *Endocr J* 2006;53:621-5.
8. Ersoy R, Bestepe N, Faki S, Bilginer C, Ozdemir D, Erten S et al. Coexistence of acromegaly and rheumatoid arthritis: presentation of three cases. *Endocrine abstracts* 2017;49:EP843.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-81.

AVISO PARA LOS AUTORES

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

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

11^a EDICIÓN

Organizado por:



ASISTE AL EVENTO LÍDER DEL SECTOR SALUD
EN AMÉRICA LATINA

EXPOMED 2019

5 - 7 JUNIO

WTC • CDMX



- Mantenimiento / Logística · Diagnóstico · Comunicación y Tecnología de la Información · Mobiliario · Electromedicina
- Seguridad · Servicios de Emergencia y Rescate · Cuidado de Ojos · Laboratorios · Ortopedia · Rehabilitación
- Terapia Física · Métodos de Esterilización · Instrumentos · Limpieza / Desinfectantes · Ingeniería / Construcción
- Servicios de Consultoría · Consumibles · Desechables · Infraestructura · Servicios



#EXPOMEDMEXICO

T: +52 (55) 4122 2900
Mail: expomed@ubm.com

www.expomed.com.mx



Síndrome DRESS

DRESS syndrome.

Mónica Paulina Silva-Tirado

Resumen

El síndrome DRESS es un reacción de hipersensibilidad a fármacos severa e idiosincrásica, caracterizada por exantema, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación de varios órganos. La heterogeneidad de la manifestación clínica representa un desafío diagnóstico para el médico clínico, se requiere alto índice de sospecha y descartar un amplio espectro de diagnósticos diferenciales. Las reacciones cutáneas asociadas con fármacos pueden ser cuadros potencialmente mortales, el diagnóstico oportuno puede modificar el pronóstico del paciente. Describimos el cuadro clínico y tratamiento de un paciente de 15 años con insuficiencia renal crónica que fue hospitalizado por lesiones morbiliformes generalizadas concomitantes con fiebre, linfadenopatías, esplenomegalia y eosinofilia. Descartar procesos infecciosos, autoinmunitarios y neoplásicos fue posible con estudios complementarios; el antecedente de ingestión reciente de alopurinol y los datos clínicos y de laboratorio permitieron establecer el diagnóstico definitivo de síndrome DRESS. El paciente recibió corticoesteroides tópicos y sistémicos, las manifestaciones clínicas revirtieron a partir de la segunda semana de hospitalización. Se insiste en la importancia de la identificación de factores de riesgo asociados con la aparición de este síndrome.

PALABRAS CLAVE: Síndrome DRESS; síndrome de hipersensibilidad a fármacos; efectos colaterales y reacciones adversas a fármacos; alopurinol.

Abstract

DRESS syndrome is a severe and idiosyncratic reaction of hypersensitivity to drugs, characterized by rash, fever, lymphadenopathy, hematological alterations and systemic compromise, the heterogeneity of the clinical presentation represents a diagnostic challenge for the clinician, a high clinical suspicion is required and the need to rule out a wide spectrum of differential diagnoses. Cutaneous reactions associated with drugs can be potentially fatal, early diagnosis can modify the patient's prognosis. We describe the clinical case and treatment of a 15-year-old male patient with chronic renal failure who was hospitalized for generalized morbilliform lesions associated with fever, lymphadenopathy, splenomegaly and eosinophilia. Complementary studies ruled out infectious, autoimmune and neoplastic processes; the antecedent of recent intake of allopurinol together with clinical and laboratory data allowed to establish a definitive diagnosis of DRESS syndrome. Patient received topical and systemic corticosteroids, clinical manifestations reverted from the second week of hospitalization. We emphasize the importance of identifying risk factors associated with the development of this syndrome.

KEYWORDS: DRESS syndrome; Drug Hypersensitivity Syndrome; Drug-related Side Effects and Adverse Reactions; Allopurinol.

Internista. Docente de la Universidad Técnica de Ambato. Tratante del Servicio de Medicina Interna, Hospital General IESS Ambato, Tungurahua, Ecuador.

Recibido: 26 de mayo 2018

Aceptado: 28 de septiembre 2018

Correspondencia

Mónica P Silva Tirado
monicapsilva@uta.edu.ec

Este artículo debe citarse como

Silva-Tirado MP. Síndrome DRESS. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):325-331.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2267>

ANTECEDENTES

El síndrome DRESS es una respuesta de hipersensibilidad inducida por un fármaco, se manifiesta con erupciones cutáneas, hipereosinofilia y afectación multiorgánica.^{1,2} Se caracteriza por un periodo de latencia prolongado de dos semanas a tres meses,³ en su patogenia se han descrito factores genéticos, inmunológicos y defectos enzimáticos.⁴⁻⁶ Las manifestaciones clínicas son fiebre, erupciones cutáneas, el exantema morbiliforme maculopapular es la manifestación más común, es usual encontrar eosinofilia, linfocitos atípicos, linfadenopatías,^{3,4} el órgano más afectado es el hígado, seguido de alteraciones renales, pulmonares, cardíacas y neurológicas.^{4,6,7} El diagnóstico de síndrome DRESS es desafiante debido a su similitud clínica con otras reacciones cutáneas, la heterogeneidad de sus manifestaciones y un prolongado periodo de latencia.^{1,5} El Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR) y el Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Severa (J-SCAR) establecen el diagnóstico de síndrome DRESS con base en datos clínicos y de laboratorio (**Cuadros 1 y 2**).^{1,3,7} Los fármacos relacionados con síndrome DRESS son los anticonvulsivos, antimicrobianos, antivirales, antipiréticos, dapsona, sulfasalazina y alopurinol.^{1,6} El alopurinol es un medicamento ampliamente prescrito en la práctica clínica, múltiples estudios han demostrado que la edad avanzada, la insuficiencia renal previa, mayor dosis al inicio del tratamiento y la administración concomitante de diuréticos tiazídicos son factores de riesgo potenciales de síndrome DRESS.^{2,8} El tratamiento incluye el cese inmediato del agente causal, la administración de corticosteroides es cuestionable.⁹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años de edad, insuficiente renal crónico desde hacía cuatro años, en hemodiálisis trisemanal, su tratamiento habitual

Cuadro 1. RegiSCAR. Índice diagnóstico de síndrome DRESS

Manifestación clínica/laboratorio	No	Sí	Se desconoce
Fiebre > 38.5°C	-1	0	-1
Linfadenopatías > 2 sitios > 1 cm	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia	0	0	0
700-1499 mm ³ o 10-19.9%		1	
1500 mm ³ o > 20%		2	
Exantema cutáneo			
> 50% de superficie corporal total		1	
Exantema sugerente de síndrome DRESS	-1	1	0
Biopsia sugerente de síndrome DRESS	-1	0	0
Alteraciones orgánicas	0		0
Hígado	0	2	0
Riñón	0	1	0
Músculo/corazón	0	1	0
Páncreas	0	1	0
Otros órganos	0	1	0
Alivio del exantema > 15 días	-1	0	-1
Evaluación de otras potenciales causas			
Anticuerpos antinucleares			
Hemocultivos			
Serología HAV/HBV/HCV			
Si ninguno es positivo y más de tres investigaciones biológicas son negativas		1	

HAV: hepatitis A; HBV: hepatitis B; HCV: hepatitis C.
 * Luego de excluir otras causas: un órgano = 1; > 2 órganos = 2.
 Puntaje: < 2 = no; 2-3 = posible; 4-5 = probable; > 5 = definitivo.
 Fuente: referencia 7.

era calcio 1 g/día, calcitriol 0.5 µg/día, ácido fólico 1 mg/día, en las últimas cuatro semanas recibió alopurinol 150 mg/día (ácido úrico: 8,1 mg/dL), cinco días antes de su hospitalización, tuvo diarrea sin moco ni sangre durante dos días, ésta se alivió con medidas generales, el cuadro se acompañó de lesiones dérmicas

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos J-SCAR de síndrome DRESS

Exantema maculopapular > 3 semanas luego del inicio del fármaco sospechoso
Persistencia de los síntomas luego de discontinuar el fármaco sospechoso
Fiebre > 38°C
Alteraciones hepáticas (ALT > 100 UI) o daño orgánico
Anomalías en leucocitos (> 1)
Leucocitos > 11 x 10 ⁹ /L
Linfocitos atípicos > 5%
Eosinofilia > 1.5 x 10 ⁹ /L
Adenopatías
Reactivación VH6

Puntuación: < 5 = considerar otra causa; 5 = DRESS atípico; 7 = síndrome DRESS.

Fuente: Referencia 3.

pruriginosas en el tronco y el abdomen que se extendieron a las extremidades, además, tuvo alzas térmicas cuantificadas de hasta 39°C. Al examen físico se evidenciaron lesiones morbiliformes que no afectaban la cara y las mucosas, de más de 50% de la superficie corporal total, adenopatías inguinales bilaterales no dolorosas, a su ingreso tenía leucocitos de 5400/mm³, linfocitos 28.4%, eosinófilos 13.7% (739 mm³), VSG: 7.40 mm, PCR: 9.23 mg/dL; glucosa: 90 mg/dL, AST: 61 mg/dL, ALT: 75 mg/dL, fosfatasa alcalina: 476 mg/dL, bilirrubina total: 0.33 mg/dL, TTP: 34,3 seg, albúmina: 3.3 mg/dL, calcio: 9.2 mg/dL, fósforo: 2.4 mg/dL, PTH 112 pg/mL, ácido úrico: 6,2 mg/dL, azoados elevados; aglutinaciones febriles: negativas. CMV IgG: 500 UI/mL (positivo), IgM: 0.18 UI/mL (negativo), toxoplasma IgM 0.19 UI/mL (negativo), rubeola: IgG 133 UI/mL (positivo), IgM 0.20 (negativo), C3: 126 (N), C4: 32 (N), látex: 5 UI/mL; hepatitis C: negativo, anti-HBS: 295 UI/mL (positivo), HBSAg: 0.29 UI/mL (negativo), HIV 1 + 2: 0-19 (negativo). EMO normal, coprológico: hifas ++ PMN: 6/campo; coprocultivo y hemocultivo negativos. Radiografía de tórax: normal. ECO abdominal: esplenomegalia, enfermedad renal parenquimatosa bilateral. Electrocardiograma: trazado normal, ecocardiograma: normal; eco inguinal: ganglios de morfología conservada de

2, 3, 1.7 y 1 cm del lado izquierdo, 1, 6; 0.7 y 0.6 cm de ingle derecha. Biopsia de piel y anexos: espongirosis, vesícula subepidérmica, leve infiltrado linfocitario perivascular superficial, congestión vascular y focos de hemorragia. La puntuación regiSCAR y J-SCAR fue de 6 y 5 puntos, respectivamente, que corresponde a síndrome DRESS definitivo y DRESS atípico. Durante la hospitalización recibió paracetamol 1 g IV en picos febriles, tratamiento tópico con mometasona 0.1% BID, prednisona 20 mg VO QD, loratadina 10 mg/día; las lesiones revirtieron a partir de la segunda semana de hospitalización, tuvo descamación fina de la piel de forma céfalocaudal con desaparición del exantema y alivio completo de los síntomas en seis semanas, las pruebas de laboratorio e imágenes de seguimiento realizadas un mes después fueron normales, el paciente tuvo evolución favorable, sin nuevas recaídas a los seis meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS es una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV, inducida por fármacos,² caracterizada por erupciones cutáneas, afectación multiorgánica e hipereosinofilia.^{1,2} La mortalidad estimada es de 10%, en gran parte debido a la disfunción de múltiples órganos.² La patogenia no se conoce con exactitud, intervienen factores genéticos, inmunológicos y alteraciones en las vías de detoxificación de los fármacos;^{2,4,5} genéticamente se encontró que HLA-B * 5801 es un marcador de DRESS en la población china Ham;⁵ se ha propuesto que las infecciones virales desencadenan alteraciones inmunitarias,^{4,10} la reactivación del virus herpes 6 (HHV-6) o del virus Epstein-Barr (EBV) detona la reactivación secuencial de otros virus del herpes, como HHV-7 y CMV.⁹ Asimismo, los defectos enzimáticos producen la acumulación de metabolitos que modifican las proteínas celulares y desencadenan toxicidad celular directa o una respuesta autoinmunitaria.^{4,6}

En el síndrome DRESS el periodo de latencia entre la exposición al fármaco y la aparición del cuadro clínico es más prolongado (dos semanas a tres meses) que otros tipos de hipersensibilidad retardada,³ típicamente los signos y síntomas aparecen al menos tres semanas después del inicio del fármaco,⁶ cronológicamente nuestro paciente tuvo las lesiones dermatológicas a la semana 4 de iniciado un nuevo fármaco. Algunos pacientes experimentan síntomas prodrómicos, como fiebre, prurito, disfagia, dolor o linfadenopatías.⁶

Entre las manifestaciones clínicas, la fiebre y las erupciones cutáneas son las más comunes, la temperatura varía entre 38 y 40°C, lo que obliga a descartar un proceso de infección, la fiebre puede ser persistente incluso después de la interrupción del agente causal.⁴ La reacción cutánea más frecuente (95%) es el exantema morbiliforme maculopapular,^{3,5} el eritema que inicia en la cara y el tronco superior se vuelve confluyente y generalizado,^{4,5} el edema facial es distintivo de la enfermedad (76%), la boca y los labios son comúnmente afectados,⁶ a diferencia del paciente del caso comunicado, en el que las lesiones dermatológicas no afectaron la cara y las mucosas. La erupción puede volverse purpúrica en las piernas y rara vez afecta las palmas y las plantas, no afecta el cuero cabelludo, la descamación puede ocurrir con el alivio del cuadro.⁵

En el examen físico nuestro paciente tuvo adenopatías inguinales bilaterales que ecográficamente fueron de características inflamatorias. Las linfadenopatías puede encontrarse hasta en 70% de los casos con síndrome DRESS.^{4,6} La mayor parte de los pacientes padecen eosinofilia $> 700 \text{ mm}^3$, linfocitos atípicos, linfoblastos, trombocitopenia,³ los eosinófilos y los linfocitos atípicos pueden infiltrar tejidos periféricos,⁶ el número de linfocitos B puede estar disminuido, en fases tempranas se ha encontrado hipoglobulinemia, reducción de IgG, IgA e IgM.^{4,6} Las manifesta-

ciones dermatológicas junto con la eosinofilia orientaron el diagnóstico de este caso.

La afectación hepática se observa en 75 a 94% de los pacientes, se caracteriza por transaminitis, hepatomegalia, hepatitis o insuficiencia hepática franca, las lesiones de tipo colestásico son las más frecuentes, la infección por virus del herpes se detecta incluso en 60%.^{3,4,6,7} El daño renal (40%) generalmente es leve y reversible; sin embargo, se han reportado casos de nefritis intersticial severa, necrosis tubular aguda o vasculitis que pueden conducir a insuficiencia renal crónica, los factores de riesgo de afectación renal incluyen edad avanzada y enfermedades renales o cardiovasculares subyacentes.⁶ La afectación pulmonar ocurre en una tercera parte de los casos; se manifiesta con alteración de la función pulmonar, neumonitis intersticial, pleuritis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumotórax y neumomediastino.^{4,6} Las alteraciones cardíacas incluyen disfunción del ventrículo izquierdo, miocarditis por hipersensibilidad y cambios electrocardiográficos.⁶ Las manifestaciones neurológicas son cefalea, convulsiones, coma y deterioro de la función motora, parálisis de los nervios craneales, meningitis o encefalitis.^{4,6} Otros órganos afectados son el páncreas, el tubo gastrointestinal, el bazo y la tiroides.^{3,6} El alivio del exantema y de la afectación visceral ocurre gradualmente una vez suspendido el fármaco, en promedio, en 6 a 9 semanas.³ En este caso reportamos esplenomegalia, afectación no descrita comúnmente, las lesiones dermatológica y visceral de nuestro paciente se curaron por completo en seis semanas.

El diagnóstico diferencial del síndrome DRESS incluye las enfermedades del tejido conectivo, hipereosinofilia idiopática, hepatitis viral, linfomas, síndrome de Sézary, mononucleosis infecciosa y síndrome antirretroviral.^{3,6,7} En cuadros clínicos sospechosos, los estudios deben incluir hemograma, VSG, PCR, pruebas hepáticas, he-

mocultivo, serología para virus de la hepatitis A, B y C, VVH-6, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, PCR o IgM de micoplasma, radiografía de tórax, biopsia cutánea, que aunque no es patognomónica, puede orientar el diagnóstico.³ La dermatitis interfase es la manifestación histopatológica más común, es un patrón similar a eritema multiforme, un patrón de dermatitis liquenoide,⁶ o ambos. En términos microscópicos, existen infiltrados linfocíticos perivasculares superficiales y algunos eritrocitos extravasados o eosinofilia.²⁻⁴ Los queratinocitos apoptóticos observados en la dermatitis de interfaz están correlacionados con la gravedad de la lesión hepática, lesión renal y de la enfermedad general.⁶ En nuestro paciente se reportaron lesiones compatibles con eritema multiforme (**Figura 1**).

El diagnóstico de síndrome DRESS puede establecerse con base en hallazgos clínicos y de laboratorio, actualmente existen dos sistemas de puntuación disponibles: el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR) y el Comité Japonés de Investigación sobre Reacción Adversa Cutánea Severa (J-SCAR).¹ Con base en los sistemas de puntuación menciona-

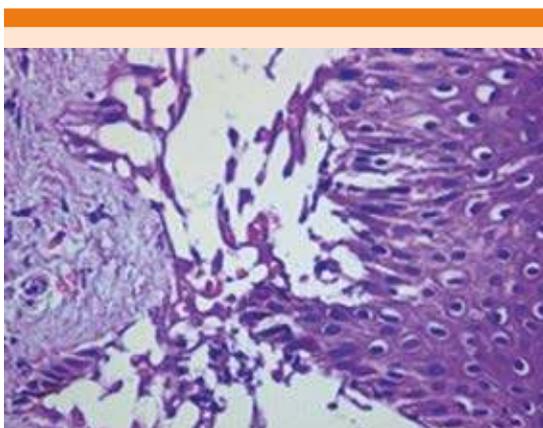


Figura 1. Espongiosis, vesículas subepidérmicas, leve infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial, congestión vascular y focos de hemorragia.

dos, la reacción en este caso se calificó como definitiva (puntaje = 6) de acuerdo con RegiSCAR y DRESS atípico (puntaje = 5) según J-SCAR, el herpes virus humano no fue investigado por la accesibilidad limitada de esta prueba en nuestro medio.

Los fármacos relacionados con más frecuencia con el síndrome DRESS son alopurinol, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, entre otros.^{5,7,9,10} De todos los medicamentos que recibía el paciente, el único desencadenante potencial documentado en la bibliografía es alopurinol, éste es un inhibidor de la síntesis del ácido úrico, a través de su forma activa el oxipurinol, es excretado por vía renal y metabolizado en el hígado;^{8,9,11,12} indicado en artritis gotosa, nefropatía por uratos, nefrolitiasis y profilaxis en nefropatía por uratos.² La hiperuricemia es un factor de riesgo independiente de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, renal y síndrome metabólico, por lo que parecería lógica la administración de alopurinol como profilaxis en hiperuricemia asintomática en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o renal,⁹ lo que podría justificar la prescripción de alopurinol en nuestro caso. Los efectos secundarios de alopurinol se manifiestan en 1 a 5%, incluyen intolerancia gastrointestinal, fiebre, vasculitis, formas leves de hipersensibilidad con lesiones maculopapulares, hasta reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS.^{8,9,12} El alopurinol es la segunda causa de síndrome DRESS en Europa, Israel y Taiwán, se relaciona con formas severas y con mayor tasa de mortalidad que otros fármacos.^{2,8} Esta afectación es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal preexistente,^{6,9} el aclaramiento renal de oxipurinol es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina,¹¹ la vida media de oxipurinol es de 14 a 26 horas,¹² en comparación con 1.2 horas del alopurinol;

no existe depuración renal de oxipurinol con aclaramiento menor de 10 mL/minuto, lo que puede prolongar su vida media hasta 125 horas.^{12,13} Hande y su grupo proponen dosificar el alopurinol con base en aclaramiento de creatinina (**Cuadro 3**).^{11,12} Stamp y colaboradores⁸ sugieren una dosis inicial de 1.5 mg/unidad de eGFR (tasa de filtración glomerular estimada) con aumento mensual de la dosis para disminuir el riesgo de hipersensibilidad en nuevos usuarios. Se recomienda una dosis inicial máxima de 100 mg/día y menos de 50 mg/día en pacientes con insuficiencia renal estadio 4 o enfermedad renal crónica;⁸ nuestro paciente recibió una dosis inicial que está dentro de los estándares recomendados. El 80% de los casos de hipersensibilidad a alopurinol ocurren en pacientes con hiperuricemia asintomática y la mayoría de ellos recibieron dosis excesivas.^{2,5}

La tasa de mortalidad del síndrome DRESS es aproximadamente de 10%.⁸ Se describe predisposición genética de 100% entre síndrome DRESS inducido por alopurinol y HLAB * 5801 en la población china Han.¹⁴ Otros factores de riesgo de hipersensibilidad es la administración concomitante de diuréticos tiazídicos, inicio reciente de alopurinol, hipertensión arterial,

diabetes, insuficiencia cardíaca, edad avanzada, insuficiencia hepática y polifarmacia;^{2,5,8,9} en nuestro caso los factores de riesgo fueron inicio reciente de alopurinol sumado a insuficiencia renal crónica.

No hay un tratamiento específico contra la hipersensibilidad por alopurinol, las medidas incluyen el cese del fármaco, cuidado de la piel y el mantenimiento de líquidos y electrolitos;^{1,3,9} la controversia respecto a la administración de corticoesteroides continúa, probablemente sean benéficos en el caso del síndrome DRESS inducido por alopurinol;^{3,8,9} los corticoesteroides sistémicos se relacionan con complicaciones mayores, como reactivaciones virales, sepsis y mortalidad; sin embargo, en los casos severos con daño renal, pulmonar o ambos se han descrito beneficios, se requieren más estudios,³ se sugiere dosificar la prednisona de 0.5-1 mg/kg/día con disminución de la dosis en tres a seis meses.^{1,6} Los estudios han informado resultados contradictorios con la administración de inmunoglobulina IV, en relación con la mortalidad, avance del desprendimiento epidérmico y tiempo más rápido para la reepitelización.⁹ La administración profiláctica de antibióticos es innecesaria porque puede confundir o exacerbar el cuadro clínico como resultado de reactividad cruzada entre los fármacos.⁹ En adición, se propone la administración de ganciclovir en pacientes con signos de gravedad y confirmación de reactivación viral de HHV-6.⁴ En nuestro caso se iniciaron corticoesteroides tópicos y vía oral, junto con medidas generales de apoyo. El paciente mostró mejoría progresiva después de dos semanas, con alivio completo del cuadro a la semana 6.

CONCLUSIÓN

El síndrome DRESS es una reacción adversa de tipo retardada, asociada con cierto tipo de fármacos, caracterizado por eosinofilia y síntomas

Cuadro 3. Reajuste de dosis de alopurinol

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis
0	100 mg c/3 días
10	100 mg c/2 días
20	100 mg/QD
40	150 mg/QD
60	200 mg/QD
80	250 mg/QD
100	300 mg/QD
120	350 mg/QD
140	400 mg/QD

Fuente: referencia 12.



sistémicos; es importante la presunción diagnóstica y la relación causal con los fármacos porque las manifestaciones son potencialmente reversibles. El alopurinol es comúnmente prescrito en la práctica clínica, la valoración adecuada de indicaciones y el reajuste de dosis en pacientes con factores de riesgo disminuye los efectos secundarios de este fármaco.

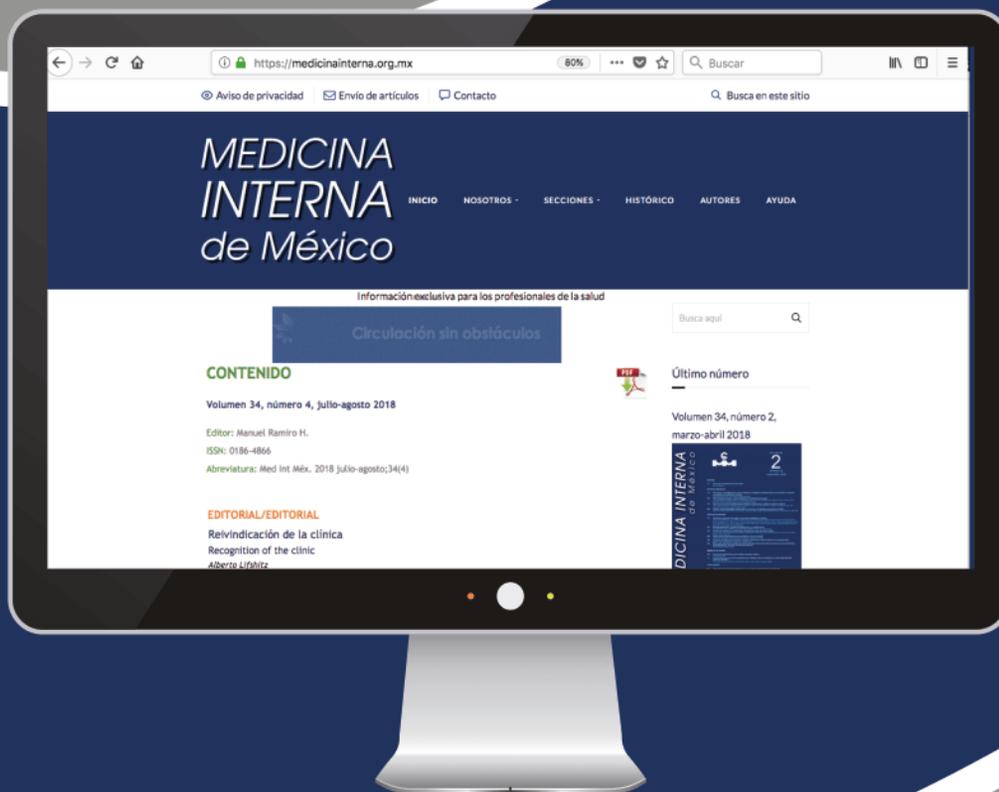
Agradecimiento

Dra. Andrea Santillán, dermatóloga del Hospital General IESS Ambato, Dra. Glenda García, patóloga, Hospital General IESS Ambato.

REFERENCIAS

1. Lee J, Lee S, Hahm J, Ha J, Kim C, Kim S. Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a study of 25 patients in Korea. *Int J Dermatol* 2017;56(9):944-951.
2. Agu CC, Basheer H. DRESS syndrome associated with allopurinol. *Int J Case Rep Images* 2014;5(2):145-149.
3. Silva M, Ortiz E, Rojas M, Muñoz D. DRESS síndrome in paediatrics. Clinical case. *Rev Chil Pediatr* 2017;88(1):158-163.
4. Waseem D, Muzamil L, Najeebullah S, Imtiyaz D, Gayoom K, Farhat A, et al. Dress syndrome: A review and update. *Skin Diseases & Skin Care* 2016;1(1:8).
5. Hassan S, Wetz R, Zouein E. Allopurinol causing drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a challenging diagnosis. *Int J Gen Med* 2011;4:789-792.
6. Cho Y, Yang Ch, Chu Ch. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci* 2017;18:1243; doi:10.3390/ijms18061243
7. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs Ch, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588-596.
8. Stamp L, Day R, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol* Advance online publication 29 September 2015; doi:10.1038/nrrheum.2015.132
9. Ramasamy S, Korb-Wells C, Kannagara D, Smtih M, Wang N, Roberts D, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf* 2013;36:953-980.
10. Ruiz J, Méndez S, Domínguez J. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and its relation with autoimmunity in a reference center in Mexico. *An Bras Dermatol* 2017;92(1):30-3.
11. Saksita N, Tassaneeyakula W, Nakkama N, Konyoungi P, Khunarkornsirii U, Chumworathayib P, Sukasemj Ch, et al. Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2017.
12. Hande K, Noone R, Stone W. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.
13. Shalon R, Rimbroth S. Case report. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: Pathophysiology and treatment. *Renal Failure* 2008;30:327-329.
14. Kardau SH, Sekula P, Valeyrie- Allanore L, Liss Y, Chu CY, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.

 Consulte la revista



Accesa a la página de la revista
apuntando al código QR ó ingrese a:

<https://medicinainterna.org.mx>





Manuel Ramiro H

Arturo Pérez-Reverte

Los perros duros no bailan

Alfaguara. México 2018

Ésta es una obra diferente a las habituales de Pérez-Reverte, no tiene que ver con batallas, con historia naval ni terrestre, tampoco con reportajes de guerra, ni es una obra de ensayo sesuda como las que acostumbra, ni siquiera aparece Falcó, el último personaje detectivesco de sus dos novelas más recientes (ahora ya apareció una tercera). Es una novela negra, aunque como está narrada por animales (perros), es también una fábula; como los géneros literarios tienen

límites imperfectos, quizá se trate de una fábula negra. Escrita con la maestría a la que nos tiene acostumbrados Pérez-Reverte, relata a través de la aventura vital de un perro los sobresaltos, los desengaños, pero también las recompensas de la amistad, la fidelidad y el amor para alcanzar a sobrevivir ante el desencanto. Todo narrado en un lenguaje animal, diferente, como un perro duro acostumbrado a luchar, a enfrentarse a las amenazas y superarlas, aprendiendo de ellas sin dejar de ser él mismo. Un libro en que se resaltan valores fundamentales, como la lealtad y la amistad, todo aderezado por el enamoramiento. Un libro divertido y aleccionador.

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

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Manuel Ramiro H a: manuel.ramiroh@gmail.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, *abstract*, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 cuartillas, de los casos clínicos 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo.
Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. Todos los cuadros y figuras deberán citarse en el texto.
5. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y enviarlas en archivos editables.
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 an-

tecedentes, 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 per-

mite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se 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



ULSICRAL®

SUCRALFATO

Tabletas 1 g

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma Farmacéutica: Tabletas

Formulación:

Sucralfato 1g
Excipiente c.b.p. 1 Tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: El sucralfato está indicado en el tratamiento de la úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis, gastropatía provocada por medicamentos y en la úlcera de estrés en enfermos graves. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** Farmacocinética: El sucralfato es una sal básica de aluminio del octasulfato de sacarosa, su absorción desde el tracto gastrointestinal es mínima (3 al 5% de una dosis oral es absorbida como base de aluminio y sacarosa octasulfato; esta última no es metabolizada por el hombre y es excretada sin cambio por la orina) 95 a 97% es excretado a través de las heces y la fracción absorbida en forma de sulfato de sacarosa y de aluminio se elimina inalterada con la orina. Farmacodinamia: Actúa localmente en el sitio ulcerado de la mucosa gastroduodenal sin ejercer efectos sistémicos. Una de sus acciones se debe a su naturaleza polianiónica con carga negativa que hace que el sucralfato forme un complejo con las proteínas cargadas positivamente que están presentes en altas concentraciones en las lesiones mucosas. Esta propiedad y su adhesividad viscosa en un pH ácido hacen que el sucralfato forme una barrera protectora sobre la lesión ulcerosa proporcionando protección sostenida a la mucosa gástrica duodenal contra la penetración y las acciones del ácido gástrico pepsina y bils. Por otro lado, el sucralfato tiene otras dos acciones: inhibe directamente la actividad del pepsina y absorbe sales biliares. Solo tiene actividad antiácida débil. No altera el tiempo de vaciamiento gástrico ni la función digestiva normal. Tiene poco efecto sobre el sistema nervioso central y cardiovascular. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** Puede enmascarar los síntomas en pacientes con cáncer gástrico. En pacientes con diabetes aumenta el riesgo de acumulación de aluminio y presentación de efectos tóxicos. Sucralfato deberá usarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. No se ha establecido la seguridad o la eficacia del sucralfato en niños. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Solo se usará en mujeres embarazadas cuando sea absolutamente necesario. No se sabe si el sucralfato se excreta en la leche materna; se deberá tener precaución al administrarlo a mujeres lactando. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** En los estudios clínicos las reacciones secundarias al sucralfato fueron leves y rara vez llevaron a discontinuar el medicamento. En estudios que incluyeron a más de 2,500 pacientes tratados con sucralfato se informaron reacciones secundarias en 121 (4.7%) siendo la constipación el síntoma más frecuente (2.2%). Otras reacciones fueron: diarrea, náuseas, malestar epigástrico, dispepsia, resaca de boca, exantema, prurito, dolor de espalda, mareos, somnolencia y vértigo. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** El sucralfato puede absorber algunos fármacos como tetraciclinas, fenitidina, digoxina, cimetiaina, ketoconazol y antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas disminuyendo su biodisponibilidad por lo que se recomienda administrar estos fármacos dos horas antes de la administración del sucralfato. Esta interacción aparentemente no es sistémica y se supone que resulta de la unión de estos medicamentos a sucralfato en el tracto digestivo. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Hasta el momento no se han reportado alteraciones en los pruebas de laboratorio. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de teratogenicidad en ratones, ratas, conejos, a dosis de hasta 50 veces las dosis humanas no revelaron incidencia de daño al feto. Sin embargo no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Oral. La dosis recomendada en adultos es de 1 g cuatro veces al día o 2 g dos veces al día con el estómago vacío (1 hora antes de cada comida y al acostarse). La dosis de mantenimiento recomendada para úlcera duodenal es de 1g dos veces al día o 2g por la noche. Se pueden prescribir antiácidos según sea necesario para aliviar el dolor pero debe permitirse un lapso de 30 minutos antes o después de tomar sucralfato, aunque la curación con sucralfato puede ocurrir dentro de la primera o segunda semana del tratamiento, éste debe continuarse durante 4 a 8 semanas a menos que la curación se confirme por rayos X o endoscopia. En caso de resistencia puede ser necesario un tratamiento de hasta 12 semanas. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La administración concomitante de sucralfato y productos que contienen aluminio pueden aumentar la carga sistémica de aluminio. Los pacientes con riesgo de acumulación y toxicidad (osteodistrofia, osteomalacia y encefalopatía) por aluminio incluyen aquellos con insuficiencia renal crónica o sujetos a diálisis. **PRESENTACIONES:** Frasco etiquetado con 20 tabletas de 1g. Frasco etiquetado con 40 tabletas de 1 g. Frasco etiquetado con 100 tabletas de 1g. **RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse a no más de 30° C, en lugar seco. Conservarse el frasco bien tapado. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use Sucralfato durante el embarazo o lactancia. Reporte sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

HECHO EN MÉXICO POR: ULTRA LABORATORIOS, S.A. DE C.V. DR. ROBERTO MICHEL 2920, COL. ALAMO INDUSTRIAL, CPP 44490, GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO. REGISTRO No. 287M2007 SSA IV AUTORIZACIÓN No. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REALIZADA DE ACUERDO A LO ESTIPULADO EN EL ARTÍCULO 42 DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PUBLICIDAD (última reforma publicada DOF el 19 de Enero del 2012).

No. de Aviso SSA: 183300202C6793



ITALDERMOL®

Triticum vulgare

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Crema

Fórmula: Cada 100 g de crema contienen:

Extracto acuoso de *Triticum vulgare*15 g

Aditivo, agente antimicrobiano o conservador: 2-Fenoxietanol. 1 g

Excipiente cbp100 g

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento tópico, en general, de todas las alteraciones del tejido dérmico que necesitan reactivación de los procesos de neoformación epitelial o que impliquen una alteración químico-histológica:

- Quemaduras de cualquier grado y extensión.
- Alteraciones ulcero-distróficas (úlceras por decúbito, llagas)
- Retrasos en la cicatrización de heridas.
- Cirugía plástica y estética.
- Dermatitis, úlceras del pezón durante la lactancia y dermatitis del pañal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El Italdermol es bien tolerado y no se conoce a la fecha contraindicación alguna.

PRECAUCIONES GENERALES

El uso prolongado de todos los productos de uso tópico puede ocasionar la aparición de fenómenos como la dermatitis medicamentosa. En caso de suceder esto, se debe suspender el tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se conocen a la fecha. En caso de Embarazo o Lactancia, consulte a su médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Italdermol es bien tolerado y no se conocen efectos secundarios.

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

En los estudios llevados a cabo en ratas y conejos por administración sistémica y aplicación tópica, Italdermol resultó exento de efectos nocivos durante la gestación y de actividad teratogénica, tanto por administración sistémica (dosis de 1 mL/Kg por vía I.M.) como por aplicación tópica (2 mg/Kg de crema igual a 300 mg/Kg de extracto acuoso de *Triticum vulgare*).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Aplicar suavemente y en suficiente cantidad para cubrir la lesión, dos veces al día por vía tópica. La duración del tratamiento se determinará de acuerdo a la respuesta de la lesión.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Si ocurre ingesta accidental, debe considerarse la administración de un vomitivo y el paciente debe recibir medidas generales de apoyo.

PRESENTACIONES

Caja con tubo con 10 g o 30 g.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

Italmex, S.A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 114M92 SSA IV

Clave IPP: 143300422A0142

® Marca Registrada.



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, MUTAGÉNESIS, 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 megaloblastica.

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

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

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

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

PRESENTACIONES

Caja con 50 o 100 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

LABORATORIO

ITALMEX, S. A.

Calzada de Tlalpan No. 3218

Col. Santa Úrsula Coapa C.P. 04850,

Deleg. Coyoacán, D.F. México.

REGISTRO

Reg. No. 54346 SSA IV

® Marca Registrada

IPP No. 14330023AI0006

Italmex
FARMACIA

BIBLIOGRAFÍA:

¹ 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>.

² 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.

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

Neuroflax®

Cobamamida / Tiocolchicosido

Información para Prescribir Reducida. Neuroflax® Cobamamida/Tiocolchicosido. Solución.

Forma farmacéutica y formulación: Solución. El frasco ampolla con liofilizado contiene: Cobamamida 20 mg, Excipiente c.b.p. La ampolla con diluyente contiene: Tiocolchicosido 4 mg, Vehículo c.b.p. 4 mL. **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de algias y contracturas de origen reumático, traumatológico y neurológico: neuralgias, lumbalgias, dorsalgias, lumbocática, lumbartrosis, algias cervicales y cervicobraquiales, síndromes radicales, curalgias, migrajas, algias posfractura, traumatismos diversos y contracturas musculares. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida al tiocolchicosido o a cualquiera de los componentes de la fórmula. • Embarazo y lactancia. • Sujetos con antecedentes alérgicos (asma, eczema). • Reacciones vasovagales previas, debidas a la administración de tiocolchicosido. • Hipersensibilidad conocida a la colchicina, o a sus derivados. **Precauciones generales:** El tiocolchicosido puede precipitar crisis epilépticas en pacientes con epilepsia, o en aquellos que están en riesgo de presentar crisis epilépticas (ver Reacciones secundarias y adversas). Por posible desarrollo de reacciones vasovagales (hipotensión, bradicardia, sudoración, palidez, pérdida momentánea de la conciencia o síncope), el paciente debe ser monitorizado después de la inyección (ver Reacciones secundarias y adversas). No existen datos del efecto de Neuroflax® sobre la conducción de vehículos y la operación de maquinaria. Los estudios clínicos concluyeron que el tiocolchicosido no tiene efecto sobre el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se han reportado algunos casos de somnolencia. Esto debe considerarse cuando se administre a personas que conducen vehículos y operan maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se ha evidenciado toxicidad reproductiva del tiocolchicosido en estudios realizados en animales. En humanos, no hay suficientes datos clínicos para evaluar la seguridad de su uso en el embarazo. Por lo tanto, no se conoce el posible daño que el medicamento pueda hacer al embrión y al feto. En consecuencia, Neuroflax® no deberá usarse durante el embarazo (ver sección de Contraindicaciones). Dado que el tiocolchicosido pasa a la leche materna, Neuroflax® está contraindicado en el periodo de lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: La administración de este producto puede asociarse a: • Reacciones inmunológicas: reacciones anafilácticas, como prurito, urticaria y edema angioneurótico; choque anafiláctico después de inyección intramuscular; • Sistema nervioso: somnolencia; síncope vasovagal, que generalmente ocurre en los minutos siguientes a la inyección intramuscular del tiocolchicosido; • Diarrea, gastralgia, náusea, vómito; • Reacciones cutáneas alérgicas; • Dermatitis acneliforme; • Crisis epilépticas (muy raras; 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 tiocolchicosido está libre de potencial mutagénico cuando se usa a las dosis terapéuticas. Se encontró un efecto teratogénico y toxicidad perinatal del tiocolchicosido a dosis altas. No existe evidencia de efectos teratogénicos del tiocolchicosido a dosis de hasta 3 mg/kg/día. El tiocolchicosido no indujo efectos adversos en la fertilidad, a pesar de la actividad aneugénica de su metabolito. **Dosis y vía de administración:** Instrucciones de aplicación. Con jeringa y aguja esterilizadas, nuevas, 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 crónicas 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 sobredosificación o ingesta accidental:** No se han reportado síntomas específicos de sobredosificación en pacientes tratados con tiocolchicosido. En caso de haber sobredosificado, se recomienda supervisión médica y medidas sintomáticas. **Presentaciones:** Caja con 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con diluyente. Caja con 3 frascos ampolla con liofilizado y 3 ampollas con diluyente. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. 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: Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Aduedo del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México. Para: Dinafarma S.A. de C.V. Circuito Nemesio 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. 53500, Naulcalpan de Juárez, México. **Número de registro del medicamento ante la secretaria:** Reg. No. 121M79 SSA IV

Referencias:

1. Umankar AR, Bavaskar SR, Yewale PH. Tiocolchicoside as a muscle relaxant: A review. Int J Pharm Bio Sci. 2011;1(3):364-371. 2. Iuzum F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of tiocolchicoside in acute low back pain. Joint Bone Spine. Sep 2003;70(5):356-361 3. Sanofi-Aventis. IPP: Neuroflax. In: COFEPRIS, ed. México: Vademecum IPE (121M79, SSA IV); 2013. 4. Lahoti G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + tiocolchicoside (acen-IPR) in the treatment of acute low back pain. J Indian Med Assoc. Jan 2012;110(1):56-58. 5. Ketenci A, Ozcan E, Karimursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of tiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int J Clin Pract. Jul 2005;59(7):764-770.

Núm. de entrada: 143300202148



sanfer®



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA IPP-R. STADIUM®

Dexketoprofeno. Tabletas. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol equivalente a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Analgésico no narcótico. STADIUM® está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES:** STADIUM® no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM® puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM® debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciban diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINEs podría presentarse meningitis aséptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM® no debe utilizarse en combinación con otros AINEs. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINEs el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciban adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** STADIUM® no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINEs pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la 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, lininitis, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINEs, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINEs incrementan los niveles hemáticos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de matotrexate (≥ 15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoínas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINEs con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con sulfonilureas puede aumentar el efecto hipoglucemiante. Asociaciones que deben tomarse en cuenta: β -bloqueadores asociados con AINEs pueden disminuir su acción antihipertensiva; Probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; con ciclosporina puede presentarse nefrotoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINEs puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM® puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Stadium® Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES:** Caja con 20 tabletas de 12.5 mg. Caja con 10 ó 20 tabletas de 25 mg. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ©MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M2002 SSA IV. **Hecho en Italia por:** A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L. Via Campo Di Pile- 67100, L'Aquila (AQ), Italia. **Acondicionado por:** Grimann, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez 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, Naulcalpan 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. 2005. 2.- Porta Sánchez A, Rabuñal 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 i.v. Madrid: Hospital G.U. Gregorio Marañón; 2004.

sanfer®

Kastandi®

Duloxetina



ANTI-DEPRESIVO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA

de liberación retardada contiene:

Duloxetina clorhidrato equivalente a de Duloxetina 60 mg 30 mg
Excipiente, cpb 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Duloxetina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, dolor por neuropatía diabética periférica, tratamiento del dolor muscular esquelético crónico debido a osteoartritis crónica y lumbalgia, fibromialgia y 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 midriasis 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 < 30ml/min) o insuficiencia hepática severa, se observa 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 (SRSS) o inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina, casos aislados de idea suicida y comportamiento 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 antidepresivos en trastornos psiquiátricos indicaron 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 secreción 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 de hormona antidiurética, arritmia supraventricular, glaucoma, hepatitis, ictericia, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hiponatremia, hiperglucemia (reportada principalmente en pacientes diabéticos), trismo, espasmo muscular, trastorno extrapiramidal, síndrome serotoninérgico, convulsiones, manía, edema angioedemático, equimosis, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, hipertensión ortostática y síncope (especialmente al inicio del tratamiento), crisis hipertensiva. Eventos que se presentaron rara vez: erupción cutánea, alucinaciones y retención urinaria. Con la suspensión abrupta de Duloxetina se ha reportado: mareo, náusea, cefalea, parestesias, vómito, irritabilidad, pesadillas, insomnio, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis y vértigo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP1A2, 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. Su uso 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 toleridina (2 mg dos veces al día) en 71%, pero no afectó la farmacocinética del metabolito 5-hidroxi. Paroxetina (20 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, IRSNs, triptanos o tramadol) puede ocasionar síndrome serotoninérgico. La administración de Duloxetina a pacientes que esté tomando otro medicamento que también sea una droga importante a las proteínas, puede causar un incremento en las concentraciones libres de cualquiera de ellos. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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 centrolobulillar 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, disrupción del ciclo estral, depresión en los índices de nacidos vivos y en la sobrevivencia de la prole, y retardo 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 menos 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. Solos o en combinación con otros medicamentos, ninguno fatal. Sin embargo, experiencia post comercialización a reportado 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 28 tabletas de liberación retardada de 60 mg de Duloxetina. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su empleo durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico, no se use durante la lactancia y en menores de 18 años. **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.** Camino a San Luis Rey No. 221 Ex-Hacienda Santa Rita C.P. 38137 Celaya, Gto. México.

NÚMERO DE REG. 063M2014 SSA
NO. DE ENTRADA: 153300202C1043

KASTANDI-001-15



Senosiaín®

Senovital®



Senovital® Montelukast sódico.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Montelukast sódico equivalente a 10 mg de Montelukast. Excipiente cpb 1 tableta.

Cada sobre con granulado contiene: Montelukast sódico equivalente a 4.00 mg de Montelukast. Excipiente cpb 500 mg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Senovital. Antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, inhibidor específico de los receptores cisteinil-leucotrieno (CysLT1), está indicado en la profilaxis y tratamiento del asma crónico, pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y en la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio y en el alivio sintomático diurno y nocturno de la rinitis alérgica estacional o perenne.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES: No se recomienda Senovital para tratar los ataques asmáticos agudos, se debe instruir a los pacientes para que tengan siempre disponible la medicación de rescate. No se deben substituir bruscamente los corticosteroides inhalados con Senovital. La reducción de dosis de corticosteroides por vía sistémica en pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, han presentado los siguientes efectos: eosinofilia, vasculitis cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía diagnóstica en algunas ocasiones como síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA: Sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. Se desconoce si Senovital es excretado con la leche humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Senovital ha sido generalmente bien tolerado. En general, los efectos colaterales observados durante los estudios clínicos y, que usualmente fueron leves, no hicieron necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Senovital fue similar a la observada con placebo: diarrea, hiperquinesia, asma, dermatitis eczematosa y erupción cutánea, somnolencia. Experiencia post-comercialización: Se han reportado: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, prurito, erupción cutánea, urticaria y, muy raramente, infiltración hepática eosinofílica); anomalías del sueño y alucinaciones, mareos, irritabilidad, agitación incluyendo comportamiento agresivo, inquietud, insomnio, parestesias/Hipoestesia y -muy raramente- convulsiones, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, muy raramente, hepatitis colestática; migraja incluyendo cambios musculares; tendencia incrementada al sangrado, hematomas, palpitations y edema.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Montelukast puede inhibir el metabolismo de drogas principalmente metabolizadas por el CYP 2C8 pacitaxel, risoglitazona, repaglinida.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En los estudios realizados hasta este momento no se han detectado efectos de toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos y niños mayores a 15 años

En asma y/o rinitis alérgica estacional tomar una tableta recubierta de 10 mg por la tarde. En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Senovital sobre con granulado con 4 mg de montelukast está indicado en niños de 6 meses hasta los 2 años de edad.

En asma y/o rinitis alérgica estacional, administrar un sobre de 4 mg por la tarde.

En rinitis alérgica estacional se sugiere individualizar el horario a las necesidades del paciente.

Reducción del tratamiento concomitante: Si el paciente está bajo tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados y no hay control del asma, se puede agregar Senovital, usualmente después de la primera dosis puede aparecer respuesta clínica, se puede disminuir gradualmente y bajo supervisión médica el tratamiento del broncodilatador o del corticoide de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Senovital produce su efecto terapéutico alrededor de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal o deterioro hepático leve a moderado.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Hasta el momento no se han reportado, sin embargo en caso de sobredosis, se recomiendan medidas generales.

PRESENTACIONES:

Caja con 30 tabletas recubiertas de 10 mg cada una.

Caja con 15 sobres con granulado de 4 mg cada uno.

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO: Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

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

FABRICADO POR:

Laboratorios Senosiaín S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221

Ex Hacienda Sta. Rita

C.P. 38137, Celaya, Gto. México.

Reg. No. 300M2011 SSA IV / 003M2012 SSA IV

No. de entrada: 123300202C1327

SEN0V-01A-12



Senosiaín®