

**EDITORIAL**

- 1 **Treinta años**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 **Utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes críticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna**
Mireya Núñez-Armendáriz, David Castro-Serna, Leticia Rodríguez-López, Nidya Helena Valdez-Payán, Istar Guzmán-Sánchez
- 11 **Concentraciones séricas de gammaglutamil transpeptidasa como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa**
Lizbeth Geuguer-Chávez, Alejandra Pedro-González, César Emmanuel López-Véjar, César Iván Elizalde-Barrera, Jesús Guerrero-González
- 24 **Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**
Alejandra Pedro-González, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Lizbeth Geuguer-Chávez, Cesar Emmanuel López-Vejar
- 32 **Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides**
Silvia Acened Arredondo-Andrade, César Ivan Elizalde-Barrera, Germán Vargas-Ayala
- 43 **Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign)**
Jesús Duarte M, Julio Verduzco P, J Miguel Jiménez A, Víctor Lee-Eng C, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Mari Carmen Jiménez A, Graciela Sánchez R, Jesús Calvo C

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 51 **Edema. Enfoque clínico**
Baldomero Flores-Villegas, Ivan Flores-Lazcano, María de Lourdes Lazcano-Mendoza
- 56 **Concentrados de complejo protrombínico en el servicio de urgencias**
Atilio Moreno-Carrillo, Jorge Pulido-Arenas, Alejandro Bejarano-Zuleta

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 64 **La medicina curativa y la medicina preventiva: alcances y limitaciones**
Alberto Lifshitz

CASOS CLÍNICOS

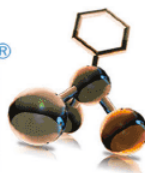
- 73 **Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo**
Edgar Arrazola-Cortés, Sergio Sauri-Suárez, Dalia I González-Bustamante, Erika Meza-Dávalos, Josefina Hernández-Cervantes, Jorge Varela-Blanco
- 88 **Trombosis venosa yugular externa**
Emmanuel Solís-Ayala, Luis Fernando García-Frade Ruiz
- 92 **Pioderma gangrenoso**
Jesús Acosta-García, Cesar Raúl Aguilar-García
- 99 **Ascitis quillosa como manifestación inicial de cáncer de colon**
Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña, Sergio Cruz-Fabián, Noé Ayala-Haro, Antonio de Jesús Cervantes-Mendoza, Edgar Ramiro Tapia-Hernández, Mónica Cristina Sandoval-Illescas, Abraham Espinoza-Ortiz
- 108 **Edema pulmonar en hemorragia subaracnoidea**
Raúl Carrillo-Esper, Ytel Jazmín Garcilazo-Reyes

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 114 **Medicina de Excelencia**
Alberto Lifshitz
- 116 **Los Herejes**
Manuel Ramiro H

Stadium®

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

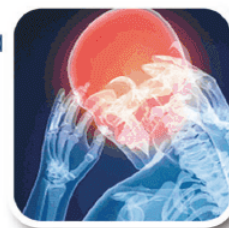
En **dolor agudo** leve, moderado y severo:¹



- Asociado a intervenciones quirúrgicas
- Dolor musculoesquelético
- Lumbalgias agudas



- Cefalea y migraña
- Osteoartritis
- Dismenorrea
- Cólico renal agudo, etc.



Rápida, eficaz y segura acción analgésica con menos dosis^{2,3}

15 Minutos por vía **oral**⁴

15 Minutos por vía **IM**⁵

10 Minutos por vía **IV**⁶



Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.



Una ampolleta de 50 mg cada 8-12 hrs.

- Menores efectos secundarios y gastroselectividad Vs. otros AINE¹

Stadium®
Dexketoprofeno trometamol

El enantiómero puro 100% activo





Rantudil®
Retard
Un AINE diferente

No. de Aviso: 133501202C0039

Fuerte con el dolor y
suave con el estómago

MEDA
www.meda.se

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPP-R. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION. Cada tableta contiene: Dexketoprofeno trometamol 36.9 mg, equivalentes a 25 mg de dexketoprofeno. Excipiente c.b.p. una tableta. Dexketoprofeno trometamol 18.45 mg, equivalentes a 12.5 mg de dexketoprofeno. Excipiente c.b.p. una tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS.** Analgésico no narcótico. STADIUM está indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de diversa etiología. **CONTRAINDICACIONES.** STADIUM no debe administrarse en casos de: hipersensibilidad a dexketoprofeno y a cualquier otro AINE, pacientes con úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn, trastornos hemorrágicos y de la coagulación o si están tomando anticoagulantes; asma, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia, menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES.** La seguridad en niños no ha sido establecida. STADIUM puede producir lesiones en la mucosa gastrointestinal y dar lugar a sangrado. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir sangrado gastrointestinal y/o perforación, que a menudo son dosis dependientes, y pueden presentarse sin síntomas o sin historia previa en cualquier momento del tratamiento. En caso de sangrado gastrointestinal o ulceración, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. Efectos renales: STADIUM debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal moderada a severa, y en sujetos que predispongan a la retención de líquidos, que reciben diuréticos, o con predisposición a la hipovolemia. Otras alteraciones: Se han reportado casos aislados de anafilaxia y edema facial. Al igual que con otros AINES podría presentarse meningitis séptica, la cual podría ocurrir en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y/o hemolítica) y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular. Puede producir efectos débiles a moderados sobre la capacidad de conducción de vehículos o de utilizar maquinaria, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. Advertencias: STADIUM no debe utilizarse en combinación con otros AINES. Pacientes ancianos, mayores de 65 años. Como sucede con todos los AINES el riesgo de efectos secundarios en pacientes ancianos es mayor. Se recomienda utilizar la dosis de 50 mg/día, dado que la vida media en plasma es más prolongada y la depuración plasmática menor. El uso concomitante con heparina de bajo peso molecular no mostró efectos en la coagulación; sin embargo, los pacientes que reciben adicionalmente otra terapia que interfiera con la hemostasia deberán ser vigilados. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO, DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** STADIUM no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Los AINES pueden bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Pueden inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso conduciendo a la hipertensión pulmonar neonatal y a la insuficiencia respiratoria. Los AINES pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, resultando en una oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dexketoprofeno es excretado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** Los eventos reportados se clasifican de acuerdo a su frecuencia. Frecuentes (1 a 10%): náusea, vómito, dolor abdominal, y diarrea. Poco frecuentes (0.1 a 1%): cefalea, mareo, trastornos del sueño, ansiedad, vértigo, tinnitus, estreñimiento, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión, visión borrosa, fatiga, palpitaciones, flatulencia y gastritis. Raras (0.01 a 0.1%): parestesias, edema periférico, úlcera péptica, melena, anorexia, urticaria, trastornos menstruales y prostáticos. Reportes aislados (<0.01%): neutropenia, trombocitopenia, taquicardia, broncoespasmo y reacciones de fotosensibilidad. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO.** Asociaciones no recomendables: usado con otros AINES, se incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal por efecto sinérgico. Con anticoagulantes orales y dosis profiláctica de heparina parenteral, se incrementa el riesgo de sangrado y el daño a la mucosa gastrointestinal. Los AINES incrementan los niveles hematológicos de litio por lo que se requiere un monitoreo cuidadoso al inicio del tratamiento. Dosis altas de metotrexato (> 15 mg/semana) incrementan la hematotoxicidad por una disminución en la depuración renal. Puede incrementar los efectos tóxicos de las hidantoinas y sulfonamidas. Combinaciones que requieren precaución: El uso combinado de AINES con IECA y diuréticos, se asocia a riesgo de insuficiencia renal y pueden disminuir su acción antihipertensiva. Con pentoxifilina y zidovudina aumenta el riesgo de sangrado. Con 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 nefrototoxicidad; con trombolíticos se incrementa el riesgo de sangrado; con glucósidos cardíacos puede incrementar las concentraciones de glucósidos en plasma. En animales, el uso de dosis altas de quinolonas con AINES puede incrementar el riesgo de desarrollar convulsiones. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** En animales, las secuelas sobre el feto se manifestaron con dosis altas. STADIUM puede bloquear las contracciones uterinas y retardar el parto. Puede inducir constricción intrauterina o cierre del conducto arterioso, conduciendo a la HTA neonatal y a la insuficiencia respiratoria. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.** Stadium Tabletas. Dosis: 1 tableta de 25 mg cada 6-8 horas sin exceder la dosis diaria de 75 mg. Si es necesario se puede administrar una segunda tableta 1 hora después de la primera toma. En ancianos (>65 años) se recomienda 1/2 tableta (12.5 mg) cada 6 horas, es decir 50 mg como dosis total diaria. No debe administrarse a niños menores de 18 años. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO).** En caso de ingestión accidental o excesiva, debe instituirse de inmediato el tratamiento sintomático y el lavado gástrico, si éste es requerido. El dexketoprofeno es dializable. **PRESENTACIONES.** Caja con 10 y 20 tabletas de 25 mg en envase de burbuja. Caja con 20 tabletas de 12.5 mg en envase de burbuja. **LEYENDAS DE PROTECCION.** Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo, lactancia, ni en niños menores de 18 años. No se deje al alcance de los niños. ©MARCAS REGISTRADAS. Reg. Núm. 506M/2002 SSA IV. Hecho en Luxembourg por: Menarini International Operations Luxembourg, S.A. 1, Avenue de la Gare L.1611 Luxembourg. Acondicionado por: Grimm, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, Lerma, Estado de México 52000. Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Sanfer@Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, Edo. de México. No. de Entrada: 133300202C0736 SSA.

Referencias: 1- Pinterio M, Puigvertos F; Dexketoprofeno trometamol en dolor de moderado a intenso; Modelo de informe de evaluación, programa madre. Versión No. 3.0, Sept. 2005. 2- Sala J, Ballarín M, Artigas R; Revisión de la eficacia clínica de dexketoprofeno trometamol inyectable; Dolor 2003; 18(3):133-148. P. Permyer, S.L., ISSN: 0214-0659. 3- Barbano Rodríguez MJ, Antonijon Arbós RM, Rico Amaro S; Dexketoprofeno-trometamol: Evidencia clínica apoya su eficacia como analgésico; Expert Rev. Neurother. 8(11), 1625-1640 (2008). 4- Lerman P, Kapadia Y, Erington J; Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury; Emerg. Med. J. 2003; 20:511-513. 5- Duran E, Benito C; Informe para la comisión de farmacia y terapéutica, dexketoprofeno IM/IV; Servicio de farmacia Hospital G.U. Gregorio Marañón; Octubre 2004. 6- Sánchez Carpena J, Domínguez-Hervella F, García J, et al; Dexketoprofeno intravenoso frente a metamizol, seguidos de tratamiento oral en cólico renal agudo; The pain society (The British Chapter of IASP). Annual Scientific Meeting. April 1-4, 2003. Glasgow. pp 24.

Omuro®

Bromuro de otilonio



Dosificación: 1 tableta 2 veces al día

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPP-R)
OMURO Tabletas (Bromuro de Otilonio) **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACION:** Cada tableta contiene: Bromuro de otilonio: 40 mg Excipiente c.b.p.: 1 tableta

INDICACIONES TERAPEUTICAS: OMURO está indicado en el síndrome de intestino irritable (SII) y en condiciones espásmicas dolorosas del segmento distal del tracto intestinal. También se puede utilizar como premedicación para las endoscopias del tracto gastrointestinal **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** OMURO es un antiespasmódico con acción selectiva sobre el músculo liso del intestino. OMURO interviene con la movilización de los iones de calcio, a nivel intracelular y extracelular en la musculatura lisa intestinal, sin ninguna interacción con los receptores agonistas presentes en la membrana. Es un calcioantagonista atípico, sin efectos de tipo colinérgico. Los estudios clínicos muestran una absorción menor al 3% después de la administración oral.

El 97% de OMURO, ejerce una acción local a nivel del músculo liso del colon y se excreta en las heces en un periodo de 4 días sin modificarse. Menos del 1% se excreta por la orina. Las concentraciones en el hígado, bazo, pulmón y riñones disminuyeron rápidamente durante la primera hora y por completo en 24 horas. No se han encontrado rastros de bromuro de otilonio en el sistema nervioso central. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo. No debe administrarse a pacientes con problemas obstructivos intestinales. **PRECAUCIONES GENERALES:** El medicamento deberá emplearse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y estenosis pilórica. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Aún cuando no hay reportes de embriotoxicidad, teratogenicidad o efectos mutagénicos en animales, OMURO solamente podrá ser administrado a mujeres embarazadas o lactando en caso de ser absolutamente necesario y bajo estricta vigilancia médica. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** A la dosis usual OMURO es bien tolerado. Eventualmente puede causar una ligera sensación de cansancio, náusea o ardor de estómago en las personas sensibles. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Se recomienda, tener cuidado al administrarse con amantadina y antidepressivos tricíclicos ya que se puede incrementar el riesgo de síntomas anticolinérgicos y/o ileo paralítico. Con fenotiazinas puede inhibir el efecto de los neurolepticos. Con nitrofurantoína incrementa su efecto y con paracetamol retrasa la respuesta del mismo. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** No se han reportado hasta el momento. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han reportado alteraciones en el aparato reproductor ni sobre la fertilidad de los animales estudiados. Tampoco existen reportes sobre efectos carcinogénicos, mutagénicos y/o teratogénicos. **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Oral. 1 tableta 2 ó 3 veces al día antes de los alimentos, según el criterio del médico. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** En animales OMURO ha demostrado ser prácticamente atóxico. En el caso de una sobredosis en humanos se esperan resultados similares. Si es necesario se puede administrar un tratamiento sintomático y/o de soporte general. **PRESENTACIONES:** Caja con 15 y 30 tabletas de 40 mg en envase de burbuja. **LEYENDAS DE PROTECCION:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Su uso durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico. © Marca registrada Hecho en Alemania por: Berlin Chemie AG, Glienicke Weg 125, D-12489 Berlin, Alemania. Para: Grimm, S.A. de C.V. Circuito Nemesio Diez Riega No. 11 Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000 Lerma, Edo. de México **Bajo licencia de:** F.I.R.M.A. S.p.A., Via di Scandicci 37, 50143, Florencia, Italia **Distribuido por:** Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. Hormona No. 2-A Col. San Andrés Atoto, C.P. 53500 Naucalpan de Juárez, Edo. de México Sanfer®

Reg. Número: 112M/2008 SSA
 Clave IPP-R: DEAR-07330060101250/R 2008
 No. de entrada: 093300203A3902

1) Stregle P, Evangelista S, Lyford G, Sarr M and Farrugia G. Otilonio bromide inhibits calcium entry through L-type calcium channels in human intestinal smooth muscle. Neurogastroenterol motil. 2004; 16: 167-173. 2) Spinelli A. Irritable Bowel Syndrome. Clin Drug Invest. 2007; 27: 15-33. 3) Lindqvist S, et al. The colon-selective spasmolytic otilonium bromide inhibits muscarinic M3 receptor-coupled calcium signals in isolated human colonic crypts. British J of Pharmacol. 2002; 137: 1134-1142. 4) Poynard T, Regimbeau C and Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15:355-361. 5) Jaiiwala J, Imperiale T and Kroenke K. Pharmacologic Treatment of the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med. 2000;133:136-147.

Síndrome de Intestino Irritable

NUEVO

Omuro®

Bromuro de otilonio

El antiespasmódico acorde para su paciente

🎵 **Controla el dolor y el malestar abdominal** (1)

🎵 **Reduce la hipersensibilidad visceral** (1)

🎵 **Regula la motilidad intestinal** (2, 3, 4 y 5)



La nueva forma de tratar el **SII** Síndrome de Intestino Irritable en México

sanfer®

Evipress®

Protección cardiovascular continua



En el manejo de la **hipertensión arterial**,
Evipress le brinda la eficacia y tolerancia
deseadas.

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2013-2014

Presidente

Alejandro Cárdenas Cejudo

Vicepresidente

Rodolfo Cano Jiménez

Secretario General

Carlos Lenin Pliego Reyes

Secretario de Actividades Científicas

Alfredo Torres Viloria

Pro Tesorero

Edith Flores Hernández

Vocal de Admisión y Filiales

José Luis Antonio Toriz Melchor

Vocal de Comunicación Social

Virginia Hipólita Sánchez Hernández

Primer Secretario Suplente

José Juan Lozano Nuevo

Segundo Secretario Suplente

María del Pilar Cruz Domínguez

Vocal Suplente de Comunicación Social

Carlos Lijtszain Sklar

Vocal Suplente de Admisión y Filiales

Faustino Morales Gómez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclro de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersnobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

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)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

Cesar Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Lifshitz

Jose 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

1

Volumen 30
enero-febrero, 2014

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: José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. 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.

Nuevo

Laxo ya®

Senósidos / Docusato de sodio

En estreñimiento
¡Seguro por las noches,
efectivo por las mañanas!



Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años 1 a 2 comprimidos por la noche. Niños mayores de 6 años 1 comprimido por la noche.

Caja con 20 y 60 comprimidos

LAXOYA®.

Senósidos, Docusato de sodio

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Comprimidos. Cada COMPRIMIDO contiene: Senósidos 8,6 mg, Docusato de sodio 50,0 mg, Excipiente cbp 1 comprimido. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Laxante Estimulante. Los comprimidos de LAXOYA® están indicados para: Tratamiento de la constipación funcional, sea como resultado de patrón de hábito persistente, tratamiento con fármacos causantes de estreñimiento, cirugía o cuando se asocia con el envejecimiento. En los pacientes propensos a la impactación, los comprimidos de LAXOYA® pueden ser útiles en ablandar las heces secas, estimulando al mismo tiempo la peristalsis suavemente. Después de cirugía, los comprimidos de LAXOYA® ayudan a contrarrestar la inercia intestinal y las heces duras resultantes de la inactividad, la ingestión restringida de líquidos y la dieta. Su uso está indicado en pacientes con enfermedad cardiovascular, donde debe evitarse el esfuerzo; en la constipación asociada a hemorroides y para la prevención y tratamiento del estreñimiento inducido por fármacos, incluyendo la constipación asociada a la terapia con opioides. **CONTRAINDICACIONES:** Abdomen quirúrgico agudo, Hipersensibilidad. **PRECAUCIONES GENERALES:** No usar productos laxantes en presencia de dolor abdominal, náusea o vómito sin una cuidadosa valoración médica previa. Un cambio repentino en los movimientos fecales, que persiste por un período de dos semanas requiere examen médico antes de usar un laxante. Los laxantes no deben usarse por más de una semana a menos que el médico juzgue conveniente. La presencia de sangre rectal o la imposibilidad de defecar después de usar un laxante puede indicar una afección grave. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Debido a la presencia de ácido crisofánico en el sena natural, los comprimidos de LAXOYA® pueden causar decoloración de la leche materna, la orina o las heces, dependiendo de la acidez (decoloración pardo amarillenta) o alcalinidad (decoloración violeta rojiza) de la sustancia. Esta decoloración no tiene significado patológico. Sin embargo, si las heces parecen contener sangre o si están negras o parecen alquitranadas, el uso de este producto debe suspenderse y se debe consultar a un médico inmediatamente. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, este producto no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia, a menos que a juicio del médico tratante el producto sea indispensable. **Sena:** Se sabe que por lo menos uno de los metabolitos del sena, el rhein, se excreta en la leche materna de primates no humanos. Sin embargo, el rhein se encuentra en concentraciones muy bajas en la leche materna y, por lo tanto, no se considera que tenga un efecto biológico significativo sobre el recién nacido. Sin embargo, por precaución no se aconseja el uso de LAXOYA® durante el período de lactancia. **Docusato de sodio:** La excreción de docusato de sodio en la leche materna no ha sido estudiado. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los reportes de reacciones adversas durante los estudios con comprimidos de LAXOYA® fueron infrecuentes. Cuatro pacientes tratados con LAXOYA® reportaron cefalea, presión abdominal, flatulencia y calambres intestinales. No se ha establecido una relación de causa y efecto. **Laxantes estimulantes:** El uso prolongado o la sobredosis con preparaciones laxantes estimulantes, entre ellas las que contienen sena, puede causar diarrea, resultando en pérdida excesiva de agua y posiblemente un desequilibrio de los electrolitos. El uso prolongado de estos productos también puede dar lugar al desarrollo de colon atónico. El uso prolongado de preparaciones que contienen sena puede causar pigmentación reversible del colon, melanosis colónica, efecto que se considera benigno. Hubo casos raros de espantado de los dedos, excreción urinaria intermitente de aspartilglucosamina, hipogammaglobulinemia, hepatitis, tétano y osteopatía hipertrófica asociados con el uso excesivo de productos que contienen sena (estos efectos no han sido reportados con LAXOYA®). No se ha establecido una relación de causa y efecto. El uso excesivo o prolongado de laxantes que incluyen docusato de sodio, se ha asociado con casos raros de edema, amenoreas, aumento de las concentraciones urinarias de aldosterona, aumento de la actividad de la renina plasmática, lesión hepática, leucopenia e hipomagnesemia. Ha habido reportes raros de erupciones cutáneas asociadas con la ingestión de preparaciones que contienen docusato de sodio. No se ha establecido una relación de causa y efecto. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con los comprimidos de LAXOYA®. Sin embargo, el docusato, uno de los ingredientes activos en los comprimidos de LAXOYA®, puede facilitar la absorción del aceite mineral, aumentando así su toxicidad. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** **Sena:** Administrado en agua potable durante dos años, el sena no fue carcinogénico para las ratas que recibieron dosis de hasta 25 mg/kg o aproximadamente 35 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos. El sena no indujo mutaciones en una prueba in vivo de mutación de genes en ratones, ni en la prueba de aberración cromosómica en ratas, ni en las pruebas micronucleares en ratones y ratas. En ratones, el extracto de sena administrado en una prueba de micronúcleo con una dosis de 200 mg/kg, no indujo un aumento en la actividad clastogénica. Un estudio in vitro en células de médula ósea de ratones determinó la capacidad de los extractos del sena para inducir efectos clastogénicos. La administración oral no indujo aberraciones cromosómicas ni células aberrantes. Basado en estos estudios, el sena no se considera genotóxico. Las dosis de sena de hasta 20 mg/kg (30 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos) no alteró la fertilidad en las ratas. **Docusato de sodio:** Durante dos años se les administró, a ratas, dietas que contenían hasta 1% de docusato de sodio (aproximadamente 200 mg/día). Además de cierta pérdida de peso y diarrea, no se observó ningún otro signo de toxicidad ni se observaron en las autopsias lesiones relacionadas con el tratamiento. En un estudio de carcinogénesis colorectal en un modelo de rata, se les administró a las ratas dosis de 29 mg/kg/semana de 1,2-dimetilhidrazina (DMH) en forma subcutánea durante 20 semanas. DMH induce una variedad de tumores gastrointestinales en ratas. Estos animales fueron separados en tres grupos: Grupo 1: Dieta alimentaria, Grupo 2: Dieta alimentaria complementada con 5% de aceite de maíz y Grupo 3: Dieta alimentaria complementada con 1% de dicitilsulfocinato sodio [docusato sodio "DSS"]. El grupo que recibió la dieta que contenía 1% de DSS (Grupo 3) tuvo significativamente menos tumores del duodeno, colon y recto que los Grupos 1 y 2. El docusato de sodio no aumentó los agentes de reversión en una prueba de mutación bacteriana. En un estudio de aberración cromosómica, en el que se usaron células de ovarios de hamsters China ("CHO"), dosis tóxicas de docusato de sodio indujeron primariamente daño cromosómico aparte de vacíos cromosómicos. Dado que las dosis no tóxicas en este estudio no indujeron ninguna aberración cromosómica, los efectos cromosómicos observados con dosis tóxicas se debieron a cambios relacionados con la muerte celular pero no con la mutagénesis. En un estudio en el que se administró docusato de sodio a ratones en dosis de 500 mg/kg ó 1500 mg/kg diariamente durante la gestación, hubo evidencia de una disminución en el índice de fertilidad materna en el grupo de dosis de 1500 mg/kg. Sin embargo, el grupo de dosis de 500 mg/kg no exhibió estos efectos. Las dosis usadas en este estudio oscilaron entre aproximadamente 150 y 400 veces la dosis clínica máxima recomendada. En otro estudio en ratas, la alimentación con dietas que contenían 0,1%, 0,5% y 1% de docusato de sodio no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en tres generaciones. **Efectos teratogénicos del sena:** No hubo evidencia de teratogénesis en las ratas ni en los conejos a los que se les administró sena en dosis de hasta 100 mg/kg [150 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos]. **Efectos teratogénicos del docusato de sodio:** No hubo evidencia de malformaciones fetales en los ratones a los que se les administraron dosis de 500 mg/kg ó 1500 mg/kg de docusato de sodio diariamente durante la gestación. Se llevó a cabo un estudio en tres generaciones de ratas para determinar el efecto de la administración de dietas que contenían 0,1%, 0,5% y 1% de docusato de sodio sobre la función reproductiva y el desarrollo. Resumiendo, los grupos que recibieron una dieta que contenía 0,5% y 1% de docusato de sodio no exhibieron anomalías de desarrollo. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** LAXOYA® se administra, por vía oral. Tomar preferiblemente a la hora de acostarse. Posología recomendada: Adultos y niños de 12 años o mayores: Dosis inicial: 2 comprimidos una vez al día. Dosis máxima: 4 comprimidos dos veces al día, sin exceder de 8 comprimidos por día. Niños mayores de 6 años: Dosis inicial: 1 comprimido una vez al día. Dosis máxima: 1 comprimido dos veces al día, sin exceder de 2 comprimidos por día. **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** En caso de sobredosis accidental, la ayuda profesional es requerida (VER REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). **PRESENTACIONES:** Caja con 10, 20, 30 ó 60 comprimidos en sobres de aluminio. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN: VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. **DOSIS:** La que el médico señale. No se use en el embarazo y la lactancia. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco. Protéjase de la luz. Hecho por: PURDUE PHARMA, 575 Granite Court, Pickering, Ontario, Canada, L1W 3W8. Acondicionado por: DINAFARMA®, S.A. DE C.V., Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000 Lerma, Edo. de México. Distribuido por: LABORATORIOS SANFER, S.A. DE C.V. Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, Edo. de México. Registro No. 390M2001 SSA IV. ® Marcas registradas.

Clave SSA.: 103300203A3688

sanfer®

Nuevo

Laxo *ya*®

En estreñimiento
efectivo • suave • seguro

Eficacia
garantizada
por su
mecanismo de
acción sinérgico

Dosis:
2 comprimidos
por la noche

Clave SSA.: 103300203A3688

sanfer®



Nuevo

Degregan®

Clopidogrel

75 mg

- El antiagregante plaquetario que reduce el riesgo aterotrombótico¹



1 tableta al día

LIOMONT®
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

ESR
EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

LABORATORIOS
LIOMONT
ISO 9001

Línea Cardio

Es efectivo, es accesible, es Liomont



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 **Treinta años**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 **Utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes críticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna**
Mireya Núñez-Armendáriz, David Castro-Serna, Leticia Rodríguez-López, Nidya Helena Valdez-Payán, Istar Guzmán-Sánchez
- 11 **Concentraciones séricas de gammaglutamil transpeptidasa como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa**
Lizbeth Geuguer-Chávez, Alejandra Pedro-González, César Emmanuel López-Véjar, César Iván Elizalde-Barrera, Jesús Guerrero-González
- 24 **Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**
Alejandra Pedro-González, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Lizbeth Geuguer-Chávez, Cesar Emmanuel López-Vejar
- 32 **Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides**
Silvia Acened Arredondo-Andrade, César Ivan Elizalde-Barrera, Germán Vargas-Ayala
- 43 **Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*)**
Jesús Duarte M, Julio Verduzco P, J Miguel Jiménez A, Víctor Lee-Eng C, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Mari Carmen Jiménez A, Graciela Sánchez R, Jesús Calvo C

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 51 **Edema. Enfoque clínico**
Baldomero Flores-Villegas, Ivan Flores-Lazcano, María de Lourdes Lazcano-Mendoza
- 56 **Concentrados de complejo protrombínico en el servicio de urgencias**
Atilio Moreno-Carrillo, Jorge Pulido-Arenas, Alejandro Bejarano-Zuleta

EDITORIAL

- 1 **Thirty years**
Manuel Ramiro H

ORIGINAL ARTICLES

- 3 **Prognostic Usefulness of Sabadell Score in Critically Ill patients Hospitalized at Internal Medicine Service**
Mireya Núñez-Armendáriz, David Castro-Serna, Leticia Rodríguez-López, Nidya Helena Valdez-Payán, Istar Guzmán-Sánchez
- 11 **Serum Levels of Gamma Glutamyl Transpeptidase as Prognostic Indicator of Intrahospitalary Mortality in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis**
Lizbeth Geuguer-Chávez, Alejandra Pedro-González, César Emmanuel López-Véjar, César Iván Elizalde-Barrera, Jesús Guerrero-González
- 24 **Correlation between Fibrinogen Levels and Glycated Hemoglobin in Patients with Diabetes Mellitus Type 2**
Alejandra Pedro-González, Saúl Huerta-Ramírez, Fidel Cerda-Téllez, Lizbeth Geuguer-Chávez, Cesar Emmanuel López-Vejar
- 32 **Severe Alcoholic Hepatitis: Pentoxifylline as a Rescue Treatment in Patients not Responding to Steroids**
Silvia Acened Arredondo-Andrade, César Ivan Elizalde-Barrera, Germán Vargas-Ayala
- 43 **Impact of Non-Compliance with Goals Therapeutic in According to the Surviving Sepsis Campaign on Septic Shock Mortality**
Jesús Duarte M, Julio Verduzco P, J Miguel Jiménez A, Víctor Lee-Eng C, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Mari Carmen Jiménez A, Graciela Sánchez R, Jesús Calvo C

REVIEW ARTICLES

- 51 **Edema. Clinical Approach**
Baldomero Flores-Villegas, Ivan Flores-Lazcano, María de Lourdes Lazcano-Mendoza
- 56 **Prothrombin Complex Concentrates at the Emergency Service**
Atilio Moreno-Carrillo, Jorge Pulido-Arenas, Alejandro Bejarano-Zuleta



ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 64 **La medicina curativa y la medicina preventiva: alcances y limitaciones**
Alberto Lifshitz

CASOS CLÍNICOS

- 73 **Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo**
Edgar Arrazola-Cortés, Sergio Sauri-Suárez, Dalia I González-Bustamante, Erika Meza-Dávalos, Josefina Hernández-Cervantes, Jorge Varela-Blanco
- 88 **Trombosis venosa yugular externa**
Emmanuel Solís-Ayala, Luis Fernando García-Frade Ruiz
- 92 **Pioderma gangrenoso**
Jesús Acosta-García, Cesar Raúl Aguilar-García
- 99 **Ascitis quilosa como manifestación inicial de cáncer de colon**
Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña, Sergio Cruz-Fabián, Noé Ayala-Haro, Antonio de Jesús Cervantes-Mendoza, Edgar Ramiro Tapia-Hernández, Mónica Cristina Sandoval-Illescas, Abraham Espinoza-Ortíz
- 108 **Edema pulmonar en hemorragia subaracnoidea**
Raúl Carrillo-Esper, Ytel Jazmín Garcilazo-Reyes

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 114 **Medicina de Excelencia**
Alberto Lifshitz
- 116 **Los Herejes**
Manuel Ramiro H

OPINION ARTICLE

- 64 **Curative and Preventive Medicine: Scopes and Limits**
Alberto Lifshitz

CLINICAL CASES

- 73 **Lethargic Encephalitis: Disease or Syndrome? Up-to-day in the Etiopathogenics of the Von Economo Disease**
Edgar Arrazola-Cortés, Sergio Sauri-Suárez, Dalia I González-Bustamante, Erika Meza-Dávalos, Josefina Hernández-Cervantes, Jorge Varela-Blanco
- 88 **Left Jugular Venous Thrombosis**
Emmanuel Solís-Ayala, Luis Fernando García-Frade Ruiz
- 92 **Pyoderma Gangrenosum**
Jesús Acosta-García, Cesar Raúl Aguilar-García
- 99 **Chylous Ascites as Initial Manifestation of Colon Cancer**
Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña, Sergio Cruz-Fabián, Noé Ayala-Haro, Antonio de Jesús Cervantes-Mendoza, Edgar Ramiro Tapia-Hernández, Mónica Cristina Sandoval-Illescas, Abraham Espinoza-Ortíz
- 108 **Pulmonary Edema in Subarachnoid Hemorrhage**
Raúl Carrillo-Esper, Ytel Jazmín Garcilazo-Reyes

THE INTERNIST CORNER

- 114 **Medicina de Excelencia**
Alberto Lifshitz
- 116 **Los Herejes**
Manuel Ramiro H

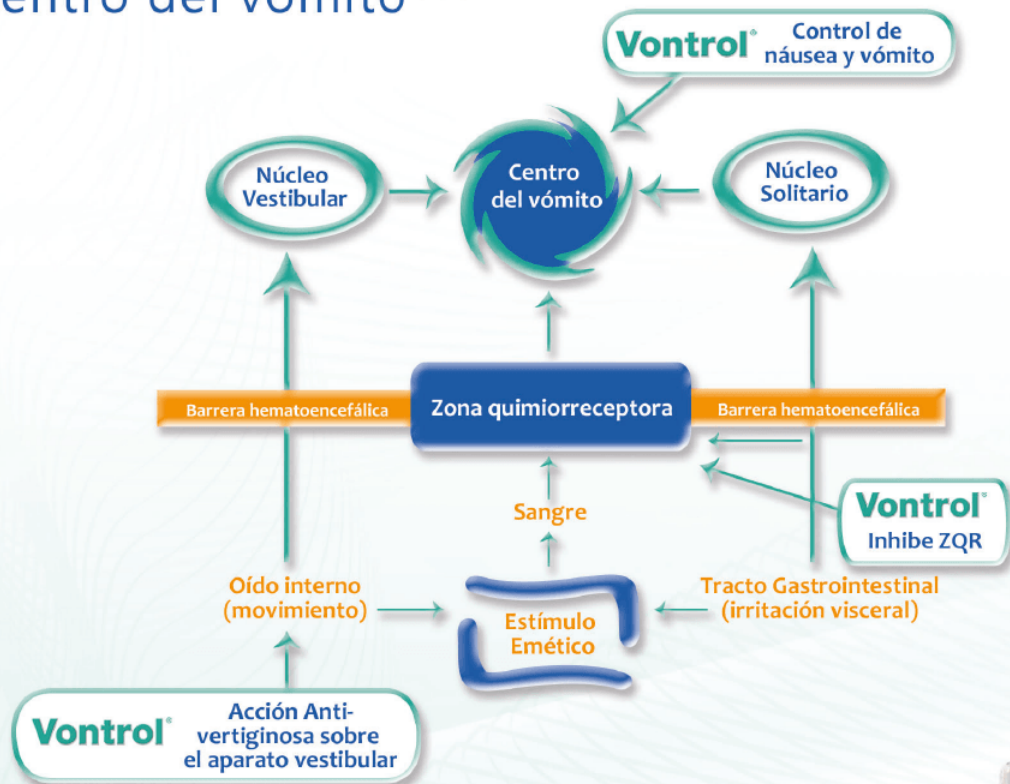
Vontrol®

Clorhidrato de Difenidol

Control terapéutico de Vértigo de origen vestibular Náusea y Vómito

Potente acción Antivertiginosa/Antiemética

Inhibición sobre la Zona quimiorreceptora (ZQR)
y sobre el centro del vómito ^(1,2)



Seguro y confiable
Vontrol® no causa sedación ⁽³⁾



sanfer®

EVOCs-III © Levofloxacino Tabletas FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Levofloxacino hemihidrato equivalente a 500 y 750 mg de levofloxacino. Excipiente, c.b.a. 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles al levofloxacino: Sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia/bacteriemia relacionada a las indicaciones anteriores, infecciones intraabdominales, infecciones no complicadas de las vías urinarias, prostatitis. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a levofloxacino, otras quinolonas o algún componente de este producto. Pacientes con epilepsia, con antecedentes de trastornos de los tendones relacionados con administración de fluoroquinolonas, en niños o adolescentes en fase de crecimiento. El uso de levofloxacino está contraindicado en el embarazo, la lactancia, en niños y adolescentes debido a que con base en los estudios realizados en animales no puede excluirse por completo el riesgo de daño al cartilago de crecimiento en el organismo en desarrollo. **PRECAUCIONES GENERALES:** Como con otros quinolonas deberá ser usado con extrema precaución en pacientes predisuestos a crisis convulsivas como pacientes con lesiones preexistentes del SNC, tratamiento concomitante con tebutal y antiinflamatorios no esteroides similares o con fármacos que bajan el umbral de las crisis convulsivas como la teofilina. Diarrea sobre todo si es severa persistente y/o sanguinolenta durante o después del tratamiento con levofloxacino puede ser sintomática de colitis pseudomembranosa debida a *Clostridium difficile*. Si hay sospecha de colitis pseudomembranosa debe suspenderse inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deben ser tratados con terapia antibiótica específica sin período de latencia (por ejemplo metronidazol oral, metronidazol o tigeciclina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo. La teindinitis observada rara vez con quinolonas ocasionalemente lleva a la ruptura sobre todo del tendón de Aquiles. Este efecto adverso puede presentarse dentro de las 48 horas posteriores o haber iniciado el tratamiento y puede ser bilateral. Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor tendencia hacia la tendinitis. El riesgo de ruptura de un tendón puede verse incrementado por la administración simultánea de corticosteroides. Si hay sospecha de tendinitis el tratamiento con levofloxacino debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento adecuado para el tendón afectado (por ejemplo inmovilización). En virtud de que levofloxacino se excreta sobre todo por los riñones la dosis deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la fotosensibilidad es muy rara con levofloxacino se recomienda que los pacientes no se expongan en forma innecesaria a la luz solar intensa o rayos UV artificiales (lámparas solares salarium) con el fin de prevenir fotosensibilización. Como con otros antibióticos el uso de levofloxacino especialmente si es prolongado puede resultar en sobrecrecimiento de microorganismos insensibles. Es indispensable la valoración continua de la condición del paciente. Si se presenta sobrecrecimiento durante el tratamiento deben tomarse las medidas apropiadas. Pacientes con defectos latentes o actuales de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar expuestos a reacciones hemolíticas cuando se tratan con antibióticos quinolonas por lo que levofloxacino deberá emplearse con precaución. Algunas reacciones adversas como vértigo somnolencia o trastornos visuales pueden afectar la capacidad de concentración y de reacción del paciente por lo que pueden representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia como al conducir algún vehículo u operar maquinaria. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** EVOCs-III© no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** EVOCs-III© es generalmente bien tolerado. En pruebas que involucraron 3865 pacientes, la incidencia de experiencias adversas relacionadas a levofloxacino fue de 6.2%, de la cual fue 2.3% menor que la experimentada con los agentes de comparación acumulados. Los eventos adversos más comunes (1%) considerados por los investigadores como probables o definitivamente relacionados al fármaco fueron: diarrea, náusea. Otros eventos adversos relacionados al fármaco observados en 0.3 a < 1% de la población en estudio fueron: flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio, mareo y vaginitis. Eventos adversos reportados adicionalmente por la experiencia mundial post-comercialización con levofloxacino incluyen: neumonitis alérgica, choque anafiláctico, reacción anafiláctica, distonía, EEG anormal, encefalopatía, osteofilia, eritema multiforme, anemia hemolítica, falla orgánica multisistémica, palpitaciones, parestesia, prolongación del tiempo de protrombina, síndrome de Stevens-Johnson, ruptura de tendón, vasodilatación. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Medicamentos que contengan cationes divalentes como sales de hierro o antácidos a base de magnesio o aluminio no deben ingerirse dos horas antes o después de la administración de EVOCs-III© Tabletas. No se observa interacción con carbonato de calcio. La biodisponibilidad de EVOCs-III© Tabletas se reduce significativamente cuando se administra junto con sucralfato. Si el paciente debe recibir ambos fármacos se mejor administrar el sucralfato dos horas después de la administración de EVOCs-III© Tabletas. Puede presentarse una reducción pronunciada del umbral de crisis convulsivas cuando se administran quinolonas al mismo tiempo que heptilina antiinflamatoria no esteroides u otros agentes que disminuyen el umbral de las crisis. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente 13% más altas en presencia de famitidina que cuando se administra solo. Debe tenerse cuidado cuando se coadministra el levofloxacino con fármacos que afectan la secreción tubular renal como el probenecid y la cimetidina sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid y la cimetidina tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la eliminación del levofloxacino. La depuración renal de levofloxacino es reducida por cimetidina (24%) y probenecid (34%) ya que ambos fármacos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de levofloxacino. Sin embargo a las dosis empleadas durante el estudio es muy poco probable que las diferencias estadísticamente significativas en la cinética tengan relevancia clínica. La vida media de ciclosporina aumentó 33% cuando se administró en forma concomitante con levofloxacino. Debido a que este aumento es clínicamente irrelevante no se requiere ajuste de la dosis de ciclosporina. Se ha reportado sangrado y/o aumentos en las pruebas de coagulación (TP/TNR) lo cual puede ser grave en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo warfarina). Por lo tanto, deben monitorizarse los niveles de coagulación en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. No hay una interacción clínicamente relevante con alimentos por lo que no hace falta tomar en cuenta este factor en la administración de EVOCs-III© Tabletas. La farmacocinética del levofloxacino no fue afectada en forma clínicamente importante cuando se administró junto con carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina o warfarina. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Levofloxacino en estudios en animales no mostró efectos sobre la fertilidad ni en la reproducción. No es teratogénico sin embargo se observó retraso en la maduración de los fetos como resultado de la toxicidad materna. Como con otros fluoroquinolonas levofloxacino produce ampollas y cavidades en el cartilago de animales sobre todo en animales jóvenes. Levofloxacino no induce mutación genética en células bacterianas y de mamíferos, sin embargo in vitro se observaron aberraciones cromosómicas en células de pulmón del hámster chino en ausencia de activación metabólica. En pruebas in vitro no mostró potencial genotóxico y redujo el desarrollo de tumores en un estudio de fotocarcinogénesis. Levofloxacino no es carcinogénico. **DOSES Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía oral. La dosis usual de EVOCs-III© Tabletas en pacientes con función renal normal, es 500 mg cada 24 horas. Véase esquema de dosificación. EVOCs-III© Tabletas puede ser tomado sin alimentos. Los antibióticos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como sucralfato, cationes divalentes o trivalentes como hierro o multivitaminas conteniendo zinc deben ser tomados dentro de dos horas antes o después de la administración de levofloxacino. **ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN:** Pacientes con función renal normal. **ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL NORMAL:** Exacerbación de bronquitis crónica (500 mg c/24 horas durante 5-7 días); Neumonía adquirida en la comunidad (500 mg c/24 horas durante 7-14 días); Sinusitis (500 mg c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones de la piel y tejidos blandos (500 mg c/24 horas durante 7-10 días); Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (750 mg c/24 horas durante 7-14 días); Prostatitis crónica bacteriana (500 mg c/24 horas durante 28 días); Pielonefritis aguda o ITU complicada (250 mg c/24 horas durante 10 días); ITU no complicada (250 mg c/24 horas durante 3 días); Osteomielitis (500 mg c/24 horas durante 6-12 semanas); Septicemia /Bacteriemia (500mg c/12 e c/24 horas durante 10-14 días); Infecciones intraabdominales (500 mg c/24 horas durante 7-14 días). *En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (Dep. Cr. = Depuración de creatinina, DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria, ITU = Infecciones del tracto urinario):** Infecciones respiratorias agudas / Infecciones de la Piel y Tejidos Blandos / Osteomielitis / Prostatitis crónica bacteriana: (con Dep. Cr. de 50 a 80 ml/min: no requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/24 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); (Hemodilísis: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); (D.P.C.A.: dosis inicial de 500 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos: (con Dep. Cr. de 20 a 49 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 750 mg c/48 horas); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 500 mg c/48 horas); (Hemodilísis: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 500 mg c/48 horas); (D.P.C.A.: dosis inicial de 750 mg, dosis subsiguiente de 500 mg c/48 horas); Pielonefritis aguda/ ITU: (Dep. Cr. > 20 ml/min: No requiere ajuste de dosis); (con Dep. Cr. de 10 a 19 ml/min: dosis inicial de 250 mg, dosis subsiguiente de 250 mg c/48 horas); ITU no complicada: (No requiere ajuste de dosis). *En combinación con un antibiótico de cobertura anaerobia. **Pacientes con insuficiencia renal Dep. Cr. = Depuración de creatinina DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria ITU = Infecciones del tracto urinario MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de una sobredosis aguda y si la ingestión es reciente, el estómago debe ser lavado. El paciente debe ser observado y se debe mantener una adecuada hidratación. Levofloxacino no es eficientemente removido por hemodiálisis o por diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES:** Caja con 7, 14 y 24 tabletas de 500 mg en envase de burbuja. (PVC/PVDC-A) Caja con 3, 5 y 7 tabletas de 750 mg en envase de burbuja. (PVC/PVDC-A) **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Conservarse a temperatura ambiente o no más de 30° C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a menores de 18 años ni a mujeres en período de lactancia. Hecho en México, por: LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V. A. López Matos 68 Cajalimán de Morelos C.P. 05000 México, D.F. B) Marco registrado Reg. No. 318M2008 SSA IV (Cve) IPP: JEAR-03300CTUS029/R 2008 BIBLIOGRAFIA: 1-Madroneiro Carlos López. Fluoroquinolonas en infecciones respiratorias comunitarias. Grupo de Patología Infecciosa y Antimicrobianos de la SEMG. Santiago de Compostela. Junio 2004. 2- Monteverde A., Feldman Ch. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida a la comunidad, posición en contra. Revista Argentina de Medicina Respiratoria. N.1: 28-31. 2008 3-Castells, A. Vallano, D. Company, D. Rigau y J.M. Arnez. Utilización hospitalaria de levofloxacino. Servicio de Farmacología Clínica, Fundación Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall de Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona Rev Esp Quimioterap. Junio 2003; Vol.16 (N. 2): 221-226 2003. 4-Gallo W., M. Soledad, Parre T., Lorena, Herva E., Beatrice et al. Susceptibilidad in vitro de patógenos respiratorios a levofloxacino y otros antimicrobianos. Rev. chil. infectol., 2000, vol.17, no.1, p.18-24. ISSN 0716-1018. No. de Ingreso SSA: 083300213A5113

En infecciones Respiratorias



Impida
su evolución
desde el DNA

EVOCs[®] III

levofloxacino

La evolución de las Quinolonas

- ▶ Una toma al día. ¹
- ▶ Fácil administración. ^{1,3}
- ▶ Alto índice de cumplimiento de tratamiento. ^{1,2,3,4}
- ▶ Buena relación Costo-Beneficio. ³



LIOMONT[®]
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938





Treinta años

Manuel Ramiro H.

Con este número se inicia el volumen XXX de *Medicina Interna de México*; treinta años de aparición ininterrumpida del órgano académico científico oficial, primero de la Asociación de Medicina Interna de México y ahora del Colegio de Medicina Interna de México. Desde luego es una gran alegría llegar a la publicación de 30 volúmenes, habérselo permitido ser el editor durante este largo tiempo es una gran distinción y una enorme responsabilidad.

El trabajo a lo largo de este tiempo se ha conseguido primero por la confianza de los diferentes Consejos Directivos de nuestra agrupación de internistas, a la contribución de los muchos internistas que han conformado el Comité Editorial y han actuado como coeditores, a la colaboración puntual y siempre bien intencionada de quienes han participado como revisores, a los autores que han ido confiando cada vez más en la revista y, sobre todo, a los lectores que son cada vez más, lo que queda claro en el tiraje y la frecuencia de aparición y en el número de visitas a la página electrónica..

La revista empezó teniendo tres números al año y un suplemento que contenía los resúmenes de los trabajos presentados en el Congreso Nacional de Medicina Interna. Desde hace varios años la revista aparece bimestralmente y publica un suplemento con los trabajos del Congreso Nacional, el número de páginas se ha incrementado, recibimos más trabajos y cada vez de mayor calidad, tenemos un índice de rechazo mayor y ya hace largo tiempo que *Medicina Interna de México* aparece puntualmente. Desde luego todo se ha ido consiguiendo teniendo claro que la función de la revista es la difusión del conocimiento

entre los internistas, especialmente mexicanos, para ello la línea editorial se ha mantenido.

Se intenta que la temática contenida sea siempre del interés de la Medicina Interna. Se reciben y publican colaboraciones de prácticamente todas las instituciones en donde se realiza la Medicina Interna en México. Desde hace varios años, afortunadamente con mayor frecuencia, estas colaboraciones provienen de autores que no sólo radican en el Distrito Federal y aunque la colaboración internacional aún no es la deseable ha ido creciendo paulatinamente.

La revista está inscrita en los índices mexicanos y latinoamericanos se encuentra clasificada en los índices publicados por Scopus-Scimago donde ocupa el lugar 12 entre las 25 revistas mexicanas del área médica incluidas por este índice. Le asigna un factor de impacto de 0.130 y ocupa el lugar 53 de las 79 revistas dedicadas a la Medicina Interna en el mundo, situándola en el tercer cuartil. En ese mismo lugar se encuentra entre todas las revistas del área médica donde ocupa el lugar 4074 entre las 5476 revistas que se publican. Todo esto debe ser motivo de orgullo para los autores, lectores y, en general, para los internistas mexicanos, como lo es para todo el cuerpo editorial.

Lo anterior nos obliga a mayor esfuerzo, y para ello pondremos mayor entrega en el trabajo editorial y haremos un esfuerzo en todos los sentidos para mejorar la posición entre los índices. Creemos que la calidad de la revista y su posicionamiento en otros índices permiten aspirar a subir la revista a Pub Med e, incluso, a quedar incluida en el Journal Citation Report.



Si lo logramos, la revista será más atractiva para los autores y para los lectores.

En la época que vivimos, el financiamiento de las revistas científicas se ha convertido en un problema. En sus inicios la revista significaba un gasto para la entonces Asociación de Medicina Interna de México, pero desde hace muchos años es autosuficiente y no ocasiona desembolso alguno para el Colegio de Medicina Interna de México. Se ha conseguido una relación sana con los patrocinadores, lo que incluye que de

ninguna manera puede publicarse un trabajo sin el arbitraje acostumbrado en nuestra revista; habrá que decir que no recibimos con frecuencia colaboraciones que tengan otro interés que no sea la difusión seria del conocimiento formal. La participación de la compañía editorial con la que trabajamos ha resultado fundamental. Desde luego, contar con el patrocinio académico y moral de la Asociación de Medicina Interna de México y ahora del Colegio de Medicina Interna de México ha resultado lo más trascendental. La revista se ha desarrollado por ser parte de nuestra agrupación.

Ulpax[®]

LANSOPRAZOL

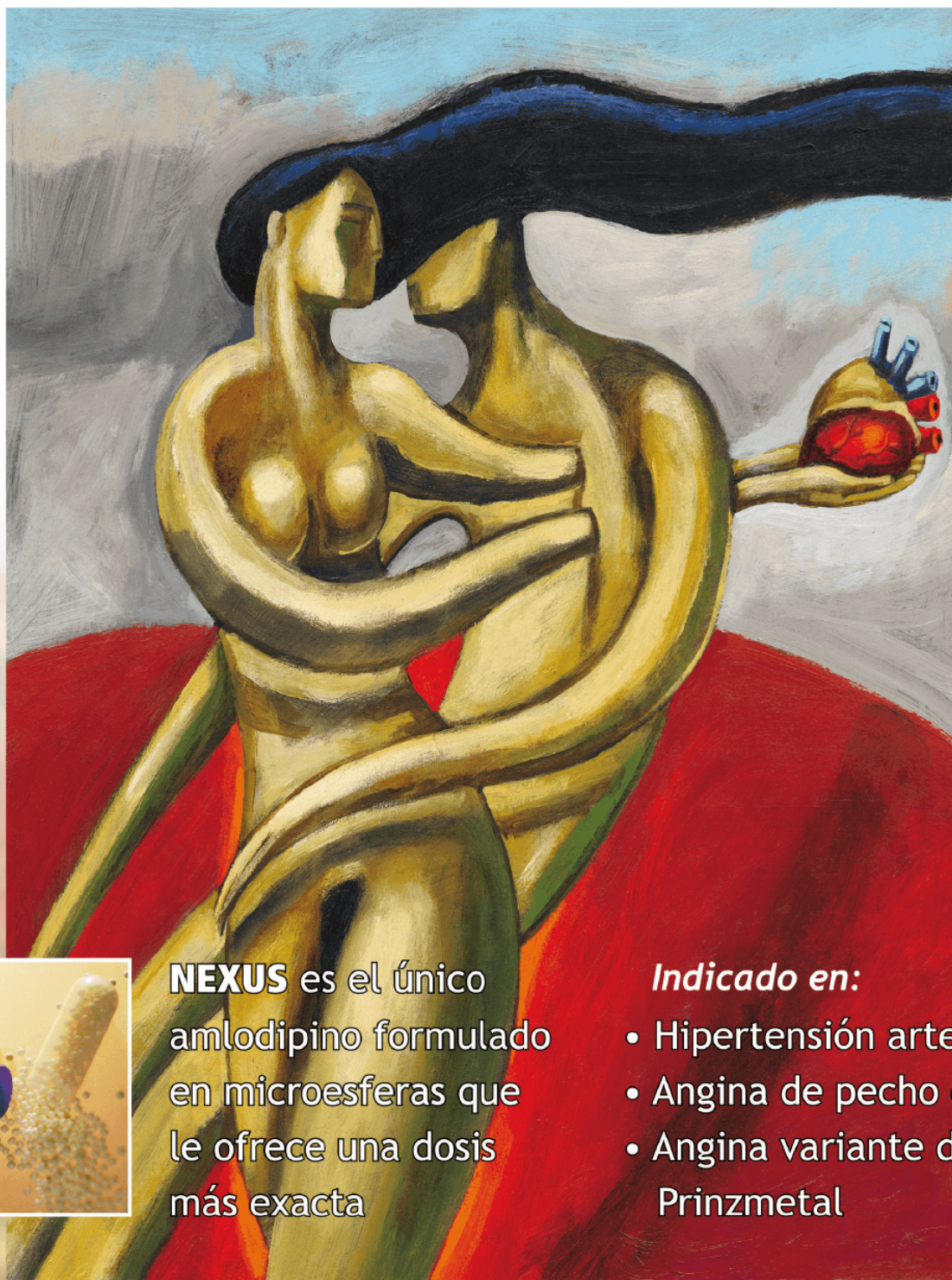


sanfer[®]



NEXUS[®]

Alta selectividad vascular



NEXUS es el único amlodipino formulado en microesferas que le ofrece una dosis más exacta

Indicado en:

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho estable
- Angina variante de Prinzmetal



Utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes críticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna

Mireya Núñez-Armendáriz,¹ David Castro-Serna,² Leticia Rodríguez-López,² Nidya Helena Valdez-Payán,¹ Istar Guzmán-Sánchez¹

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México DF.

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes en estado crítico tienen una situación fisiológica inestable. Existen varios sistemas de calificación de la severidad, útiles para individuos en estado crítico: APACHE II, SAPS III y una escala recién validada en una unidad de cuidados intensivos de España: la Sabadell, que evalúa la mortalidad de estos pacientes enseguida de su ingreso.

Objetivo: evaluar la utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes en estado crítico que ingresan al servicio de Medicina Interna provenientes de Urgencias.

Material y método: estudio transversal, analítico, observacional al que se le hicieron dos modificaciones menores a la escala de Sabadell: se consideró al servicio de Urgencias una unidad de cuidados intensivos y el seguimiento se efectuó en los días 0, 4, 6, 8 y 10 con base en el registro de un curso temporal, con especial atención en la mortalidad, inestabilidad y deterioro, complicaciones clínicas y tiempo de hospitalización.

Resultados: se eligieron 74 pacientes en estado crítico mayores de 18 años procedentes del servicio de Urgencias y que ingresaron al servicio de Medicina Interna. La asociación entre una puntuación elevada en la escala de Sabadell con diferentes parámetros de mala evolución se estimó mediante pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad y estimación pronóstica mediante razón de momios. En cuanto a la capacidad pronóstica se observó que la escala de Sabadell resultó altamente sensible para identificar complicaciones, incluso superior a APACHE II y SAPS III, aunque mostró alta asociación con riesgo de complicaciones. La puntuación elevada de Sabadell se asoció con riesgo de 1.3 a 15.4 veces mayor de mortalidad en los primeros 10 días. Este desempeño predictivo sólo fue comparable con el la escala APACHE II.

Conclusión: la escala de Sabadell, valorada desde el ingreso a Urgencias, es muy sensible para identificar tempranamente, en el servicio de Medicina Interna, complicaciones en la evolución clínica de pacientes críticamente enfermos; su capacidad predictiva de muerte es similar a la de otras escalas de uso estandarizado.

Palabras clave: paciente en estado crítico, servicio de Urgencias, servicio de Medicina Interna, escala de Sabadell, APACHE II, SAPS III.

Recibido: 23 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Mireya Núñez Armendáriz
Calle13 Mz 13 Lote 1
09920 México, DF
mire_invierno@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Núñez-Armendáriz M, Castro-Serna D, Rodríguez-López L, Valdez-Payán NH, Guzmán-Sánchez I. Utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes críticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx 2014;30:3-10.



Prognostic Usefulness of Sabadell Score in Critically Ill patients Hospitalized at Internal Medicine Service

Mireya Núñez-Armendáriz,¹ David Castro-Serna,² Leticia Rodríguez-López,² Nidya Helena Valdez-Payán,¹ Istar Guzmán-Sánchez¹

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal Medicine.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México DF.

ABSTRACT

Background: The critically ill patients are in an unstable physiological situation. There have been developed and validated various severity scoring systems, which have been useful for individuals in critical condition, including APACHEII, SAPSIII and newly validated scale in the ICU service in Spain: Sabadell scale that evaluates the mortality of these patients after their discharge from the Emergency room.

Objective: To evaluate the prognostic value of Sabadell scale in critically ill patients admitted to the Internal Medicine service from Emergency room.

Material and method: A cross-sectional study, analytical and observational study was made, in which there were two minor modifications to the scale of Sabadell: Emergency room was considered Intensive Care Unit and monitoring was performed on days 0, 4, 6, 8 and 10 based on the temporary course record, with special focus on mortality, instability and deterioration, clinical complications and length of hospitalization.

Results: We chose 74 patients older than 18 years in critical condition from the Emergency room and admitted to the Internal Medicine service. The association between a high score on the scale of Sabadell with different parameters of poor outcome was estimated using diagnostic tests for sensitivity, specificity, and prognostic estimation by odds ratios. Regarding prognostic capacity was observed that the scale of Sabadell was highly sensitive in identifying complications, even higher than APACHE II and SAPS III, but showed a high risk for complications association. Elevated score of Sabadell was associated with a risk of 1.3 to 15.4 times higher for mortality in the first 10 days. The predictive performance was comparable only to that of APACHE II.

Conclusion: Sabadell score, valued from admission to the Emergency room, is highly sensitive to identify complications early in the clinical course of critically ill patients in the Internal Medicine service, and its predictive capacity of mortality is similar to that of other standardized scales.

Key words: critically ill patient, Emergency room, Internal Medicine service, Sabadell score, APACHE II score, SAPS III score.

Received: July 23, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Mireya Núñez Armendáriz
Calle13 Mz 13 Lote 1
09920 México, DF
mire_invierno@hotmail.com

This article must be quoted:

Núñez-Armendáriz M, Castro-Serna D, Rodríguez-López L, Valdez-Payán NH, Guzmán-Sánchez I. Utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes críticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx 2014;30:3-10.



Debido a que los pacientes en estado crítico cursan con una situación fisiológica inestable, pequeños cambios en su función orgánica pueden deteriorarla y ocasionar lesiones irreversibles o, incluso, la muerte.¹ En los últimos 20 años se han elaborado y validado varios sistemas de calificación de la severidad,^{2,3} útiles para valorar poblaciones de individuos en estado crítico; sin embargo, no hay tanta certidumbre respecto a su utilidad para prever los resultados en pacientes individuales.^{4,5} Los sistemas cuantitativos pueden esclarecer aspectos como la asignación de recursos destinados a la atención por parte de enfermeras y uso de técnicas complementarias;^{3,6} además de la evaluación de la calidad de la atención ofrecida en la unidad de cuidados intensivos.³

Los sistemas de cuantificación más utilizados para predecir los resultados en caso de enfermedades críticas son:^{5,7}

APACHE (evaluación inmediata y a largo plazo de las funciones y la salud)

MPM (modelo de probabilidad de mortalidad)

SAPS (puntuación simplificada fisiológica "aguda")

Estos sistemas de cuantificación poseen variables en común, entre ellas: la edad, los signos vitales, las evaluaciones de las funciones respiratoria, renal y neurológica y las enfermedades crónicas.⁸⁻¹⁰ Otro aspecto que comparten es la severidad y pronóstico del paciente en estado crítico. Para los motivos de este trabajo nos enfocaremos a la población en estado crítico, que es la mayoritaria en los servicios de Medicina Interna^{2,4} y que incluye a pacientes con: 1) choque séptico, 2) pancreatitis aguda grave, 3) sangrado del tubo digestivo alto y 4) neumonía severa adquirida en la comunidad.

Modelos pronóstico en el paciente en estado crítico

Estos instrumentos de evaluación se desarrollaron para estadificar el riesgo y severidad del paciente críticamente enfermo. Su uso en la unidad de cuidados intensivos data de hace 30 años.⁴ En su elaboración se incluyen los datos clave que se obtienen de manera rutinaria del enfermo y que se asocian con mortalidad según los análisis estadísticos. A estas variables se les asigna una puntuación, dependiendo del grado de anormalidad, y se calcula la suma de la puntuación de los parámetros establecidos.⁶

Cada escala tiene sus ventajas y debilidades y su elección depende del tipo de paciente en particular. En general se clasifican cuatro generaciones de estos modelos:

Primera generación: APACHE I

Segunda generación: APACHE II, SAPS I, MPM I

Tercera generación: APACHE III, SAPS II, MPM II

Cuarta generación: APACHE IV, SAPS III, MPM III

Una escala peculiar: Sabadell

Muchos de los modelos pronóstico se basan en las variables recabadas en las primeras 24 horas a partir del ingreso. Fernández y su grupo conformaron una escala que describe el pronóstico de los pacientes posterior a su egreso de la unidad de cuidados intensivos. En ésta, esos modelos ayudan a tomar decisiones y a seleccionar el mejor tratamiento, sin dejar de tomar en cuenta sus limitaciones.¹¹

Los modelos pronóstico para estos pacientes incluyen escalas como la mencionada, que evalúan la mortalidad de la población. Cada paciente debe individualizarse para tomar la

decisión correspondiente. La escala de Sabadell es subjetiva, pero la habilidad de los médicos para predecir la mortalidad de los pacientes es alta; aunque puede llegar a una sobreestimación de la mortalidad.⁶ Esta escala incorpora los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes egresados de la unidad de cuidados intensivos. La escala APACHE III no sólo es útil en los primeros días de evaluación sino también en el seguimiento de los pacientes. En quienes tienen una alta mortalidad tras la admisión a la unidad de cuidados intensivos provee una estimación de ésta; sin embargo, es un indicador deficiente para evaluar su pronóstico.¹⁰

La escala de Sabadell se basa en la percepción subjetiva de los residentes e intensivistas que se desempeñan en la unidad de cuidados intensivos. En comparación con APACHE II esta escala evalúa la severidad de los pacientes, pero no se utiliza como modelo predictor posterior a su egreso.

Para realzar esta escala se requiere identificar a los pacientes que corran el riesgo de deteriorarse fuera de la unidad de cuidados intensivos.¹²

La mortalidad tras el alta de la unidad de cuidados intensivos es, con frecuencia y por desgracia, un hecho previsible porque un número significativo de pacientes críticos sobreviven con secuelas que dificultan seriamente su recuperación. Se considera un parámetro de calidad y una fuente de mortalidad inexplicada y evitable, con incidencia de 6 a 27%, y se asocia con la reserva fisiológica previa al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, enfermedad de base, intensidad de los cuidados recibidos, estabilidad clínica o grado de necesidad de cuidados de enfermería al alta. Las únicas herramientas disponibles son las escalas de gravedad preingreso en la unidad de cuidados intensivos, pero el ajuste de éstas luego del alta no es fiable. En otros países se han realizado estudios para demostrar que sí

es posible estadificar a los pacientes y predecir su mortalidad en una escala subjetiva, en este caso la de Sabadell.¹³ Esta escala constituye una modificación de la escala de McCabe y Jackson, que transforma la clasificación original de tres grupos en una de cuatro grupos; desglosa el parámetro "pronóstico final fatal" en pronóstico a largo y corto plazo. Supone una valoración subjetiva e incluye cuatro opciones: buen pronóstico (0 puntos), mal pronóstico a largo plazo (más de seis meses) con reingreso a la unidad de cuidados intensivos indiscutible (1 punto), mal pronóstico a corto plazo (menos de seis meses) con discutible reingreso a la UCI (2 puntos), y fallecimiento esperado durante la hospitalización sin recomendarse su reingreso a cuidados intensivos (3 puntos).⁷ Por tanto, el índice de Sabadell es una herramienta de ayuda cuando es necesario seguir a un enfermo concreto, y para control de calidad.¹⁴ Este índice, recientemente validado en un estudio multicéntrico de ámbito nacional en España,¹⁵ es una escala subjetiva¹⁶ que gradúa el pronóstico de los enfermos al alta de la unidad de cuidados intensivos en términos de supervivencia al episodio hospitalario. Esta idea se desarrolló en el Centro Hospitalario de Sabadell, por Fernández y su grupo.^{10,15,17,18}

Los parámetros considerados por la escala de Sabadell, entre otros, son: edad, género, puntaje de APACHE II, SAPS III, tratamiento con fármacos vasoactivos y apoyo mecánico ventilatorio.^{1,2} La escala se validó mediante un estudio de cohorte, prospectivo, efectuado en pacientes de la unidad de cuidados intensivos entre los años 2003 y 2004. Se estudiaron 1,521 pacientes con edad media de 60.2 ± 17.8 años; la mediana de estancia en cuidados intensivos fue de cinco días.^{1,4} Se reportó que la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos fue de 23.8%, mientras que la mortalidad después de 60 días del egreso de la unidad fue de 9.6%. De acuerdo con la escala de Sabadell, la mortalidad después de 60 días del egreso de la unidad de cuidados intensivos



fue de: 81.3, 41.1, 7.2 y 1.7%, si la puntuación era de 3, 2, 1 y 0, respectivamente.^{1,4}

Este mismo estudio determinó que la edad y la puntuación alta de Sabadell se asociaban con mortalidad. El área bajo la curva de la escala de Sabadell para predicción de mortalidad fue de 0.88 con intervalo de confianza de 95% = 0.84-0.93.^{1,2,4}

Al servicio de Urgencias ingresan pacientes en estado crítico que, en muchas ocasiones, ameritan trasladarse a la unidad de cuidados intensivos, aunque muchos de ellos se hospitalizan en el servicio de Medicina Interna. Es importante identificarlos de inmediato porque la mayoría padece enfermedades graves, con incidencia de 23% y mortalidad de 34.6 a 61%.

La mortalidad posterior al egreso de las unidades de cuidados intensivos es de 6 a 27%, lo que puede relacionarse con las medidas terapéuticas utilizadas durante la hospitalización.

La identificación de pacientes en estas condiciones es importante para determinar las posibilidades de muerte y, por tanto, buscar las medidas que puedan disminuirla al reducir estas cifras cuando ingresan al servicio de Medicina Interna.

El objetivo del estudio fue: evaluar la utilidad pronóstica de la escala de Sabadell en pacientes críticos ingresados al servicio de Medicina Interna provenientes de Urgencias.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico y observacional efectuado en pacientes en estado crítico atendidos consecutivamente en el servicio de Urgencias, con ingreso potencial al servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco de los Servicios de Salud del gobierno del Distrito Federal.

El proyecto se inició luego de la aceptación por parte del Comité de Ética e Investigación institucional y con la firma del consentimiento informado. Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se reclutaron en el servicio de Urgencias. Se tomaron los datos de la historia clínica de ingreso y se calcularon las diferentes escalas de severidad, incluida la de Sabadell (variable independiente). Se hicieron dos modificaciones menores a la escala de Sabadell: 1) se consideró al servicio de Urgencias una unidad de cuidados intensivos y 2) el seguimiento se efectuó en los días 0, 4, 6, 8 y 10 de acuerdo con el curso temporal registrado. Se puso especial atención en las siguientes variables: a) mortalidad (fallecimiento), b) inestabilidad y deterioro (requerimiento de apoyo multiorgánico), c) complicaciones clínicas (infecciones nosocomiales, complicaciones asociadas con el padecimiento principal) y d) tiempo de hospitalización.

Los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres mayores de 18 años de edad y pacientes en estado crítico procedentes del servicio de Urgencias y que ingresaron al servicio de Medicina Interna. El criterio de no inclusión fue: pacientes que ingresaron a otro servicio que no fuera Medicina Interna. Y los criterios de eliminación: retiro voluntario del paciente del protocolo y datos insuficientes para el análisis.

Análisis estadístico

Para la descripción estadística de los resultados se utilizaron: porcentajes, medias y desviación estándar y análisis pertinentes según la naturaleza de cada variable. El análisis estadístico inferencial se realizó mediante pruebas de asociación (riesgo relativo). Se usó un programa estadístico SPSS y se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

Cálculo del tamaño de la muestra

Fórmula para el cálculo de la muestra en estudios transversales

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

z = valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significación de 5%

p = prevalencia de la característica en la población (0.41)

q = 1-*P*

d = precisión (en cuanto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo (0.158))

$n = (1.96) (1.96) ((0.41) (1-0.41)) / (0.158)^2$

$n = 3.84 (0.2419) / 0.025$

$n = 0.9288 / 0.025$

$n = 0.9288 / 0.025$

$n = 37$

37 pacientes con Sabadell alto

37 pacientes con Sabadell medio o bajo

Total de pacientes: 74

RESULTADOS

Se incluyeron 74 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. La asociación entre una puntuación elevada en la escala de Sabadell con diferentes parámetros de mala evolución se estimó mediante pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad y estimación pronóstica mediante razón de momios. Además, para motivos de comparación se calculó APACHE II y SAPS III.

DISCUSIÓN

Las subpoblaciones de este estudio, según la puntuación de Sabadell, fueron heterogéneas

respecto a su edad. Si esto se considera una variable confusora del estudio, los resultados deberán interpretarse cuidadosamente. Otras variables, como género y comorbilidades, se distribuyeron de forma homogénea.

De acuerdo con nuestro primer análisis, la escala de Sabadell es comparable a la evaluación de la escala APACHE II, y en menor medida a la puntuación de SAPSIII. Esto es importante para explicar posibles diferencias en las evaluaciones de desenlace, como mortalidad y tiempo de hospitalización de al menos 10 días (Cuadro 1).

Al analizar su capacidad pronóstica se observó que la escala de Sabadell resultó altamente sensible para identificar complicaciones (sensibilidad = 0.93), incluso superior a APACHE II (sensibilidad = 0.72) y SAPS III (sensibilidad = 0.74, aunque tuvo una alta asociación de riesgo de complicaciones, RM=7.57; IC95% 2.5-22.6, $p < 0.05$). Una puntuación elevada de Sabadell se asoció con riesgo de 1.3 a 15.4 veces mayor de mortalidad en los primeros 10 días. Este desempeño predictivo sólo fue comparable con el de la escala APACHE II; sin embargo, Sabadell mostró menor capacidad predictiva (RM=1.49, IC95% 0.42-5.2, $p = 0.37$) que APACHE II (RM=4.19, IC95% 1.05-16.77, $p = 0.03$). Estos resultados quizá estén relacionados con las variables consideradas por cada escala porque Sabadell no considera variables de función respiratoria, mientras que APACHE II sí lo hace. Puesto que nuestros resultados son similares a los obtenidos en otras poblaciones y en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, es razonable su utilización en pacientes críticos de Medicina Interna, valorados durante su estancia en Urgencias.

CONCLUSIONES

La escala de Sabadell, valorada desde el ingreso a Urgencias, es muy sensible para identificar

**Cuadro 1.** Análisis poblacional

Variable	Sabadell no severo n=37	Sabadell severo n=37	p
Sexo (M/F)	16/21	24/13	0.05
Edad (años [media ± IC95%])	53.13 ± 5.72	63.45 ± 4.92	0.003*
Comorbilidad			
Diabetes mellitus (sí/no)	20/17	15/22	0.17
Hipertensión arterial sistémica (sí/no)	13/24	13/24	0.59
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (sí/no)	4/33	5/32	0.50
Hepatopatía (sí/no)	7/30	8/29	0.50
Enfermedad renal crónica (sí/no)	12/25	7/30	0.14
APACHE II [media ± IC95%]	18.81±1.15	39.35±3.85	<0.0001*
SAPS III [media ± IC95%]	44.70±4.40	48.37±5.84	0.15
Sabadell [media ± IC95%]	1.35±0.22	2.29±0.15	<0.0001*
Evolución a 10 días			
Mortalidad (sí/no)	4/33	13/24	0.01*
Inestabilidad (sí/no)	9/28	6/31	0.28
Complicaciones (sí/no)	20/17	24/13	0.23
Tiempo de hospitalización (10 días) (sí/no)	33/4	24/13	0.01*

Resultados expresados como media ± IC95%. Se realizó prueba t de Student y χ^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo con cada variable.

* diferencia estadísticamente significativa, a una cola.

Cuadro 2. Comparación de la capacidad predictiva de evolución desfavorable

	Escala de Sabadell			Escala APACHE II			Escala SAPS III		
	Sensibili- dad	Especifi- cidad	RM (p)	Sensibili- dad	Especifi- cidad	RM (p)	Sensibili- dad	Especifi- cidad	RM (p)
Inestabilidad hemodinámica	0.47	0.85	1.1424 0.4154-3.1415 p=0.50	0.47	0.81	0.88 0.32-2.36 p=0.50	0.38	0.99	4.82 0.94-24.53 p=0.04*
Apoyo mecánico ventilatorio	0.35	0.94	1.49 0.42-5.21 p=0.37	0.44	0.97	4.19 1.05-16.77 p=0.03*	0.26	0.97	1.37 0.28-6.61 p=0.50
Complicaciones	0.93	0.47	2.18 0.711-6.71 p=0.13	0.72	0.70	1.54 0.61-3.86 p=0.24	0.74	0.93	7.57 2.53-22.60 p=0.0001*
Mortalidad	0.52	0.96	4.46 1.29-15.4 p=0.01*	0.52	0.96	4.46 1.29-15.40 p=0.01*	0.41	0.97	3.64 0.89-14.75 p=0.05*

tempranamente complicaciones en la evolución clínica de pacientes en estado crítico internados en el servicio de Medicina Interna; su capacidad predictiva de mortalidad es similar a la de otras escalas de uso común.

REFERENCIAS

1. Moreno R, Miranda DR, Matos R, Fevereiro T. Mortality after discharge from intensive care: the impact of organ system failure and nursing workload use at discharge. *Intensive Care Med* 2001;27:999-1004.

2. Usaro A, Kari A, Ruokonen E. The effects of ICU admission and discharge times on mortality in Finland. *Intensive Care Med* 2003;29:2144-2148.
3. Goldfrad C, Rowan K. Consequences of discharges from intensive care at night. *Lancet* 2000;355:1138-1142.
4. Wallis CB, Davies HT, Shearer AJ. Why do patients die on general wards after discharge from intensive care units? *Anaesthesia* 1997;52:9-14.
5. Beck DH, McQuillan P, Smith GB. Waiting for the break of dawn? The effects of discharge time, discharge TISS scores and discharge facility on hospital mortality after intensive care. *Intensive Care Med* 2002;28:1287-1293.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
7. Phillip-Dellinger R, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International. Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine* 2013;41:1-58.
8. Bristow PJ. Discharges out of hours are associated with increased mortality [abstract]. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:222.
9. Duke GJ, Green JV, Briedis JH. Night-shift discharge from intensive care unit increases the mortality-risk of ICU survivors. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:697-701.
10. Williams T, Leslie G. Delayed discharges from an adult intensive care unit. *Aust Health Rev* 2004;28:87-96.
11. Azoulay E, Adrie C, De Lassence A, et al. Determinants of postintensive care unit mortality: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2003;31:428-432.
12. Iapichino G, Morabito A, Mistraretti G, et al. Determinants of post-intensive care mortality in high-level treated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003;29:1751-1756.
13. Magdalena A, Wujtewicz A, Suszyńska M. Does the time of admission to ITU affect mortality? *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2011;XLIII:191-194.
14. Barry WA, Rosenthal GE. The effect of July admission on intensive care mortality and length of stay in teaching hospitals. *J Gen Intern Med* 2003;18:639-645.
15. Kwok MH, Geoffrey J Dobb. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2005;10:R4 (doi:10.1186/cc3913).
16. Calvo Herranz E, Mozo-Martín MT, Gordo-Vidal F. Implantación de un sistema de gestión en Medicina Intensiva basado en la seguridad del paciente gravemente enfermo durante todo el proceso de hospitalización: servicio extendido de Medicina Intensiva Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España.
17. Smith L, Orts CM, O'Neil I, et al. TISS and mortality after discharge from intensive care. *Intensive Care Med* 1999;25:1061-1065.
18. Fernandez R, Baigorri F, Navarro G, Artigas A. Post-ICU mortality: still a quality improvement issue? *Intensive Care Med* 2004;30 (Suppl 1): S202.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN REDUCIDA (IPP-R)

Lobivon® Comprimidos
Nebivolol

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada comprimido de Lobivon contiene:
Clorhidrato de nebivolol equivalente a 5 mg de nebivolol
Excipiente cpb 1 comprimido.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Lobivon está indicado en:

- Hipertensión arterial sistémica.
- Insuficiencia cardiaca congestiva crónica estable de leve a moderada, asociada a tratamiento convencional en pacientes ancianos de 70 años o más.

CONTRAINDICACIONES:

- Lobivon está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Insuficiencia cardiaca aguda, choque cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.
- Nebivolol está contraindicado en niños y adolescentes debido a que no se han realizado estudios clínicos.

Además como sucede con otros agentes beta bloqueadores, Lobivon está contraindicado en:

- Enfermedad del seno coronario, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado (sin marcapaso).
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

PRECAUCIONES GENERALES: Las siguientes advertencias y precauciones

- **Insuficiencia cardiaca congestiva crónica estable de leve a moderada:** El bloqueo beta continuo reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina. Cardiovascular: En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, ejemplo: en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia; si el pulso desciende por debajo de 50-55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis. Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:
 - En pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.
 - En pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta bloqueadores en el tiempo de conducción.
 - En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por los receptores alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.
 - La combinación de Nebivolol con antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.
- **Metabólicos/Endocrino:** Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De dichos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos ya que Nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas. **Respiratorio:** en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción. **Otros:** los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado. Pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones alérgicas. Este medicamento tiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** no se han realizado estudios de estos efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que Lobivon 5 mg no afecta la función psicomotora; cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o fatiga. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** **Uso en el embarazo:** Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto recién nacido. En general, los bloqueadores beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (hipoglucemia, bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos es necesario, es preferible administrar un bloqueador adrenérgico β_2 -selectivo. Lobivon no debe usarse durante el embarazo a menos que sea muy necesario. Si el tratamiento con Nebivolol se considera indispensable, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la administración de un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser estrictamente vigilado. Durante los 3 primeros días, son esperables síntomas de hipoglucemia y bradicardia. **Uso durante la lactancia:** estudios en animales han demostrado que Nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si este principio activo se excreta por la leche humana. La mayoría de beta bloqueadores, particularmente los compuestos lipofílicos como Nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de Nebivolol. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, se mencionan a continuación, separadas para hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. **Hipertensión arterial sistémica:** Sistema nervioso: edema angioedematoso e hipersensibilidad. Sistema nervioso: cefalea, vértigo, parestias, visión alterada, síncope, impotencia. **Psiquiátricos:** pesadillas, depresión, alteraciones del sueño/insomnio. **Sistema cardiovascular:** bradicardia, insuficiencia cardiaca, disminución de la velocidad de conducción AV/bloqueo AV, hipotensión, claudicación intermitente. **Sistema respiratorio:** disnea, broncoespasmo. **Sistema gastrointestinal:** estreñimiento, náusea,

diarrea, dispepsia, flatulencia, vómito. **Sistema tegumentario:** prurito, rash eritematoso, agravamiento de la psoriasis. **Trastornos generales:** cansancio, edema. Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo proclotol. **Insuficiencia cardiaca crónica.** Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se han obtenido de un ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron 1067 pacientes que fueron tratados con Nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas que fueron consideradas como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación en 447 pacientes tratados con Nebivolol (42.1%) y en 334 pacientes tratados con placebo (31.5%). Las reacciones adversas más frecuentes con Nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en el grupo placebo fueron aproximadamente 2% y 7%, respectivamente. Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como mínimo posiblemente relacionadas con el medicamento) consideradas específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica:

- El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca ocurrió en el 5.8% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 5.2% de los pacientes tratados con placebo.
- La hipotensión postural fue descrita en un 2.1% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 1.0% de los pacientes tratados con placebo.
- La intolerancia al medicamento ocurrió en un 1.6% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0.8% de los pacientes tratados con placebo.
- El bloqueo aurículo ventricular de primer grado se observó en un 1.4% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0.9% de los pacientes tratados con placebo.
- En los casos de las extremidades inferiores fue descrito en 1.0% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0.2% de los pacientes tratados con placebo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GÉNERO: Las siguientes

interacciones son aplicables a los antagonistas beta adrenérgicos en general. No se conoce aún si alguna de estas interacciones es de aplicación a Nebivolol, debido a sus diferentes características metabólicas y hemodinámicas. **Combinaciones no recomendadas:** **Antiarrítmicos de Clase I** (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenona), pueden potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y pueden aumentar el efecto inotrópico negativo. **Antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo y diltiazem:** influencia negativa sobre la conducción AV y el tiempo de conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta bloqueadores puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular. **Antihipertensivos de acción central** (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rimelidina), puede empeorar la insuficiencia cardiaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta bloqueador puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote". **Combinaciones que deben usarse con precaución:** **Antiarrítmicos de Clase III** (amiodarona), puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular. **Anestésicos líquidos volátiles halogenados:** El uso concomitante de antagonistas beta adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, evitar la interrupción repentina del tratamiento con beta bloqueador. El anestesiado debe ser informado cuando el paciente esté tomando Lobivon. **Insulina y fármacos antihipertensivos orales:** aunque Nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). **Combinaciones a tener en cuenta:** **Glucosídeos digitálicos:** el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular. Los estudios clínicos con Nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina. **Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas** (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino); el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca. **Antipsicóticos, antidepresivos** (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas); el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta bloqueadores. (efecto aditivo). **Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES):** no interfieren en el efecto reductor de la presión sanguínea de Nebivolol. **Agentes simpaticomiméticos:** el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta adrenérgicos. Los agentes beta adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardiaco). **Interacciones farmacocinéticas:** dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo de Nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tiaridazina y quinidina pueden llevar a aumentar los niveles plasmáticos de Nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas. La administración conjunta de simvastatina incrementa los niveles plasmáticos de Nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de Nebivolol. Dado que Nebivolol puede tomarse con las comidas y los antiácidos antes comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de Nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina. **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Nebivolol no tiene efecto antitumoral primario ni embriotóxico directo. Nebivolol no es teratogénico. Sin embargo, tomando en cuenta que la extrapolación de unos especies mamarias a otras es difícil, Nebivolol no debería utilizarse en el embarazo a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. No se observó potencial mutagénico con Nebivolol. En los estudios de ratones y ratas no se observaron signos de carcinogenicidad con las dosis clínicamente adecuadas. La estructura química de Nebivolol no creó sospechas de actividad mutagénica. Las pruebas de mutación de genes y de aberraciones cromosómicas in vivo e in vitro, no revelaron actividad mutagénica. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral. Hipertensión. Adultos:** la dosis habitual es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora todos los días. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 2-3 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras 4 semanas de tratamiento. **Combinación con otros agentes antihipertensivos:** los beta bloqueadores pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado sólo combinando Lobivon 5 mg con hidroclorotiazida 12.5 - 25 mg. **En pacientes mayores de 65 años:** la dosis inicial recomendada es de 2.5 mg al día. Si es necesario la dosis puede ser incrementada a 5 mg hasta

obtener la respuesta antihipertensiva deseada. Dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años en estos sujetos la administración se debe realizar con precaución y se deben de monitorizar en forma continuada. **Insuficiencia cardiaca congestiva crónica estable.** El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca estable sin cuadros de insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica. En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Lobivon. El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta a intervalos semanales o bimensuales según la tolerancia del paciente: 1.25 mg de Nebivolol, incrementando a 2.5 mg de Nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg de Nebivolol una vez al día. El inicio de tratamiento y cada aumento de dosis se deben realizar bajo la supervisión del médico durante un periodo de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable. La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente. En la fase de titulación y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de Nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema agudo pulmonar, choque cardiogénico, bradicardia sinfármaca o bloqueo aurículo-ventricular). El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva estable con Lobivon es generalmente un tratamiento de larga duración. No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con Nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal disminuirse gradualmente a la mitad. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. **Pacientes con insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente, comenzando con 2.5 mg al día y si es necesario la dosis se puede aumentar a 5 mg al día. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, el uso de Nebivolol en estos pacientes no está recomendado. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con Lobivon. Los síntomas de sobredosificación con beta bloqueadores son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda. En el caso de sobredosificación o hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben comprobarse. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un lavado de estómago. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse con la administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el choque deben tratarse con plasma/sustitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta bloqueador puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de clorhidrato de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 $\mu\text{g/min}$, o dobutamina, empezando con una dosis de 2.5 $\mu\text{g/min}$, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50-100 $\mu\text{g/kg}$ de glucagón. Si es necesario, la infusión puede repetirse pasada una hora, para continuar con una infusión iv, si fuera necesario, de glucagón 70 $\mu\text{g/kg/h}$. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento puede implantarse un marcapaso.

PRESENTACIÓN:

Caja con 14 comprimidos ranurados de 5 mg en blister de PVC de aluminio.
Caja con 28 comprimidos ranurados de 5 mg en blister de PVC de aluminio.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se debe al alcance de los niños.
No se use en embarazo ni lactancia.
Hecho en Alemania por:
Berlin-Chemie AG
Gilenker Weg 125,
12489 Berlin
Alemania
Para:
Dinafarma, S.A. de C.V.
Circuito Nemesio Diez Riega No. 10,
Cuarto Industrial El Cerrillo II, C.P. 52000
Lerma, México.
Bajo Licencia de:
Menarini International Operations Luxembourg, S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Distribuido por:
Laboratorios Hormona, S.A. de C.V.
Hormona No. 2-B,
Col. San Andrés Atoto, C.P. 53500,
Naucaipan de Juárez, México
*Marca Registrada

Reg. Número: 137M2010 SSA IV
Clave IPP-R: 103300C1050754



Referencias: **1.** Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol.* 2001;133(8):1330-1338. **2.** Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(4):893-899. **3.** Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(1):35-44. **4.** Boydak B, Nalbanigis, Fici F, et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on sexual function in hypertensive men. *Clin Drug Invest.* 2003;23(6):409-16. **5.** Schmidt A, Graf C, Brixius K, et al. Blood pressure lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest.* 2007;27(12):841-849. **6.** Malocco E. Nebivolol/Hydrochlorothiazide. A new fixed-dose combination for effective simplified antihypertensive therapy. *High Blood Cardiovasc Prev.* 2008;15(2):75-84. **7.** Información para prescribir Lobivon®. No. de Reg. 137M2010 SSA IV. No. de IPP: 093300C1051486.

En Hipertensión






Sinergia que expande la vida.

TRATAMIENTO DE ACCIÓN COMBINADA EN HIPERTENSIÓN

-  Selectividad β_1 hasta 40 veces superior, lo que le confiere un mejor perfil de seguridad.¹
-  Vasodilatación mediada por liberación de óxido nítrico (NO) que mejora la función endotelial.²

QUE PROPORCIONA A SUS PACIENTES:

-  Alta eficacia antihipertensiva con un buen perfil de seguridad frente a cualquier grupo terapéutico.³
-  Preservación de la función eréctil y de la actividad sexual.⁴
-  Perfil metabólico neutro: no afecta el perfil glucémico ni lipídico en pacientes con HTA con o sin diabetes.^{5,6}



Dosis en Hipertensión

Dosis habitual



5 mg/día
(1 comprimido)

1 vez al día

Comprimidos ranurados.⁷



Concentraciones séricas de GGT como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa

Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Alejandra Pedro-González,¹ César Emmanuel López-Véjar,¹ César Iván Elizalde-Barrera,² Jesús Guerrero-González³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Iztapalapa, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México, en los pacientes con la forma severa la mortalidad es de 30 a 60%. La gammaglutamil transpeptidasa (GGT) es un parámetro sensible de enfermedad hepática inducida por alcohol, lo que sugiere que la GGT es un indicador de tejido hepático sano.

Objetivo: determinar si existe asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

Material y método: estudio observacional, analítico, de cohorte, que incluyó 48 pacientes con hepatitis alcohólica severa, 24 pacientes tenían concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L y 24 pacientes con concentraciones menores de 300 U/L. Se midieron las concentraciones séricas de GGT y bilirrubinas totales al ingreso y posteriormente a los 28 días. Se registró si hubo encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones y hemorragia del tubo digestivo alto y se documentaron los días de estancia intrahospitalaria y el número de muertes atribuidas a la hepatitis alcohólica que ocurrieron en cada grupo.

Resultados: la asociación de GGT con la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica severa, a través de χ^2 fue de 2.087 con valor de $p = 0.149$, el RR fue de 0.643 con IC95% de 0.135 a 1.365. Para la encefalopatía hepática, la χ^2 fue de 4.463 con $p < 0.05$, el RR fue de 0.632 con IC95% de 0.403 a 0.99. Para la insuficiencia renal aguda la χ^2 fue de 7.056 con $p < 0.05$, el RR fue de 0.357, con IC95% de 0.153 a 0.836. La χ^2 para la hemorragia del tubo digestivo alto fue de 2.009 con $p > 0.05$ y RR de 4.000, con IC95% de 0.482 a 33.22. La aparición de procesos infecciosos dio como resultado una χ^2 de 4.364, con valor de $p < 0.05$. La respuesta al tratamiento obtuvo una χ^2 de 0.99, con valor de $p = 0.32$, con RR de 0.587 con IC95% de 0.203 a 1.693.

Conclusiones: las concentraciones séricas elevadas de GGT no se asociaron con menor mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, pero sí demostraron ser un factor protector contra algunas complicaciones. No se encontró asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la estancia intrahospitalaria, la respuesta al tratamiento y la concentración de bilirrubinas totales al ingreso y 28 días posteriores.

Palabras clave: hepatitis alcohólica severa, gammaglutamil transpeptidasa, mortalidad, encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones, hemorragia del tubo digestivo.

Recibido: 29 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Lizbeth Geuguer Chávez
Calle 314 núm.128
07420 México, DF
lizgeuguer@live.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Geuguer-Chávez L, Pedro-González A, López-Véjar CE, Elizalde-Barrera C, Guerrero-González J. Concentraciones séricas de gammaglutamil transpeptidasa como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa. Med Int Méx 2014;30:11-23.



Serum Levels of Gamma Glutamyl Transpeptidase as Prognostic Indicator of Intra-hospital Mortality in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis

Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Alejandra Pedro-González,¹ César Emmanuel López-Véjar,¹ César Iván Elizalde-Barrera,² Jesús Guerrero-González³

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal Medicine.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

³ Physician adscribed to the Department of Internal Medicine, Hospital General de Iztapalapa, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

ABSTRACT

Background: Alcoholic hepatitis is one of the major health problems in Mexico, its mortality is 30%-60% in the severe form. The gamma glutamyl transpeptidase (GGT) is a sensitive parameter of liver disease induced by alcohol. The above data suggest that serum GGT can be an indicator of healthy liver tissue.

Objective: To determine whether there is an association between serum GGT with hospital mortality in patients with severe alcoholic hepatitis.

Material and method: An observational, analytic, cohort study included 48 patients in total with diagnosis of severe alcoholic hepatitis, 24 patients with higher than 300 U/L and 24 patients with lower than 300 U/L. Serum GGT and total bilirubin levels were measured at admission and at 28 days. Registering developing of hepatic encephalopathy, acute renal failure, infections, upper gastrointestinal bleeding and documenting the days of hospital stay (DHS) as well as number of deaths attributed to the alcoholic hepatitis presented in each group.

Results: The association of GGT with mortality in patients with severe alcoholic hepatitis using χ^2 was 2,087 with a value of $p = 0.149$, RR was 0.643 with CI 95% from 0.135 to 1.365. For hepatic encephalopathy, χ^2 was 4.463 with a $p < 0.05$, the RR was 0.632 with CI 95% from 0.403 to 0.99. For acute renal failure the χ^2 was 7.056 with a $p < 0.05$, the RR was 0.357, with CI 95% in 0.153 to 0.836. The χ^2 for upper gastrointestinal bleeding was 2.009 with a $p > 0.05$ and a RR of 4.000, with 95% CI 0.482 to 33.22. The infectious processes resulted in a χ^2 of 4,364, with a $p < 0.05$. The treatment response obtained a χ^2 of 0.99, with a p value = 0.32, with a RR of 0.587 with CI 95% in 0.203 to 1.693.

Conclusions: The elevated serum GGT was not associated to lower mortality in patients with severe alcoholic hepatitis; however, it showed to be a protective factor against complications such as hepatic encephalopathy, acute renal failure and infections, but not against upper gastrointestinal bleeding. There was no association between serum GGT levels and the number of days of hospital stay, response to treatment and bilirubin total levels at admission and 28 days after.

Key words: severe alcoholic hepatitis, gamma glutamyl transpeptidase, mortality, hepatic encephalopathy, acute renal failure, infections, gastrointestinal bleeding.

Received: July 29, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Lizbeth Geuguer Chávez
Calle 314 núm.128
07420 México, DF
lizgeuguer@live.com.mx

This article must be quoted:

Geuguer-Chávez L, Pedro-González A, López-Véjar CE, Elizalde-Barrera C, Guerrero-González J. Concentraciones séricas de GGT como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa. Med Int Méx 2014;30:11-23.



La hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México. Representa una de las primeras causas de mortalidad general y la tercera en hombres de 15 a 64 años de edad. Este padecimiento constituye una de las principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con elevada tasa de mortalidad.

La mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica se relaciona estrechamente con la severidad del cuadro, de manera general se estima una mortalidad de alrededor de 15% a 30 días y de 39% a un año; sin embargo, cuando se considera la severidad, asciende a 20% en las formas leves y a 30-60% en la hepatitis alcohólica severa. En nuestro medio, de acuerdo con la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol perteneciente al Hospital General de México, la frecuencia de la enfermedad hepática inducida por alcohol es de 118/100,000 hombres y de 21/100,000 mujeres. La hepatitis alcohólica tiene una mortalidad elevada: aproximadamente 20.3 defunciones por cada 100,000 habitantes.

La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico que se distingue por ictericia e insuficiencia hepática, que ocurre después de una ingestión significativa de alcohol (aproximadamente 100 gramos al día).

Las vías de metabolismo del etanol generan especies reactivas de oxígeno que son inductoras potenciales de la peroxidación lipídica, lo que causa muerte del hepatocito por necrosis o apoptosis. Las altas concentraciones de endotoxemia también se han documentado entre pacientes con hepatitis alcohólica aguda, probablemente a causa de un incremento de la permeabilidad intestinal. La endotoxina (lipopolisacárido, LPS) se une a la proteína fijadora de LPS y este complejo ataca a la molécula CD14 sobre las células de Kupffer que dispara las vías de activación de éstas. Una variedad de citocinas son incremen-

tadas por el aumento de la respuesta de Th1, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factores quimiotácticos como la IL-8, que causan migración de leucocitos polimorfonucleares en los lóbulos hepáticos.

En los pacientes con hepatitis alcohólica sobreviene un espectro amplio de manifestaciones clínicas, alrededor de 60% de los pacientes con hepatitis alcohólica leve a moderada permanecen asintomáticos; sin embargo, puede manifestarse el cuadro completo característico con hepatomegalia dolorosa, ictericia, fiebre, malestar, letargia, anorexia, náusea y vómito. La hepatitis alcohólica severa se distingue por leucocitosis marcada, fiebre, hepatomegalia e ictericia e, incluso, puede manifestarse como un cuadro de insuficiencia hepática aguda, así como encefalopatía hepática.

En la hepatitis alcohólica aguda los estudios de laboratorio revelan concentraciones séricas elevadas de la AST y la ALT, pero las concentraciones séricas de AST son dos veces mayores al límite normal superior, aunque raramente mayores de 300 UI por mililitro, mientras las concentraciones de ALT son más bajas. La relación de las concentraciones de AST con las de ALT es generalmente mayor de 2, aunque este hallazgo no es específico ni sensible, aunque cuando las concentraciones séricas de AST superan 300 UI por mililitro, esta relación de AST/ALT mayor de 2 puede observarse en 80% de los pacientes. El recuento de leucocitos en sangre periférica con conteo de neutrófilos, las concentraciones séricas de bilirrubinas y la INR (razón internacional normalizada) son elevados. Otros parámetros bioquímicos y hematológicos que se observan con frecuencia en la hepatitis alcohólica incluyen: hipocalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Otro parámetro de laboratorio que se modifica en los pacientes con lesión hepática inducida por alcohol son las concentraciones

séricas de gammaglutamil transpeptidasa (GGT), se ha observado que su elevación es más sensible (70%) pero menos específica (65-80%) que la elevación de la AST o ALT en las personas con consumo excesivo de alcohol.

La GGT es una enzima que facilita el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares y juega un papel clave en el metabolismo del glutatión. La GGT se encuentra en las células hepáticas y las células epiteliales de los conductos biliares. La exposición a fármacos y otras sustancias induce hiperactividad de las mitocondrias (inducción enzimática), entre éstas se incluyen insecticidas, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y específicamente alcohol. Sin embargo, el incremento de GGT dos veces por arriba del límite normal superior en pacientes con una relación AST/ALT mayor de 2 es altamente sugerente de abuso de alcohol. Bellini y colaboradores, en 1996, realizaron la separación y determinación de isoenzimas de la GGT a través de electroforesis en 20 pacientes alcohólicos y estos resultados se compararon con los de 50 voluntarios sanos, 43 afectados por infección crónica por virus de hepatitis C, 36 pacientes con cirrosis postinfección por virus de hepatitis B o C y 52 pacientes epilépticos con tratamiento antiepiléptico por largo tiempo. Se obtuvieron 11 isoenzimas denominadas 0a, 0b, 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a y 4b. En los pacientes alcohólicos se determinaron nueve fracciones y los patrones electroforéticos observados fueron significativamente diferentes a los observados en los voluntarios sanos y en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C o con cirrosis posthepatitis. No se observaron diferencias en los patrones electroforéticos de los pacientes con abuso de alcohol y los pacientes epilépticos. En los pacientes alcohólicos se observaron diferencias significativas entre los patrones electroforéticos en relación con el grado de daño hepático, los patrones electroforéticos de pacientes con cirrosis relacionada con la

ingestión de alcohol y la cirrosis posthepatitis difirieron significativamente. La separación de las múltiples isoenzimas de la GGT fue altamente sensible y reproducible, de tal forma que fue propuesta como estudio complementario para el diagnóstico de la enfermedad hepática inducida por alcohol. Algunos autores sugieren que la elevación de las isoenzimas de la GGT puede mejorar la especificidad de la GGT total, se cree que puede existir correlación entre los tipos de isoenzimas y las diferentes condiciones clínicas.

Entre los sistemas de calificación de la severidad de la enfermedad hepática inducida por alcohol está el de Child-Pugh-Turcotte (CPT), frecuentemente utilizado en los pacientes con cirrosis, que incluye variables clínicas y de laboratorio, y la Función Discriminante de Maddrey (FDM), que se ha aplicado de manera amplia en los pacientes con hepatitis alcohólica. Otros modelos clínicos matemáticos usados más recientemente son el Modelo de Enfermedad Hepática en Estadio Terminal (*Model for End-stage Liver Disease*, MELD) y la Calificación de Glasgow de Hepatitis Alcohólica (*Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*, GAHS), las cuales buscan establecer herramientas más efectivas para predecir la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica. Actualmente, el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda el uso de la FDM para establecer la severidad de los pacientes con hepatitis alcohólica, se estableció un valor de referencia igual o mayor a 32 puntos que se considera un parámetro para el inicio de tratamiento con corticoesteroides. Srikureja y colaboradores, basados en un análisis retrospectivo que incluyó 202 pacientes hospitalizados con diagnóstico de hepatitis alcohólica, a quienes se otorgó la calificación MELD a su ingreso y posterior a la primera semana, sugirieron que los puntajes obtenidos fueron predictores independientes significativos de mortalidad intrahospitalaria y valoraron mejor la severidad del cuadro de hepatitis alcohólica que el sistema de calificación FDM o de Child-Pugh-



Turcotte. En este panorama, debido a la limitada capacidad de la FDM para predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes con hepatitis alcohólica, es necesario el establecimiento de un nuevo indicador pronóstico, por lo que resulta de suma importancia identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una intervención terapéutica más agresiva de aquellos para los que el riesgo del tratamiento supera al beneficio.

La gammaglutamil transpeptidasa (GGT) es un parámetro bioquímico sensible en la enfermedad hepática inducida por alcohol. Estudios previos han observado una relación entre las concentraciones séricas de GGT y los diferentes grados de severidad de la enfermedad hepática inducida por alcohol. Estos datos sugieren que la elevación significativa de las concentraciones séricas de GGT en pacientes con hepatitis alcohólica severa podría ser útil como indicador de tejido hepático capaz de mostrar una respuesta inflamatoria al estímulo lesivo ocasionado por el alcohol, por lo que podría esperarse que la mayor cantidad de tejido hepático viable tendrá mayor índice de regeneración y, por tanto, mejor respuesta al tratamiento y una evolución más satisfactoria con mejoría del pronóstico y menor mortalidad. Así, resulta importante analizar si las concentraciones séricas de GGT se asocian con la mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica severa durante su estancia intrahospitalaria, y si pueden ser útiles como indicador pronóstico y, en consecuencia, de mortalidad.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre las concentraciones séricas de gammaglutamil transpeptidasa y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, de cohorte, que incluyó 48 pacientes con diagnóstico de

hepatitis alcohólica severa, que fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y el Hospital General Xoco, pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal, en el periodo comprendido del 1 de diciembre de 2011 al 31 de agosto de 2012. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad de 18 a 59 años, del sexo masculino o femenino, con criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de hepatitis alcohólica, puntaje de severidad según la Función Discriminante de Maddrey igual o mayor a 32 puntos, independientemente del tratamiento con prednisona o pentoxifilina. Los criterios de no inclusión fueron: pacientes con antecedentes de hepatopatía no alcohólica (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, otras causas de cirrosis hepática no alcohólica y esteatosis hepática no alcohólica), pacientes con serología positiva para hepatitis B y C, con serología positiva para VIH, con ingestión de fármacos como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina u otros fármacos hepatotóxicos en los últimos dos meses, con exposición ocupacional a insecticidas y pacientes con enfermedades pancreáticas, hipertensión arterial sistémica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal, diabetes, hipertiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El criterio de interrupción fue: pacientes que no consintieron continuar en el estudio, y los criterios de eliminación fueron: la deserción voluntaria y pacientes que no tuvieran determinación de concentraciones séricas de GGT al ingreso. Los pacientes se incluyeron a través de un muestreo aleatorio simple. Previa información al paciente de la naturaleza del estudio y una vez que éste aceptó la participación en el mismo a través de la firma del consentimiento informado, se recabaron los datos iniciales por medio de una hoja de recolección de datos, posteriormente se determinaron las concentraciones séricas de GGT al ingreso al servicio de Medicina Interna y a los 28 días. Durante la hospitalización de los pacientes se registró la ocurrencia de

complicaciones, como encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones y hemorragia del tubo digestivo alto; se documentaron los días de estancia intrahospitalaria y las muertes ocurridas en cada grupo.

Análisis estadístico

Una vez terminado el seguimiento de los pacientes se procedió a la tabulación de los datos recolectados y posteriormente a su aplicación en los programas de estadística. En cuanto a la estadística descriptiva, se obtuvieron porcentajes, medias, promedios, desviación estándar y variancias. Para el análisis de las asociaciones entre la variable independiente (concentraciones séricas de GGT) y las variables dependientes: mortalidad, encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones y hemorragia del tubo digestivo alto, así como la respuesta al tratamiento, se utilizó la prueba de χ^2 , con la posterior estimación de riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC), se aplicó la prueba t de Student para el análisis estadístico de las concentraciones séricas de GGT con los días de estancia intrahospitalaria y de las concentraciones de bilirrubinas totales al ingreso y a los 28 días. Se establecieron IC95%, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Cálculo de la muestra

Por tratarse de un estudio de cohorte, se ocupó la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra:

Donde

n: número de pacientes

Z_{α} : 1.96 para el 95% de confianza.

p: prevalencia de la enfermedad, en este caso la prevalencia de mortalidad a corto plazo en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

q: 1-p

d: diferencia que se espera encontrar.

Sustitución

n: número de pacientes

Z_{α} : 1.96 para el 95% de confianza.

p: 55% (0.55).

q: 0.45 (1-0.55).

d: 20% (0.20)

El tamaño de la muestra necesario para el estudio según la fórmula sería:

$$n = 3.8416 \times 0.55 \times 0.45 / 0.04 = 23.7699.$$

Por tanto, se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y concentraciones séricas de GGT menores de 300 U/L, en un segundo grupo se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L, para un total de 48 pacientes.

RESULTADOS

Más de 90% de los pacientes incluidos eran del sexo masculino, sólo 3 pacientes eran del sexo femenino, de las cuales el promedio de edad fue mayor comparado con la media de edad de los hombres. El promedio del Índice de Maddrey fue mayor en los hombres, comparado con el de las mujeres. Entre los hombres la concentración más elevada de GGT que tuvo mayor frecuencia varió de 100 a 300 U/L, con media de 374.05 ± 243.496 U/L (Figura 1). Se consideró desenlace primario la mortalidad atribuida a la hepatitis alcohólica severa y su asociación con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L al ingreso se realizó a través de la prueba de χ^2 ,

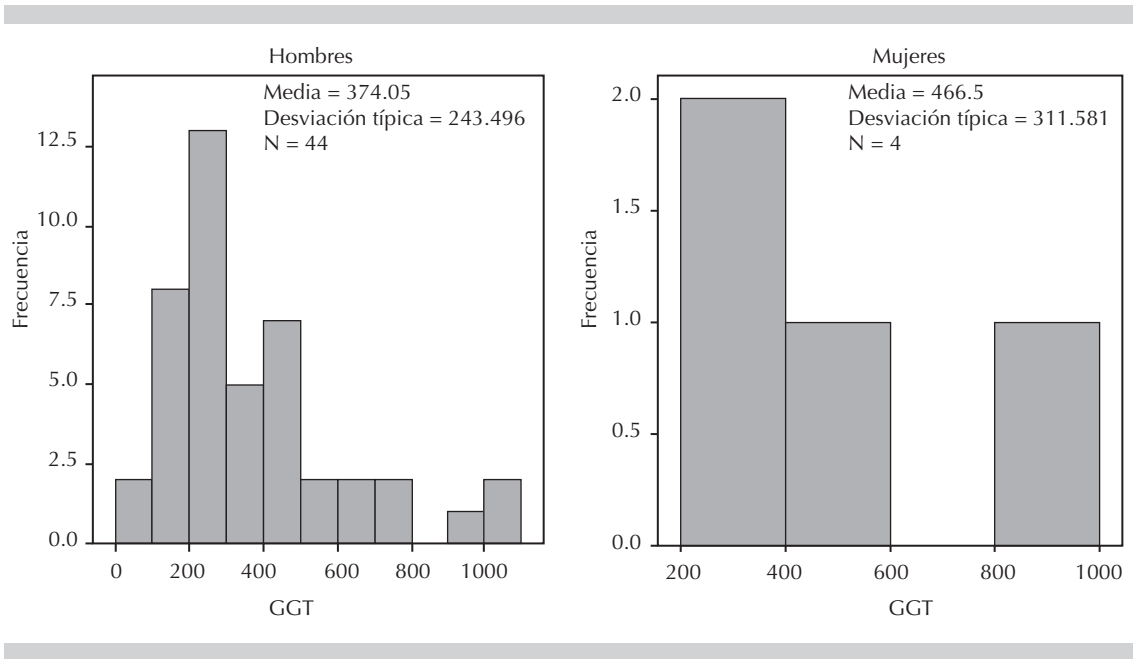


Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo con respecto a las concentraciones séricas de GGT al ingreso.

con resultado de 2.087, con valor de $p = 0.149$. El riesgo relativo (RR) de las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L en relación con la mortalidad asociada con hepatitis alcohólica severa fue de 0.643 con IC95% de 0.135 a 1.365 (Figura 2). Se consideraron desenlaces secundarios la encefalopatía hepática, la hemorragia del tubo digestivo alto, la insuficiencia renal aguda y las infecciones en asociación con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L. Con respecto a la encefalopatía hepática, la prueba de χ^2 fue de 4.463 con $p < 0.05$. El RR fue de 0.632 con IC95% de 0.403 a 0.99 (Figura 3). En cuanto a la insuficiencia renal aguda, la prueba de χ^2 fue de 7.056 con $p < 0.05$ (Figura 4). El RR fue de 0.357, con IC95% de 0.153 a 0.836. La prueba de χ^2 para la asociación entre la hemorragia del tubo digestivo alto con las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L fue de 2.009 con $p > 0.05$ y RR de 4.000, con IC95% de 0.482 a 33.22 (Figura 5). La prueba de χ^2 con respecto a procesos infecciosos resultó

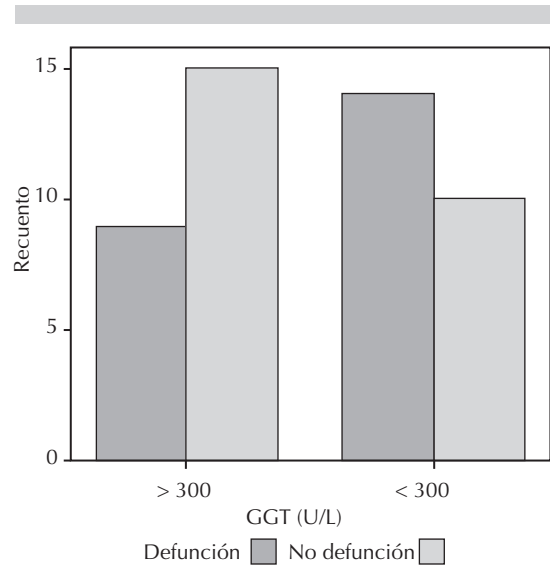


Figura 2. Relación entre la mortalidad y concentraciones séricas de GGT.

en un valor de 4.364, con valor de $p < 0.05$, no pudo establecerse la estimación del riesgo

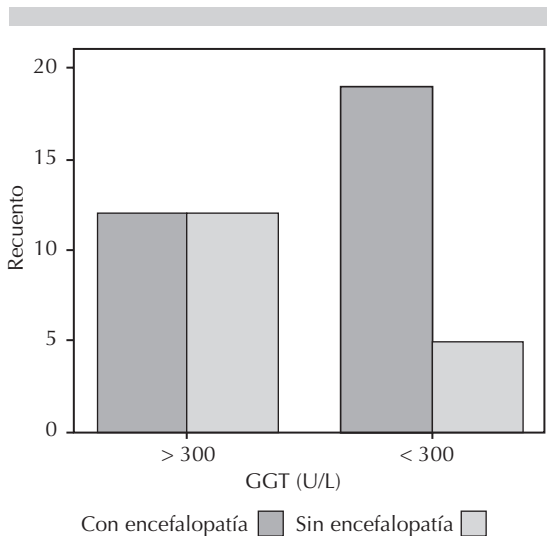


Figura 3. Relación entre encefalopatía hepática y concentraciones séricas de GGT.

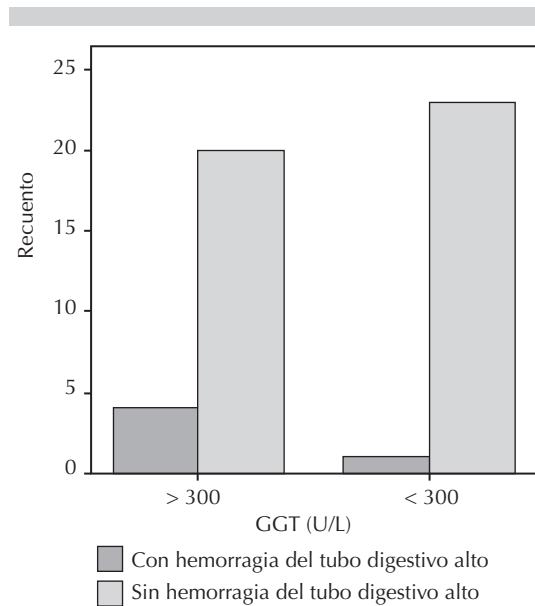


Figura 5. Relación entre hemorragia del tubo digestivo alto y concentraciones séricas de GGT.

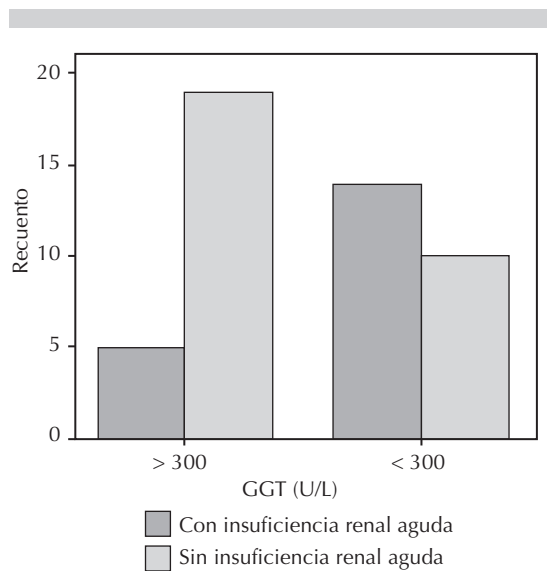


Figura 4. Relación entre insuficiencia renal aguda y concentraciones séricas de GGT.

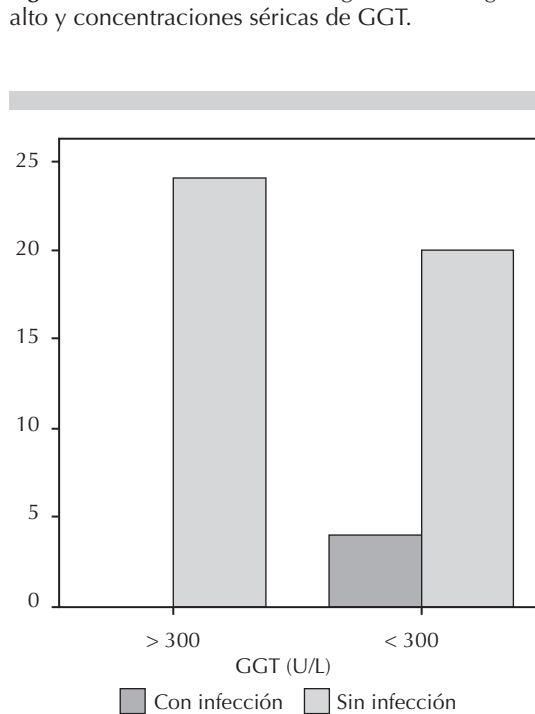


Figura 6. Relación entre infecciones y concentraciones séricas de GGT.

relativo, por ausencia de procesos infecciosos en los pacientes con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L (Figura 6).



Los pacientes con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L tuvieron una media de 12.08 días de estancia hospitalaria, en comparación con 11.29 días en el grupo de pacientes con concentraciones séricas de GGT menores de 300 U/L.

Ambos grupos tuvieron variancias homocedásticas, con medias sin diferencias estadísticamente significativas. Se reportó una prueba t de Student de 0.341, con $p = 0.735$ (Figura 7).

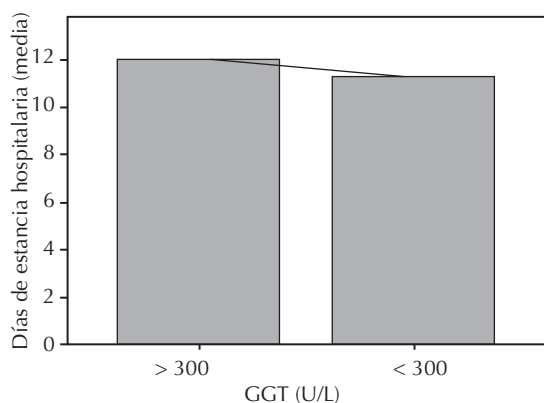


Figura 7. Relación entre la media de los días de estancia intrahospitalaria y concentraciones séricas de GGT.

Con respecto a la progresión de la insuficiencia hepática, la asociación de las concentraciones séricas de GGT y la respuesta al tratamiento (respondedores y no respondedores), la prueba χ^2 fue de 0.99, con valor de $p = 0.32$. La estimación del RR fue de 0.587 con IC95% de 0.203 a 1.693 (Figura 8).

Se compararon además las medias de los valores de bilirrubinas totales al ingreso o basales y a los 28 días; en el grupo de pacientes con GGT mayor de 300 U/L la media de bilirrubinas totales basales fue de 14.67 ± 8.902 , mientras que en los pacientes con concentraciones séricas de

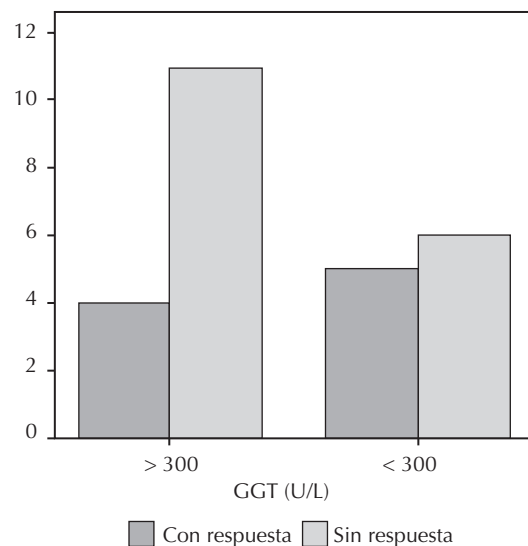


Figura 8. Relación entre la respuesta al tratamiento y concentraciones séricas de GGT.

GGT menores de 300 U/L fue de 16.45 ± 8.630 . La media de bilirrubinas totales a los 28 días en el grupo de pacientes con GGT mayor de 300 U/L fue de 14.27 ± 10.886 , mientras que en los pacientes con concentraciones séricas de GGT menores de 300 U/L la media fue de 11.36 ± 6.860 . En cuanto a los valores de bilirrubinas totales basales, la diferencia entre las medias en ambos grupos fue homocedástica con valor de $p > 0.05$. Con respecto a los valores de bilirrubinas totales a los 28 días, se realizó la prueba t de Student con la que se obtuvo un resultado de 0.776 con valor de $p > 0.05$ (Figura 9).

Con el objetivo de encontrar una asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, se determinaron percentiles de los valores de las concentraciones séricas de GGT, posteriormente se agruparon en cuartiles y se decidió dicotomizar a estos grupos, en el primer grupo se integraron los pacientes ubicados en

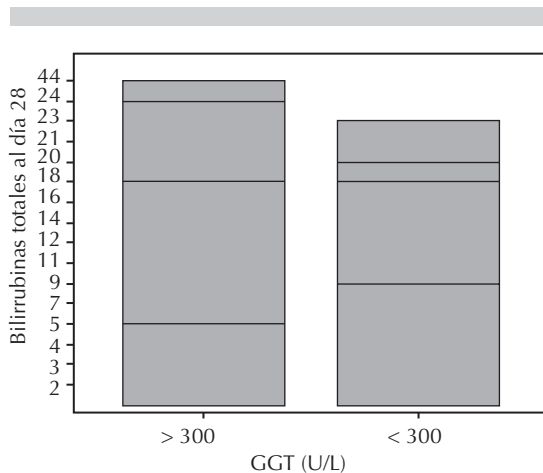


Figura 9. Relación entre las concentraciones séricas de GGT y los valores de bilirubinas totales a 28 días del ingreso.

los cuartiles 1 y 4 y en un segundo grupo a los pacientes en los cuartiles 2 y 3 (Figura 10). Estos datos se colocaron en una tabla de contingencia en relación con la mortalidad y se asociaron estas variables a través de la prueba de χ^2 , obteniéndose un valor de 4.090 con valor de p de 0.043. La estimación del RR entre los grupos de cuartiles y la mortalidad ocurrida fue de 1.84 con IC95% de 0.978 a 3.462.

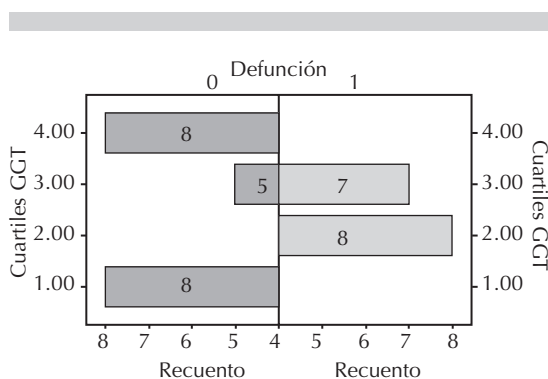


Figura 10. Relación entre la mortalidad y las concentraciones de GGT expresadas en cuartiles.

DISCUSIÓN

Se observó un marcado predominio del sexo masculino entre los pacientes con hepatitis alcohólica severa, esto probablemente debido al patrón de consumo que muestra este grupo con respecto a las mujeres.

Para el análisis del desenlace primario, definido como el número de muertes atribuidas a la hepatitis alcohólica severa, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de concentraciones séricas de GGT mayores y menores de 300 U/L. Sin embargo, a pesar de que el riesgo relativo fue de 0.643, lo que indicaría ser un factor protector, el intervalo de confianza de 0.135 a 1.365 es muy amplio y el límite superior sobrepasa la unidad, por lo que no se considera estadísticamente significativo; no obstante, esto podría deberse al tamaño de la muestra, ya que el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño, por lo que resultaría importante retomar el estudio con una muestra mayor.

Con respecto al desenlace secundario de encefalopatía hepática en asociación con las concentraciones séricas de GGT, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. A la estimación del RR, se obtuvo un resultado de 0.632 con IC que no pasa la unidad, por tanto, las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L al ingreso de los pacientes con hepatitis alcohólica severa demostraron ser un factor protector contra la encefalopatía hepática. Esta asociación era esperada debido a que al haber cantidades mayores de tejido hepático viable, hay mayor depuración hepática de amonio.

Una situación similar se observó con respecto a la insuficiencia renal aguda y las infecciones, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estas variables y las concentraciones séricas de GGT, mientras que las



concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L demostraron ser un factor protector contra la insuficiencia renal aguda a la estimación del RR; con respecto a la aparición de infecciones no se logró estimar el RR por la ausencia de las mismas en el grupo de pacientes con GGT mayor de 300 U/L.

La ocurrencia de hemorragia del tubo digestivo alto se comportó de manera contraria, ya que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación con las concentraciones séricas de GGT. Al estimar el RR, las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L no demostraron ser un factor protector contra la hemorragia del tubo digestivo alto. Esto tiene sentido si se considera que una causa frecuente de hemorragia del tubo digestivo alto en los pacientes con insuficiencia hepática son las várices esofágicas y la gastropatía portal hipertensiva, por lo que a mayor grado de cirrosis, hay más propensión a la hipertensión portal y, en consecuencia, a las várices esofágicas y la gastropatía, lo que tendría mayor relación con concentraciones séricas menores de GGT.

Se decidió hacer el análisis a través de percentiles de los valores séricos de GGT estableciendo la división de grupos por cuartiles, se observó una marcada distribución de la mortalidad en los pacientes que pertenecían a los cuartiles 1 y 4 (concentraciones séricas de GGT menores de 190.5 y mayores de 447, respectivamente), por lo que puede decirse que la mayor incidencia de mortalidad ocurrió con concentraciones bajas y elevadas de GGT, esto podría deberse a que si antes del cuadro de hepatitis alcohólica el paciente tiene cierto grado de cirrosis (en el caso de los pacientes con concentraciones séricas de GGT menores de 190.5 U/L), tendrá más complicaciones, como hemorragia del tubo digestivo alto, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática

empeorando el pronóstico, por el contrario, al haber mayor reserva de tejido hepático viable (pacientes con concentraciones séricas de GGT mayores de 447.0 U/L), habrá mayor respuesta inflamatoria, lo que ocasiona un cuadro clínico más severo.

A este respecto, a pesar de haber obtenido valores significativos de χ^2 y de p , a la estimación del riesgo relativo ocurre lo mismo que en el análisis anterior, encontrándose un intervalo de confianza con límite inferior menor a la unidad, por lo que nuevamente no nos permite considerarlo estadísticamente significativo.

En el análisis de los días de estancia hospitalaria en relación con las concentraciones séricas de GGT no se encontró diferencia estadísticamente significativa, lo que indica que los días de estancia hospitalaria están determinados por otras variables, probablemente la severidad del cuadro o el tratamiento administrado.

A fin de evaluar la progresión de la insuficiencia hepática durante la estancia hospitalaria de los pacientes con hepatitis alcohólica severa, se analizó un subgrupo de pacientes en los que se determinó la respuesta al tratamiento; sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa en relación con las concentraciones séricas de GGT. Lo anterior podría deberse a que el número de pacientes que cumplieron los criterios de respondedor en cada grupo fue pequeño, además, habría que considerar el número de pacientes que recibieron prednisona vs los que recibieron pentoxifilina.

Se obtuvieron y compararon las medias de cada grupo de las concentraciones séricas de bilirrubinas totales basales y a 28 días. La diferencia entre las medias en ambos grupos de pacientes fue homocedástica y no hubo diferencia estadísticamente significativa de los valores basales ni al día 28.

CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de GGT y menor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con hepatitis alcohólica severa.

Las concentraciones séricas elevadas de GGT (mayores de 300 U/L) no mostraron ser un factor protector contra la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa. Sin embargo, hace falta realizar más estudios, tal vez con un número mayor de pacientes, a fin de determinar la asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, y establecer a la GGT como un indicador pronóstico de mortalidad en este grupo de pacientes.

A pesar de no encontrar diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad, en relación con las complicaciones propias de los pacientes con hepatitis alcohólica severa, las concentraciones séricas elevadas de GGT demostraron ser un factor protector contra la encefalopatía hepática, la insuficiencia renal aguda y las infecciones, con diferencia estadísticamente significativa, contrario a lo que respecta a la hemorragia del tubo digestivo alto, para la cual no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa con respecto a las concentraciones séricas de GGT.

El número de días de estancia intrahospitalaria no se asoció con los valores de GGT en los pacientes con hepatitis alcohólica severa.

Con respecto a la asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la progresión de la insuficiencia hepática (definida por la respuesta al tratamiento) en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, es necesario

realizar más estudios al respecto considerando el tipo de tratamiento establecido y la existencia de daño hepático crónico asociado.

Las concentraciones de bilirrubinas totales basales y a 28 días no se asociaron con las concentraciones séricas de GGT, esto probablemente se relacione con el tipo de tratamiento establecido (prednisona vs pentoxifilina) al inicio del cuadro, así como con el número tan pequeño de los pacientes respondedores.

Al establecer las concentraciones de GGT por cuartiles, se encontró que la mayor incidencia de muertes atribuidas a la hepatitis alcohólica severa ocurrió con concentraciones séricas de GGT en los extremos, menor de 190.5 U/L (cuartil 1) y mayor de 447 U/L (cuartil 4); en el primer caso, puede deberse a la existencia de poco tejido capaz de recuperarse del estado inflamatorio, así como su asociación con complicaciones por un estado de insuficiencia hepática crónica basal. Sin embargo, si la reserva de tejido hepático sano es mayor (traducido por concentraciones séricas elevadas de GGT), la respuesta inflamatoria podría ser más severa, lo que se asocia con peor pronóstico.

Se requieren más estudios para determinar la utilidad de las concentraciones séricas de GGT como indicador pronóstico de mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica, ya que al ser una entidad frecuente en nuestro medio con alto porcentaje de mortalidad, contar con un marcador bioquímico accesible en la mayor parte de los laboratorios, sencillo de realizar y barato resultaría muy útil, sobre todo en las unidades hospitalarias que carezcan de mayores recursos para su abordaje y toma de decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Eng J Med* 2009;360:2758-69.



2. Méndez Sánchez N, Almeda Valdés P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Ann Hepatology* 2005;4:32-42.
3. Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, et al. Alcoholic liver disease – Pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1151-1161.
4. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. Mortalidad 1995. Principales causas de mortalidad general. México: SSA, 1995;69.
5. Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006;10:219-237.
6. Higuera-de la Tijera MF, Pérez-Hernández JL, Servín-Caamaño AI, et al. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72:215-221.
7. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:108-113.
8. Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:484-500.
9. Bellini M, Tumino E, Giordan R, et al. Serum Y-glutamyl-transpeptidase isoforms in alcoholic liver disease. *Alcohol & Alcoholism* 1997; 32:259-266.
10. Haber PS, Warner R, Seth D, et al, Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis, review. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1332-1344.
11. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-4912.
12. Hietala J, Koivisto H, Anttila P, et al. Comparison of the combined marker Ggt–Cdt and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol & Alcoholism* 2006;41:528-533.
13. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172.
14. Haren MT, Li M, Petkov J, et al. Alcohol, metabolic risk and elevated serum gamma-glutamyl transferase (GGT) in Indigenous Australians. *BMC Public Health* 2010;10:454.
15. Guo-Qing H, Cheng-Yong Q, Rong-Hua S. The analysis of g-glutamyl transpeptidase gene in different type liver tissues. *World J Gastroenterol* 2003;9:276-280.
16. Chen J, Conigrave KM, Macaskill P, et al. Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl-transferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking. *Alcohol & Alcoholism* 2003;38:574-582.
17. Laatikainen T, Alho H, Vartiainen E, et al. Self-reported alcohol consumption and association to carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase in a random sample of the general population in the Republic of Karelia, Russia and in North Karelia, Finland. *Alcohol Alcoholism* 2002;37:282-288.
18. Chao-Hui Y, Cheng-Fu X, Hua Y, et al. Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo- controlled clinical trials. *World J Gastroenterol* 2010;16:2435-2439.
19. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9:103-134.
20. Wakim-Fleming J, Mullen KD. Long-term management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:135-149.
21. Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación. Madrid: Ediciones Harcourt, 2000.



Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

RESUMEN

Antecedentes: se ha descrito una relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, inflamación y eventos coronarios; así como entre mejor control glucémico y menor número de complicaciones.

Objetivo: determinar si existe correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus.

Material y método: estudio transversal, analítico, en el que se recabaron los datos de 29 pacientes. Se realizó correlación de Pearson entre hemoglobina glucosilada y fibrinógeno; para el análisis de las variables cualitativas se usó la prueba U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher. Se utilizó STATA versión 11.

Resultados: en los 29 pacientes analizados; se encontró un valor medio de glucosa de 186.9 ± 62.7 mg/dL, de hemoglobina glucosilada de $9.69 \pm 2.8\%$ y de fibrinógeno de 445.6 ± 106 mg/dL. Se encontró correlación entre hemoglobina glucosilada y fibrinógeno ($r=0.24$, $p=0.19$). Los pacientes con retinopatía diabética tuvieron una media de fibrinógeno de 521 ± 78 mg/dL y en los pacientes sin retinopatía la media de fibrinógeno fue de 425 ± 104 mg/dL ($p=0.03$).

Conclusión: no se encontró correlación significativa entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. Las concentraciones altas de fibrinógeno se asocian significativamente con la retinopatía diabética.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, enfermedad cardiovascular, fibrinógeno.

Alejandra Pedro-González,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² Fidel Cerda-Téllez,³ Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Cesar Emmanuel López-Vejar¹

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticóman, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 29 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Alejandra Pedro González
Zarco 245-6
06300 México, DF
mandis0401@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pedro-González A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Geuguer-Chávez L, López-Vejar CE. Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2014;30:24-31.



Correlation between Fibrinogen Levels and Glycated Hemoglobin in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Alejandra Pedro-González,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² Fidel Cerda-Téllez,³ Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Cesar Emmanuel López-Vejar¹

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal Medicine.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Physician adscribed to the Department of Internal Medicine, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

ABSTRACT

Background: It has been reported a pathophysiological relationship between fibrinogen and atherosclerosis, thrombosis, inflammation, and coronary events, as well as between better glycemic control and fewer complications.

Objective: To determine whether there is a correlation between the concentrations of fibrinogen and glycosylated hemoglobin in diabetic patients.

Material and method: A transversal analytical study was done with data from 29 patients. Pearson correlation was performed for glycosylated hemoglobin (Hb_{A1c}) and fibrinogen, for qualitative variables U Mann-Whitney and Fisher's exact tests were used. STATA version 11 was used.

Results: Of the 29 patients analyzed, we found a mean glucose of 186.9 ± 62.7 mg/dL, mean Hb_{A1c} of $9.69 \pm 2.8\%$, and mean fibrinogen of 445.6 ± 106 mg/dL. A correlation between Hb_{A1c} and fibrinogen was found ($r = 0.24$, $p = 0.19$). Patients with diabetic retinopathy had a mean fibrinogen of 521 ± 78 mg/dL and patients without retinopathy had a mean fibrinogen of 425 ± 104 mg/dL ($p = .03$).

Conclusion: No significant correlation was found between fibrinogen and Hb_{A1c}. High fibrinogen levels are significantly associated with diabetic retinopathy.

Key words: glycated hemoglobin, cardiovascular disease, fibrinogen.

Received: July 29, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Alejandra Pedro González
Zarco 245-6
06300 México, DF
mandis0401@gmail.com

This article must be quoted:

Pedro-González A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Geuguer-Chávez L, López-Vejar CE. Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2014;30:24-31.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad sistémica crónico-degenerativa de carácter heterogéneo, se distingue por hiperglucemia crónica debida a deficiencia en la producción o acción de la insulina.¹

La enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue descrita inicialmente por el grupo Steno, que refiere que estos pacientes tienen un riesgo dos a seis veces mayor de enfermedad cardiovascular y que se espera una reducción de la esperanza de vida a menos de 10 años en pacientes con alto riesgo. Este mismo grupo establece que los pacientes diabéticos con complicaciones vasculares graves tienen una supervivencia a cinco años comparable con la de pacientes con cáncer en estadios avanzados.

A este respecto, el fibrinógeno plasmático es un marcador de inflamación y cuando se eleva predispone a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, hasta el momento no se han estudiado las concentraciones en pacientes diabéticos.

En el estudio PRIME, se demostraron asociaciones positivas entre fibrinógeno y la edad, el índice de masa corporal, la obesidad abdominal, el tabaquismo, la diabetes y el colesterol LDL, así como asociaciones negativas con consumo moderado de alcohol y el nivel educacional. Se han realizado diversos estudios longitudinales que relacionan la enfermedad arterial coronaria con las concentraciones de fibrinógeno, como los estudios Northwick Park Heart, Gothenburg, PROCAM, FRAMINGHAM y GRIPS, donde se observó mayor riesgo de enfermedad coronaria con concentraciones de fibrinógeno elevadas. El estudio GRIPS sugiere que la concentración de fibrinógeno mayor de 560 mg/dL incrementa el riesgo de infarto o de enfermedad vascular cerebral aguda de 1.8 a 4.1 veces en relación con el cuartil inferior (<350 mg/dL).

Podría concluirse con estos análisis que hay una relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, la trombosis, la inflamación y los eventos coronarios.

La concentración elevada de fibrinógeno puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, por su alta variabilidad biológica y las innumerables limitaciones metodológicas, la disminución rutinaria de fibrinógeno no puede recomendarse a la población general, por lo que no se ha requerido tratamiento específico para la reducción de fibrinógeno por sí mismo; sin embargo, existen diversas intervenciones que son deseables y que de manera indirecta disminuyen las concentraciones de fibrinógeno.

Investigaciones previas del control glucémico han demostrado que a medida que mejora el control glucémico se observan menos complicaciones, así como más y mejor calidad de vida. Lo anterior se acompaña de reducción en los altos costos y mejor atención del paciente con diabetes mellitus.

El 80% de la mortalidad en pacientes diabéticos se debe a enfermedades cardiovasculares (como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular), mismas que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cobran 17.5 millones de vidas al año en el mundo.

Conocer si existe una correlación directamente proporcional entre la hiperglucemia, medida por hemoglobina glucosilada, y la concentración sérica de fibrinógeno permitiría intervenir de manera adecuada y oportuna para disminuir la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

El objetivo de esta investigación fue determinar si existe correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y el porcentaje de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y analítico en el que se recabaron los datos de los expedientes clínicos de 29 pacientes tratados en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Xoco y el Hospital General Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se recabaron los siguientes datos: hemoglobina glucosilada, fibrinógeno sérico, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial, presión arterial sistémica, glucosa sérica, edad, género, si los pacientes tenían o no diagnóstico previo de retinopatía diabética y tratamiento de los pacientes (insulina o estatinas).

Diseño estadístico

Se realizó correlación de Pearson inicialmente con los valores de hemoglobina glucosilada y concentración de fibrinógeno; así como para la correlación de fibrinógeno con las demás variables continuas, como: colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa.

Para el análisis de las variables cualitativas, como hipertensión arterial sistémica, administración de estatinas, tratamiento de la diabetes mellitus 2, edad, género y retinopatía diabética se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y exacta de Fisher.

Todos los datos están expresados en frecuencias o medias, y se utilizan gráficas de dispersión, así como cuadros de contingencia. El valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA versión 11.

Diseño de la muestra

Se realizó muestreo tipo determinístico por cuota. Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0.5 \ln [(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

Donde:

r = valor del coeficiente de correlación, es decir, la magnitud de la correlación que se desea detectar.

$Z\alpha$ = nivel de significación, es decir, la seguridad con la que se desea trabajar, $1-\alpha$, o riesgo de cometer un error de tipo I.

$Z\beta$ = potencia de la prueba, es decir $1-\beta$, o riesgo de cometer un error de tipo II, que se requiera en el estudio.

\ln = logaritmo natural

$$\left[\frac{(1.96 + 0.84)}{0.5 \ln [(1 + 0.5)(1-0.5)]} \right]^2 + 3$$

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2, mayores de 18 años, con seguimiento en la consulta externa de Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán y mediciones de hemoglobina glucosilada y fibrinógeno con menos de tres meses de diferencia entre una y otra.

Los criterios de exclusión fueron: enfermedad renal crónica estadio 3, 4 o 5 o insuficiencia hepática diagnosticadas previamente, enfermedades inflamatorias, como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, infecciones crónicas o agudas en el momento de la medición del fibrinógeno sérico y tabaquismo, etilismo, o ambos, un año antes de la evaluación.

RESULTADOS

De los 29 pacientes incluidos 21 fueron del sexo femenino, la edad media fue de 55.3 años. Siete pacientes tenían además hipertensión arterial sistémica, con media de presión arterial de 118.41 mmHg, seis pacientes tenían diagnóstico de dislipidemia en tratamiento. De la muestra recabada, siete pacientes eran tratados con análogos de la insulina y 22 con hipogluemiantes orales. Seis pacientes tenían diagnóstico de retinopatía. Ningún paciente tuvo eventos isquémicos previos documentados.

La media de los resultados de las variables medidas fue: glucosa: 186.9 ± 62.7 mg/dL, hemoglobina glucosilada: $9.69 \pm 2.8\%$, fibrinógeno: 445.6 ± 106 mg/dL, colesterol total: 194 ± 43 mg/dL, colesterol HDL: 31 ± 18.2 mg/dL y triglicéridos: 206.9 ± 164.8 mg/dL.

Se encontró una correlación entre el porcentaje de hemoglobina glucosilada y el fibrinógeno de $r=0.24$, con $p=0.019$ (Figura 1). Posteriormente se realizó correlación entre el fibrinógeno y otras variables (Cuadro 1): triglicéridos $r=0.09$ y $p=0.063$, colesterol total $r=0.03$ y $p=0.86$,

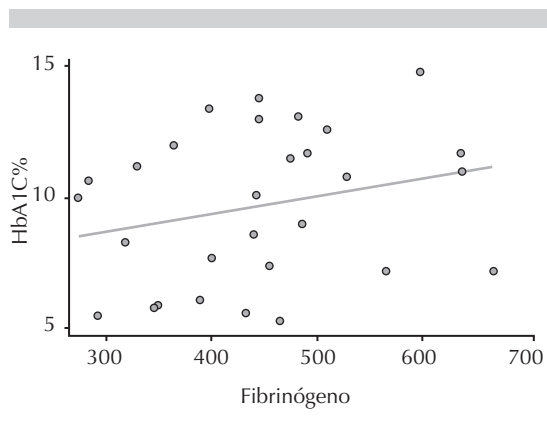


Figura 1. Correlación entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada (HbA1C, %).

Cuadro 1. Correlaciones entre diferentes variables y las concentraciones de fibrinógeno

Variables	r	p
Hemoglobina glucosilada	0.24	0.19
Triglicéridos	0.09	0.63
Colesterol total	0.03	0.86
Tensión arterial	0.25	0.18
Edad	0.09	0.6
Glucosa	0.06	0.72
Colesterol HDL	0.13	0.54
Género	0.31	0.64

presión arterial $r=0.25$ y $p=0.18$, edad $r=0.09$ y $p=0.6$, glucosa $r=0.06$ y $p=0.72$, colesterol HDL $r=0.13$ y $p=0.54$, género $r=0.31$ y $p=0.64$.

En los pacientes con y sin retinopatía la media de fibrinógeno fue de 521 ± 78 y 425 ± 104 mg/dL, respectivamente ($p=0.03$). En los pacientes tratados con análogos de insulina la media de fibrinógeno fue de 417 ± 118 mg/dL y en los tratados únicamente con hipogluemiantes orales la media fue de 454 ± 104 mg/dL ($p=0.3$).

Los pacientes que recibían tratamiento concomitante con estatinas tuvieron una concentración media de fibrinógeno de 513.16 ± 114 mg/dL y en los sujetos que no las recibían la media fue de 428 ± 100 mg/dL ($p=0.16$); debido a estos resultados en los pacientes con administración de estatinas se encontró una concentración media de colesterol total de 228 ± 43 mg/dL y en los pacientes sin estatinas la media de fibrinógeno fue de 185 ± 39 mg/dL ($p=0.02$). Las concentraciones medias de HDL en pacientes con y sin tratamiento con estatinas fueron de 40 y 38 mg/dL, respectivamente ($p=0.5$). En los grupos de pacientes con hipertensión y sin hipertensión se encontró una concentración media de fibrinógeno de 465 ± 88 y 439.2 ± 113 mg/dL, respectivamente ($p=0.6$). Cuadro 2

**Cuadro 2.** Asociaciones entre distintas variables

Variable	Grupo 1	Grupo 2	p
Fibrinógeno	Con retinopatía (n=6) 521±78	Sin retinopatía (n=23) 425±105	0.03
Fibrinógeno	Tratamiento con insulina (n=7) 417±118	Tratamiento con hipoglucemiantes orales (n=22) 454±104	0.3
Fibrinógeno	Tratamiento con estatinas (n=6) 513.16±114	Tratamiento sin estatinas (n=23) 428±100	0.16
Fibrinógeno	Mujer (n=20) 447±97	Hombre (n=9) 440±135	0.9
Fibrinógeno	Con hipertensión arterial sistémica (n=7) 465±88	Sin hipertensión arterial sistémica (n=22) 439.2±113	0.6
Colesterol total	Tratamiento con estatinas (n=6) 228±43	Tratamiento sin estatinas (n=23) 185±39	0.2
Colesterol HDL	Tratamiento con estatinas (n=6) 40	Tratamiento sin estatinas (n=23) 38	0.5

DISCUSIÓN

En este protocolo se encontró una correlación entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada baja ($r=0.24$) y no significativa ($p > 0.05$). Sin embargo, la mayoría de los pacientes estaban descontrolados, la media de hemoglobina glucosilada fue de 9.6%, lo que puede influir en el resultado.

En este grupo de pacientes la media de fibrinógeno fue de 445 mg/dL, lo que está en el límite superior de las concentraciones establecidas, por lo que en los pacientes diabéticos la concentración de fibrinógeno habitualmente es más alta que en pacientes no diabéticos.

Las correlaciones realizadas posteriormente también fueron bajas, incluso con dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, edad, glucosa y género.

En el grupo que recibió estatinas la media de fibrinógeno fue de 513, a diferencia de los pacientes que no recibían estatinas (428 mg/dL), aunque la diferencia no fue significativa ($p=0.16$). La administración de estatinas causa efectos pleiotrópicos, entre ellos disminuye la

inflamación endotelial; sin embargo, en este protocolo se asoció de manera no significativa con hiperfibrinogenemia; lo que se ha observado en diversos artículos, aunque al igual que en este estudio, sin resultados significativos.

Se observó mayor concentración de fibrinógeno en los pacientes con daño endotelial (con diagnóstico establecido de retinopatía diabética), con valor de $p=0.03$. Esto era de esperarse en los pacientes con complicaciones micro y macrovasculares y representa la inflamación endotelial que se observa en pacientes con estas vasculopatías.

CONCLUSIÓN

En este estudio no se encontró una correlación positiva significativa entre el fibrinógeno y la hemoglobina glucosilada. Sin embargo, es un estudio pequeño y es posible que la correlación entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada esté sesgada, pues todos los pacientes eran diabéticos. Se necesitan más estudios que abunden en los aspectos fisiopatológicos.

Sin embargo, se encontró una media de concentración de fibrinógeno mayor que los intervalos

normales establecidos, lo que probablemente demuestra el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes.

Resultó significativa la asociación entre hiperfibrinogenemia y la retinopatía diabética, con lo que se corrobora la asociación entre enfermedad vascular e hiperfibrinogenemia.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36.
- Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. *Diabetes Care* 1978;1:168-188.
- The DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial (DCCT): Results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987;10.
- American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care* 2002;25.
- Secretaría de Salud. Programa de acción: diabetes mellitus. Primera edición. México 2001.
- Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
- Barbara Thorand, et al. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:398-405.
- Peter Gæde, MD, y col. Intensified, multiple risk factor intervention in patients with type 2 diabetes at high risk cuts cardiovascular events by half. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
- World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization 1994;844.
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Primera edición. México 2012.
- INEGI. Consulta interactiva de datos, defunciones generales, causas detalladas CIE y lista mexicana de enfermedades.
- Ávalos García MI, y col. Control metabólico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el municipio de Centla, Tabasco, México. *Salud en Tabasco* 2007;13.
- Pérez CL y col. Fibrinógeno, dislipidemias, fibrinólisis y actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo 2. Relación con la obesidad. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul* 2004;5.
- Federación Mundial del Corazón. World hearth day. A workplace that encourages healthy habits can reduce heart disease and stroke 2009.
- Paterno CA. Los enigmas del fibrinógeno (y la enfermedad coronaria). *Rev Fed Arg Cardiol* 2000;29:515-517.
- Sistema Nacional de Información en Salud [SINAIS] (2009). Cubos dinámicos de egresos hospitalarios. Revisado el 7 de agosto de 2009. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>
- Sanne G. Swinnen MD, et al. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32: 253-259..
- Cairo Toledano J y col. Determinantes de adherencia terapéutica y control metabólico en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2008;39:9-17.
- González Hita M y col. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Redalyc* 2001;3:54-60.
- Flores Ramírez J, Aguilar Rebolledo F. Diabetes mellitus y sus complicaciones. La epidemiología, las manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1 y 2. *Diabetes gestacional, Plasticidad & Restauración Neurológica* 2006;5:139-151.
- Meco JF, Pintó X. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2002;14:198-208.
- Grupo de trabajo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED). *Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular*. 1ª edición, España, Mayo Ediciones, 2007.
- Rabbani LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis* 1994;105:1-7.
- Canseco Ávila LM y col. Fibrinógeno, ¿factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Arch Cardiol Méx* 2006;76:158-172.
- Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The PRIME study. *Thromb Haemost* 1998;80:749-756.
- Folson AR, Peacock JM, Nieto FJ, Rosamond WD, et al. Plasma fibrinogen and incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Hypertens* 1998;16:1579-1583.
- Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-1054.
- Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:565-569.
- Baker IA, Sweetnam PM, Yarnell JW, Bainton D, et al. Haemostatic and other risk factors for ischaemic heart disease and social class: evidence from the Caerphilly and Speedwell studies. *Int J Epidemiol* 1988;17:759-765.
- Kannel B, Wolf PA, Castelli WP, D'agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
- Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation



- to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-479.
32. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
 33. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol* 1996;78:142-147.
 34. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, et al, for The FRISC study group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
 35. Nikolaos Papageorgiou. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol* 2010;51:1-9.
 36. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program, The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publication No. 04-5230, 2004.
 37. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco* 2005;11.
 38. Pértegas Díaz y col. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. *Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña: Cad Aten Primaria* 2002;9:209-211.



Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides

Silvia Acened Arredondo-Andrade,¹ César Ivan Elizalde-Barrera,² Germán Vargas-Ayala³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México. En el tratamiento de la hepatitis alcohólica se han utilizado diversos medicamentos con el fin de aumentar la supervivencia, en la actualidad el esteroide es el patrón de referencia que se inicia al diagnosticarse la hepatitis alcohólica, cuando se obtiene un índice discriminador mayor de 32. La decisión de retirar la prednisona por falta de eficacia puede tomarse con el modelo de Lille. Sin embargo, no se ha establecido un tratamiento que ayude a la supervivencia en los pacientes que no responden al esteroide.

Objetivo: determinar la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no responden a esteroides y que reciben pentoxifilina como tratamiento de rescate.

Material y método: ensayo clínico controlado, efectuado con una muestra de 74 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa; los pacientes se dividieron en dos grupos, grupo de pentoxifilina: no respondedores al tratamiento con esteroide, determinado con el índice de Lille mayor de 0.45, y el grupo control continuó el tratamiento con esteroide. Se midieron variables clínicas y de laboratorio al día 0, 7 y 28. Se determinó la mortalidad y se observaron las curvas de supervivencia. Se utilizó estadística descriptiva, porcentajes y promedios.

Resultados: de los pacientes incluidos en el estudio 66 fueron hombres y 8 mujeres, con media de edad de 45 años. Durante el estudio fallecieron 6 pacientes del grupo de pentoxifilina y 17 pacientes del grupo de prednisona. La mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron pentoxifilina de rescate, con asociación protectora estadísticamente significativa ($p < 0.01$), con riesgo relativo de 0.35 (intervalo de confianza [IC] de 95%: 0.15-0.79). Al comparar la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento se observó en las curvas de Kaplan-Meier mayor supervivencia con la administración de pentoxifilina. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el modelo de Lille > 0.6 y mortalidad, con $p > 0.05$, con riesgo relativo de 1.2 (IC 95%: 0.51-2.01).

Conclusiones: en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no responden al tratamiento con esteroides, la pentoxifilina disminuye la mortalidad y mejora la supervivencia cuando se administra como tratamiento de rescate.

Palabras clave: hepatitis alcohólica grave, esteroides, tratamiento, pentoxifilina.

Recibido: 29 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Silvia Acened Arredondo Andrade
4º Andador de la Cruz, Lote 124, manzana 6
09000 México, DF
acened.1504@yahoo.com.mx,
Acenedy.1504@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arredondo-Andrade SA, Elizalde-Barrera CI, Vargas-Ayala G. Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides. Med Int Méx 2014;30:32-42.



Severe Alcoholic Hepatitis: Pentoxifylline as a Rescue Treatment in Patients not Responding to Steroids

Silvia Acened Arredondo-Andrade,¹ César Ivan
Elizalde-Barrera,² Germán Vargas-Ayala³

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal
Medicine.

³ Chief of the Department of Internal Medicine.
Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del
Distrito Federal.

ABSTRACT

Background: Alcoholic hepatitis is a major health problem in Mexico. In the treatment of alcoholic hepatitis various drugs have been used in order to increase survival; currently steroid is the standard treatment started to be determined as alcoholic hepatitis when obtained discriminatory index greater than 32. The decision to stop prednisolone for lack of efficacy may be made by the model of Lille. However, no treatment has been established to help the survival of patients who are non-responders.

Objective: To determine survival in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids receiving pentoxifylline as rescue therapy.

Material and method: A controlled clinical trial was done with a sample of 74 patients diagnosed with severe alcoholic hepatitis, forming two groups: group of pentoxifylline: non-responders to treatment with steroid, determined with the model of Lille greater than 0.45, and in control group steroid treatment was continued. Clinical and laboratory variables were measured at day 0, 7 and 28. Mortality was assessed with survival curves. Descriptive statistics, percentages and averages were used.

Results: Of the patients included in the study, 66 men and 8 women, the mean age was of 45 years. During the study 6 patients from the pentoxifylline group died, as well as 17 patients from the prednisone group. We found that mortality was lower in patients who received rescue pentoxifylline, with a statistically significant protective association ($p < 0.01$), with a relative risk of 0.35 (95% confidence interval [CI]: 0.15 to 0.79), indicating that it is a protective factor for the pentoxifylline group. To compare survival between the two treatment groups it was observed in Kaplan-Meier curves an increased survival with the use of pentoxifylline. There was no statistically significant association between the scale of Lille > 0.6 and mortality with a $p > 0.05$, with relative risk of 1.2 (95% CI: 0.51-2.01).

Conclusions: In patients with severe alcoholic hepatitis not responding to treatment with steroids, pentoxifylline was shown to decrease mortality and improve survival used as rescue therapy.

Key words: severe alcoholic hepatitis, steroids, treatment, pentoxifylline.

Received: July 29, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Silvia Acened Arredondo Andrade
4º Andador de la Cruz, Lote 124, manzana 6
09000 México, DF
acened.1504@yahoo.com.mx,
Acenedy.1504@gmail.com

This article must be quoted:

Arredondo-Andrade SA, Elizalde-Barrera CI, Vargas-Ayala G. Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides. Med Int Méx 2014;30:32-42.

La hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México. Es una de las causas principales de mortalidad general y la tercera causa en hombres de 15 a 64 años de edad, después de los accidentes y los homicidios. También es una de las principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con elevada tasa de mortalidad. Ocurren aproximadamente 20.3 defunciones por cada 100,000 habitantes.¹

El primer caso de hepatitis alcohólica fue relatado por Morgani en 1760 al efectuar la autopsia de un personaje de sociedad de Venecia y encontrar hepatomegalia e ictericia. En 1819 Laenec describió la enfermedad de un soldado que padeció ictericia, Laenec refería como granulaciones amarillas en el hígado, pero las relacionó con origen tumoral. Bright en 1827 señaló al alcoholismo como el responsable de hepatopatía. Ackerman y Kretz consideraron en 1880 que la lesión comenzaba en el hepatocito y que la repetición de procesos de regeneración y degeneración alteraba la estructura con proliferación de tejido conectivo. El término de hepatitis alcohólica fue utilizado primero por Beckett y colaboradores en 1961, en reportes de la clínica posterior al consumo de etanol. Realizaron estudios en los que observaron la relación entre el consumo de alcohol y enfermedad hepática,² se dieron cuenta del alto riesgo que existe entre el alto consumo y el daño hepático. El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa de muerte evitable en Estados Unidos. La hepatitis alcohólica es muy frecuente en nuestro medio, según las estimaciones realizadas por la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA), en el Hospital General de México se ha encontrado una frecuencia de 118/100,000 hombres y de 21/100,000 mujeres, la tercera y quinta décadas de la vida son las más afectadas,³ 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol.⁴

La mortalidad es desproporcionadamente alta entre los jóvenes. Se encontró que 2,300,000 años potenciales de vida se perdieron en el año 2001 en Estados Unidos debido al consumo excesivo de alcohol. La muerte se atribuye no sólo a la enfermedad hepática directa, también se ha asociado con varios tipos de cáncer, lesiones no intencionales en el lugar de trabajo y en la carretera, violencia social y otras condiciones sociales, como divorcios y daño en las relaciones sociales y familiares.⁵ El riesgo de cirrosis se incrementa proporcionalmente con el consumo de más de 30 gramos de alcohol por día, el riesgo más alto se asocia con el consumo de más de 120 g por día. La prevalencia de la cirrosis es de 1% de las personas que beben de 30 a 60 g de alcohol por día, hasta 5.7% en quienes consumen diariamente 120 g. Se presume que otros factores, como el sexo, características genéticas y las influencias ambientales (infección viral crónica) participan en la génesis de la enfermedad hepática alcohólica. Sólo en 15% de los bebedores excesivos constantes ocurre daño hepático crónico.

El alcohol es una toxina hepática directa. El 10 a 20% de los alcohólicos padecerán hepatitis alcohólica; esto implica una interacción compleja entre factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad.⁶ La hepatitis alcohólica se origina por la ingestión abundante y prolongada de etanol, puede manifestarse por esteatosis moderada a severa, en general, esta última tiene elevado índice de mortalidad. Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol; sin embargo, el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos más específicos. El mecanismo clave es el acetaldehído que, a grandes rasgos, por estrés oxidativo, provoca la inflamación y daño del hepatocito, la fibrosis y los trastornos en la regeneración. En términos fisiopatológicos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juega un papel importante en el daño hepático inducido por etanol. Desde



el punto de vista inmunológico se ha demostrado una compleja red de comunicaciones, extra e intercelulares, que forman circuitos de retroalimentación. En estos circuitos la activación de una señal puede desencadenar una respuesta exponencial a diferentes niveles. Las células implicadas son los hepatocitos, las células de Kupffer, células de Ito, células endoteliales, monocitos y neutrófilos. La ingestión excesiva de alcohol origina endotoxemia a partir del tubo digestivo, que es importante en el inicio y progresión de la hepatopatía alcohólica. Mínimas cantidades de endotoxina o lipopolisacárido (LPS) activan receptores específicos de las células de Kupffer (receptor CD14), originando la producción y liberación de varias citocinas y radicales libres de oxígeno. Entre las citocinas liberadas está el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1, la interleucina 6, el factor de crecimiento y transformación beta 1 y el factor activador de plaquetas. Las interleucinas 1 y 2, así como el TNF- α activan a los hepatocitos y, en respuesta, éstos producen glucoproteína sérica que tiene afinidad por lipopolisacárido. La producción de glucoproteína sérica está regulada por la IL-6, que incrementa de manera exponencial la producción de TNF- α por las células de Kupffer, con lo que se cierra un circuito de retroalimentación positiva. Asimismo, la producción de TNF- α e IL-1 secretadas por las células de Kupffer induce a los hepatocitos a secretar interleucina 8 (IL-8), que es un potente factor quimiotáctico, este circuito explica la infiltración de monocitos y neutrófilos en el hígado. La evidencia actual señala también que el acetaldehído incrementa la expresión de diversas moléculas de adherencia en la superficie celular, a nivel endotelial y hepatocelular. Se encuentra, además, aumento en la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en los hepatocitos y de la molécula LFA-1 (antígeno 1 asociado con la función de leucocitos) en los leucocitos de estos pacientes. Otro aspecto importante implica la interacción de las células con receptores

CD14, esta interacción desencadena una señal celular para que se incremente la producción de una tirosina-cinasa específica, responsable de la producción exagerada de radicales libres de oxígeno. La generación de radicales libres de oxígeno podría ser el mecanismo básico de daño celular en la hepatitis alcohólica aguda.⁷ El factor activador de plaquetas (PAF) es otro factor involucrado en la producción de citocinas inducidas por la endotoxemia. La producción del factor activador de plaquetas está controlada por la lecitina (antagonista) y por la IL-8 que incrementa su producción. Asimismo, la enzima que cataboliza al factor activador de plaquetas (PAF acetil-hidrogenasa) es inactivada de manera irreversible por radicales libres de oxígeno. La fibrosis en la hepatopatía alcohólica se debe al estímulo en la actividad de las células de Ito. Las citocinas liberadas por las células de Kupffer incrementan la expresión de los receptores para TGF- β 1 en las células de Ito. El TGF- β 1 estimula la síntesis de procolágeno y fibronectina, con lo que sobreviene un proceso fibrótico progresivo. Otro factor que estimula directamente las células de Ito es el acetaldehído, acción que se limita a células que han sufrido una activación inicial por la citocinas. Además, se ha demostrado que el consumo crónico de etanol origina la proliferación y diferenciación de las células de Ito.

La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas; la anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se han descrito como síntomas frecuentes. El típico cuadro se observa en sujetos de 40 a 60 años de edad, en hombres generalmente con alto consumo de bebidas alcohólicas, es más frecuente en hombres que en mujeres por el patrón de consumo. La ictericia afecta a 10-15% de los casos. Un alto porcentaje de pacientes con hepatitis leve o moderada cursan asintomáticos. En la hepatitis alcohólica severa se encuentra leucocitosis, fiebre, hepatomegalia, ictericia e insuficiencia hepática aguda;

la encefalopatía hepática es frecuente, así como la insuficiencia renal.

El diagnóstico es a través de la historia clínica, con los datos de anorexia, ictericia, hepatomegalia, ascitis, encefalopatía, sangrado gastrointestinal que amerite transfusión secundario a várices esofágicas y malnutrición.⁸ Los datos de laboratorio que se pueden encontrar en la hepatitis alcohólica no son específicos, pero pueden ayudar al diagnóstico. Entre los datos generales, puede haber anomalías electrolíticas, como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, así como hipoglucemia que es común. En este padecimiento se puede encontrar acidosis de anión gap alto, deficiencia relativa de insulina y altas concentraciones de cortisol.⁹ Las transaminasas se encuentran elevadas. La relación AST/ALT, por lo general, es mayor a 1, habitualmente la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanino aminotransferasa (ALT) puede elevarse 1.5 veces, hasta 45 U/L, pero no más de 300 U/L. Sin embargo, una inusual variante de hepatitis alcohólica puede elevar las AST hasta 730 U/L. La bilirrubina sérica total se eleva a más de 2 mg/dL, incluso, a 10 mg/dL. Otros marcadores no específicos de daño por alcohol es la gammaglutamil transferasa (GGT) y el volumen corpuscular medio eritrocitario. Las concentraciones de colesterol < 100 mg/dL pueden predecir mala respuesta. Finalmente, se encuentra elevación de leucocitos hasta 40,000/mm³; aunque poco común, puede ocurrir una reacción leucemoide, documentada a través del conteo de sangre periférica >130,000 mm³, lo que indica un mal pronóstico. Rara vez se requiere la biopsia hepática. Se han diseñado diferentes escalas para determinar la severidad de la hepatitis alcohólica, entre ellas el índice discriminatorio de Maddrey, cuando el resultado es mayor de 32 puede establecerse mal pronóstico con mortalidad mayor a 50%. En el tratamiento de la hepatitis por alcohol se han prescrito diversos medicamentos, cuyos objetivos principales

son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia.¹⁰

Un estudio con distribución al azar comparó el tratamiento corticoesteroide con prednisolona a dosis de 40 mg/día vs dieta enteral de 2,000 kcal/día y se dio seguimiento durante 28 días o hasta la muerte. El estudio concluyó que la mortalidad entre ambos grupos fue similar; sin embargo, el grupo con nutrición enteral tuvo menor incidencia de infección.¹¹ Por tanto, se recomienda la dieta de 35-40 kcal/kg por día y proteínas de 1.2-1.5 g/kg/día, para mantener el equilibrio nitrogenado ligeramente positivo, lo que se asocia con mayor supervivencia.¹²

El tratamiento con corticoesteroides disminuye el proceso inflamatorio, en parte, al inhibir la acción de los factores de transcripción, como la proteína activadora 1 (AP-1) y NF-Kb.¹³ En la hepatitis alcohólica, este efecto se evidencia en la reducción de las concentraciones circulantes de citocinas proinflamatorias IL-8 y el TNF- α , de la molécula de adhesión celular soluble 1 en la sangre venosa hepática y de la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 en las membranas de los hepatocitos. La prescripción de corticoesteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica ha sido motivo de controversia, debido a los resultados divergentes de los estudios individuales y metanálisis. Un reciente metanálisis no estaba a favor de la administración de corticoesteroides, aunque los autores concluyeron que la base de pruebas se ve comprometida por ensayos clínicos heterogéneos con alto riesgo de sesgo. Sin embargo, el mismo metanálisis demostró que los corticoesteroides redujeron significativamente la mortalidad en el subgrupo de ensayos que incluyeron pacientes con una función discriminante de Maddrey de al menos 32 o encefalopatía hepática y que el diseño de estudio tenía un bajo riesgo de sesgo.



Del mismo modo, un nuevo análisis de los datos combinados de tres estudios más recientes en los que los corticoesteroides se administraron durante 28 días indicó que el primer mes la tasa de supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica fue de 85% en comparación con 65% en quienes recibieron placebo ($p=0.001$). El corticoesteroide más común en el tratamiento de la hepatitis alcohólica es la prednisolona a dosis de 40 mg/día durante 28 días. Las indicaciones del tratamiento incluyen una función de Maddrey discriminante de 32 o una puntuación de la escala MELD de más de 21, en ausencia de sepsis, síndrome hepatorenal, infección crónica por hepatitis B y sangrado gastrointestinal. La decisión de dejar la prednisolona debido a la falta de eficacia puede tomarse mediante el cálculo de la puntuación de Lille tras siete días de tratamiento. Un puntaje de Lille superior a 0.45 indica falta de respuesta a los corticoesteroides y se prevé una tasa de supervivencia a seis meses de menos de 25%. Por desgracia, la hepatitis alcohólica no responde al tratamiento con corticoesteroides en aproximadamente 40% de los pacientes. Un ensayo controlado con distribución al azar demostró que la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, con muchos efectos que incluyen la modulación de la transcripción de TNF- α , redujo la mortalidad a corto plazo entre los pacientes con hepatitis alcohólica. En este estudio 101 pacientes con una función discriminante de Maddrey de 32 o más recibieron placebo o 400 mg de pentoxifilina tres veces al día durante 28 días. Ningún paciente recibió corticoesteroides. Doce de los 49 pacientes del grupo de pentoxifilina (24%) y 24 de los 52 pacientes del grupo placebo (46%) fallecieron durante la hospitalización inicial ($p<0.01$). El síndrome hepatorenal fue la causa de muerte en 6 de 12 sujetos (50%) en el grupo de pentoxifilina y en 22 de 24 pacientes (92%) en el grupo placebo. Las concentraciones del TNF- α no fueron significativamente diferentes en los dos grupos durante el curso del estudio, lo

que sugiere que la eficacia de la pentoxifilina en la hepatitis alcohólica puede ser independiente del TNF- α . Los autores especulan que mientras los corticoesteroides influyen en la inflamación hepática, el beneficio del tratamiento con pentoxifilina puede asociarse con la prevención del síndrome hepatorenal.

La hepatitis alcohólica es una enfermedad de alta incidencia y una de las primeras causas de muerte en pacientes jóvenes. El tratamiento estándar contra la hepatitis alcohólica, a pesar de las controversias, sigue siendo el esteroide. Sin embargo, hay pacientes que no responden a estos fármacos y ofrecer una alternativa como la pentoxifilina para aumentar la supervivencia no se ha estudiado aún. El índice de Lille predice si el paciente que recibe tratamiento con esteroides responde al mismo; la pentoxifilina es un fármaco que ha demostrado mejoría con respecto al síndrome hepatorenal. Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no responden a esteroides y que reciben pentoxifilina como tratamiento de rescate, y b) aplicar la escala de Lille a los siete días en pacientes con hepatitis alcohólica que reciben o no pentoxifilina y determinar si es un factor de mortalidad según el nivel de corte.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado que incluyó pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa con índice de Maddrey mayor de 32. Los datos se recabaron de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal de agosto de 2011 a agosto de 2013.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de hepatitis alcohólica determina-

da por parámetros clínicos y de laboratorio: elevación de transaminasas (relación AST/ALT), aumento sérico de bilirrubinas totales, leucocitosis, hipoalbuminemia y coagulopatía, edad de 20-80 años, antecedente de etilismo crónico, índice de Maddrey mayor de 32 (calculado con la siguiente fórmula: $4.6 [TP \text{ paciente en segundos-TP control en segundos}] + \text{bilirrubina sérica en mg/dL}$), sin necesidad de biopsia hepática e inicio de tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg/24 horas. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con insuficiencia renal aguda, hemorragia del tubo digestivo, proceso infeccioso activo, con pruebas serológicas positivas para el virus de la hepatitis B o C, que cursaran con hepatopatías por otras causas (enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria o enfermedades autoinmunitarias) y pacientes con serología positiva para VIH. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con efectos adversos al esteroide, como infecciones, hemorragia digestiva o neoplasias y pacientes con efectos adversos a la pentoxifilina.

Análisis estadístico

Se realizó análisis de la media estadística, desviación estándar, comparación de variables con χ^2 y prueba t de Student de acuerdo con el tipo de variable. Además, se determinó el riesgo relativo con respecto a las variables estudiadas.

Para comparar la supervivencia entre ambos grupos se utilizó la curva de Kaplan-Meier, la significación estadística se estableció con una $p \leq 0.05$. Para el análisis de la diferencia de las curvas se utilizó log-rank y para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula para cálculo de la muestra para ensayos clínicos controlados.

$$N = [Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2 / (p_1 - p_2)^2 \text{ }^{14}$$

Donde:

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 0.84$$

Proporción de pacientes con tratamiento en los que se espera respuesta: 0.38.

Proporción de pacientes sin tratamiento en los que puede haber respuesta: 0.1.

N para cada grupo = 35.28.

Por lo que de manera aleatoria 37 pacientes se asignaron al grupo de pentoxifilina y 37 al grupo de prednisona.

RESULTADOS

Se analizaron 74 pacientes con hepatitis alcohólica severa de acuerdo con los antecedentes, hallazgos clínicos y determinación del índice de Maddrey, que se encontró mayor en el grupo de prednisona (Cuadro 1). Se incluyeron en el estudio 8 mujeres y 66 hombres, con media de edad de 45 años (Cuadro 2). Una vez efectuado el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg cada 24 horas, al día 7 se aplicó el modelo de Lille –cuya puntuación mayor de 0.45 indica no respuesta–, el cual fue mayor en el grupo que recibió pentoxifilina. Se utilizó un valor de corte de 0.60 para mostrar si había relación entre la mortalidad y el índice de Lille, lo que no tuvo significación estadística (Cuadros 3 y 4). En cuanto al desenlace primario (Cuadro 5), se encontró una asociación protectora estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$) de la pentoxifilina contra la muerte (Figura 1), en comparación con la prednisona (Cuadro 6). El riesgo relativo fue

**Cuadro 1.** Descripción estadística del índice de Maddrey distribuida por grupos de tratamiento

Descriptivos	Pentoxifilina	Prednisona
Media	60.82	80.26
Mediana	56.6	77.34
Variancia	194.52	176.14
Mínimo	37.68	33.18
Máximo	89.80	205.7
Intervalo de confianza	56.17-65.47	68.82-91.69

Cuadro 2. Estadística descriptiva de la edad por grupo

Descriptivos	Pentoxifilina	Prednisona
Media	45.89	45.05
Mediana	45	44
Variancia	75.43	121.49
Mínimo	26	27
Máximo	62	83
Intervalo de confianza	43-48.7	41.38-48.73

de 0.35 (con un intervalo de confianza de 95% [IC 95%] de 0.15-0.79), lo que indica de manera significativa que es un factor protector (Cuadro

Cuadro 3. Estadística descriptiva del índice de Lille en ambos grupos

Descriptivos	Pentoxifilina	Prednisona
Media	0.76	0.56
Mediana	0.82	0.50
Variancia	0.03	0.01
Mínimo	0.50	0.43
Máximo	0.98	0.89
Intervalo de confianza	0.69-0.82	0.52-0.61

Cuadro 4. Prueba de χ^2 . Resultados del índice de Lille en relación con la mortalidad

	Valor	gl	Sig. asintótica bilateral	Sig. exacta bilateral	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	0.004	1	0.951		
Corrección por continuidad	.000	1	1.000		
Razón de similitudes	0.004	1	0.951		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0.004	1	0.952	1.000	.575
Núm. de casos válidos			74		

Cuadro 5. Distribución de la supervivencia por grupo de tratamiento

	Muerte	Supervivencia	Total
Tratamiento con pentoxifilina	6	31	37
Tratamiento con prednisona	17	20	37
Total	23	51	74

7). Al comparar con las curvas de Kaplan-Meier la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento se observó mayor supervivencia con la pentoxifilina (Figura 2). Para evaluar la diferencia de las curvas se utilizó log-rank, detectando significación estadística en la diferencia encontrada a favor de la pentoxifilina. Con respecto a las otras variables no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la escala de Lille > 0.6 y la mortalidad ($p \geq 0.05$). El riesgo relativo fue de 1.02 (IC 95% de 0.51-2.01), lo que indica que es factor protector y de riesgo sin significación estadística.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la hepatitis alcohólica severa sigue siendo con esteroides; a pesar de los resultados favorables de la pentoxifilina, no se recomienda actualmente como primera línea de tratamiento, debido a la falta de pruebas de su eficacia en comparación con el medicamento patrón de referencia. De y colaboradores¹⁴ evaluaron en un estudio aleatorizado doble ciego la ventaja de la pentoxifilina más prednisolona en el tratamiento de la hepatitis

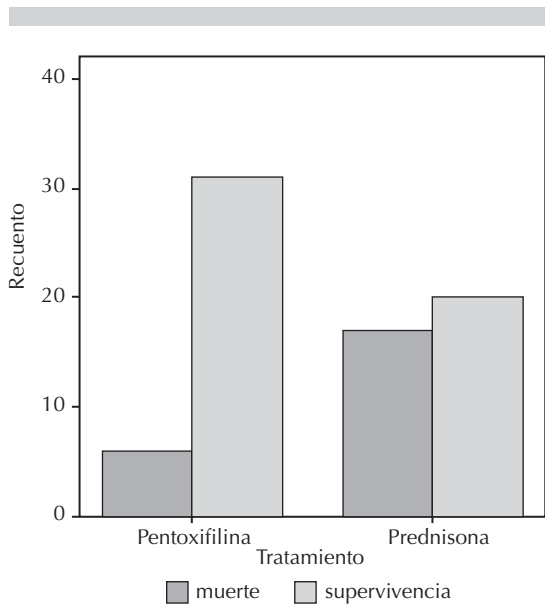


Figura 1. Distribución de la mortalidad por grupo de tratamiento.

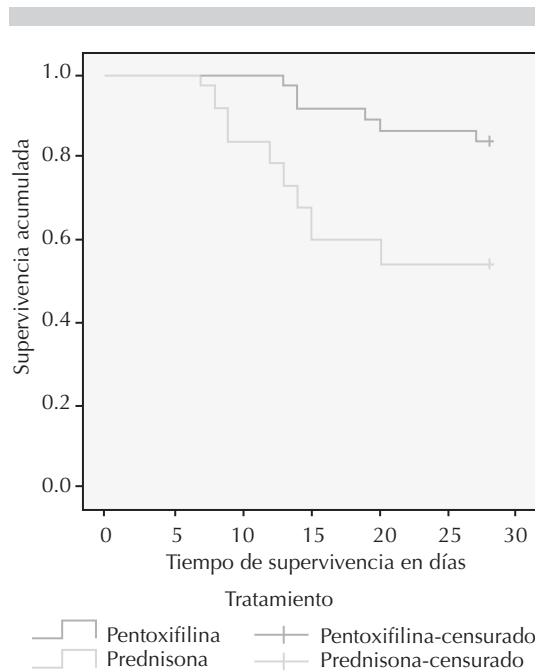


Figura 2. Comparación de las gráficas de supervivencia. La pentoxifilina se asocia con mayor supervivencia que la prednisona.

Cuadro 6. Prueba de χ^2 . Variable muerte o supervivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica bilateral	Sig. exacta bilateral	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	7.633	1	0.006		
Corrección por continuidad	6.309	1	0.012		
Razón de similitudes	7.874	1	0.005		
Estadístico de Fisher				0.011	0.006
Asociación lineal por lineal	7.530	1	0.006		
Núm. de casos válidos			74		

Cuadro 7. Estimación de riesgo. Intervalo de confianza con respecto al riesgo relativo que se interpreta como factor protector contra mortalidad en el grupo de pentoxifilina

	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para el tratamiento	.228	.077	.675
Para la cohorte Muerte/no muerte	.353	.157	.795
Para la cohorte Muerte/no muerte	1.550	1.115	2.154
Núm. de casos válidos	74		



alcohólica severa, observaron reducción de la mortalidad después del tratamiento con pentoxifilina, lo que apoya la hipótesis planteada en este estudio, que demuestra que el tratamiento con pentoxifilina como rescate en pacientes que no responden a esteroides se asoció con mayor supervivencia, a diferencia del estudio de McCullough y O'Connor,¹⁵ quienes no encontraron la suficiente evidencia para considerar a la pentoxifilina primera línea de tratamiento. A pesar de ello, varios expertos franceses consideran que la pentoxifilina es una alternativa razonable a los corticoesteroides en los casos de hepatitis alcohólica grave. Akriviadis y colaboradores¹⁶ demostraron un resultado favorable con respecto a la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa en comparación con placebo, además de disminución del síndrome hepatorenal, con ambos tratamientos como primera línea. El estudio de De y su grupo fue el primero en comparar los resultados en la supervivencia de pentoxifilina contra esteroides, la ventaja radica en la prevención del síndrome hepatorenal. El efecto positivo de la pentoxifilina en la función renal de los pacientes con hepatitis alcohólica en la microcirculación se explica con base en el mecanismo mediante el cual este fármaco actúa sobre el factor de necrosis tumoral.¹⁷ Este efecto protector, en términos hemodinámicos, mejora la supervivencia de los pacientes. Si bien este estudio evidenció que la pentoxifilina como tratamiento alternativo redujo significativamente la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica que no responden a esteroides (su falta de respuesta se evaluó previamente con el índice de Lille >0.45) con una probabilidad estadística muy importante, también se asoció como factor protector contra mortalidad con riesgo relativo menor a 1, lo que no se había descrito en la bibliografía. Este estudio corrobora que el género más afectado por esta enfermedad sigue siendo el masculino, como ya se ha comentado en estudios previos. El modelo de Lille con índice de corte mayor a 0.6 no fue estadísticamente signi-

ficativo con respecto a la mortalidad, este índice determina la mortalidad a seis meses,¹⁸ en este estudio no se encontró significación estadística para cortes mayores de 0.45 con respecto a la mortalidad a los 7 y 28 días de tratamiento. En este estudio no se evaluó el síndrome hepatorenal, debido a que no era un objetivo y a que los pacientes tenían comorbilidades que permitían descartar este síndrome de acuerdo con los criterios diagnósticos.¹⁹

CONCLUSIONES

La pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes con hepatitis alcohólica severa (índice de Maddrey >32) que no responden al tratamiento con esteroides, determinado con el índice de Lille mayor de 0.45 al día 7 de tratamiento, mejora la supervivencia y actúa como factor protector contra la muerte en estos pacientes evaluados al día 28. Por tanto, se considera que los resultados de este estudio conllevan a la toma de decisiones como retirar el esteroide y optar por esta alternativa farmacológica, ventaja que puede repercutir en el tiempo de hospitalización y costos económicos porque el tratamiento puede darse por vía oral. Este estudio ofrece pautas para nuevos ensayos utilizando diversos fármacos –como N-acetil cisteína o vitamina E– como tratamiento coadyuvante o de rescate en pacientes que no responden a esteroides, mismos que, según la bibliografía actual, pueden ser prometedores.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. Mortalidad 2008. Principales causas de mortalidad general. Ciudad de México: SSA 2008:69.
2. Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. *Br Med J* 1961;2:1113-1119.
3. Higuera-de la Tijera, y col. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72:215-221.
4. Rodríguez A. Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéu-

- ticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAMe) vs SAMe más metilprednisolona. *Med Int Mex* 2004;20:18-23.
5. Lucey M, et al. *N Engl J Med* 2009;360:2758-2769.
 6. Cho CHP, Hong JK. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and child turcotte pugh scores over time for his prediction of complications of liver cirrhosis. *Liver international* 2009;1:221-226.
 7. Sass D, Obaid S. Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006;10:219-237.
 8. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72:215-221.
 9. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;1639:4905-4912.
 10. Babineaux M. General aspects of the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:125-129.
 11. Forrest EH, Evans CJ. The acute alcoholic hepatitis scoring system (Glasgow) improves the prediction of short and medium-term mortality. *Hepatology* 2003;38:264-265.
 12. Alessandria C, Odogan O. MEDL score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282.
 13. Mendenhall CL, Anderson S. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Veterans administration cooperative study group on alcoholic hepatitis. Am J Med* 1984;76:211-222.
 14. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-1619.
 15. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036.
 16. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
 17. Mc Clain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, et al. Cytokines in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1999;19:205-219.
 18. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.
 19. Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1279-1284.



Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*)

RESUMEN

Antecedentes: existe poca información del cumplimiento de las metas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SSC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*) y su efecto en la evolución de los pacientes en hospitales mexicanos.

Objetivo: determinar la manera en la que el incumplimiento del paquete de medidas a las 6 primeras horas afecta la mortalidad hospitalaria en pacientes con choque séptico.

Material y método: estudio retrospectivo, observacional que incluyó los expedientes de 77 pacientes con diagnóstico de choque séptico de las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México. La medición incluyó el cumplimiento del paquete de medidas a las 6 primeras horas y la conservación de la estabilidad entre las horas 7 y 24. Se aplicó análisis del índice de probabilidad (OR) para relacionarlo con la mortalidad tras el incumplimiento o la no conservación de la estabilidad.

Resultados: el promedio de edad fue de 52.8 años, con 50.7% de mujeres. La mortalidad general fue de 32.4%. Las principales causas de infección fueron la abdominal (57.1%) y la torácica (20.7%). El porcentaje de incumplimiento a las 6 horas fue de 40.3%, con mortalidad de 61.2% y un OR sobre la mortalidad de 10.5 (IC 95%: 3.43-32.4; $p < 0.05$). La inestabilidad entre las horas 7 y 24 alcanzó 48.1%, mortalidad de 45.9% y OR de 3.4 (IC 95%: 1.23-9.32; $p = 0.015$).

Conclusiones: el no cumplimiento del paquete de medidas a las 6 horas del tratamiento de la sepsis se asoció con incremento de la mortalidad de 10.5 veces. Incrementar el cumplimiento de estas metas y conservar la estabilidad clínica del paciente entre las horas 7 y 24 de iniciado el tratamiento mejoran la supervivencia en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Palabras clave: choque séptico, guías de tratamiento de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, mortalidad.

Jesús Duarte M,¹ Julio Verduzco P,² J Miguel Jiménez A,⁶ Víctor Lee-Eng C,³ Socorro Romero F,⁷ Rogelio F Espinosa L,⁸ Mari Carmen Jiménez A,⁹ Graciela Sánchez R,⁴ Jesús Calvo C⁵

¹ Jefe de la División de Medicina Interna.

² Médico Internista, adscrito al servicio de Urgencias.

³ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios.

⁴ Jefe de Enfermeras de la Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

⁵ Médico Internista.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, México.

⁶ Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, UAT, Reynosa, Tamaulipas, México.

⁷ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

⁸ Director Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX, México, DF.

⁹ Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Interna, Hospital Juárez, México, DF.

Recibido: 16 de agosto 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dr. Jesús Duarte Mote

Hospital General Dr. Nicolás San Juan

Priv. Dr. Nicolás San Juan S/N, Vialidad Alfredo del Mazo y López Portillo

50600 Toluca, Estado de México

hgnsjduarte@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Duarte MJ, Verduzco PJ, Jiménez AJM, Lee-Eng CV y col. Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). Med Int Méx 2014;30:43-50.



Impact of Non-Compliance with Goals Therapeutic in According to the Surviving Sepsis Campaign on Septic Shock Mortality

ABSTRACT

Background: There is a very few information about the compliance with *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* care bundles and their impact on patients outcome.

Objective: To determine the rate of compliance with 6-hour care bundle and the impact of the compliance on hospital mortality in patients with septic shock.

Material and method: A retrospective and observational study was performed on 77 patients' clinical records with septic shock in critical care units at General Hospital Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de Mexico. We compared the rate of compliance with 6-hour *SSC* bundle care and the stability conservation between 7 to 24 hours with the hospital mortality between the compliant and the non-compliant groups. We applied odds ratio (OR) estimation to analyze the mortality on non-compliant groups.

Results: The general mortality was 32.4%. Abdominal was the most common source of infection (57.1%) followed by the chest (20.7%). The non-compliant group was 40.3%, and their mortality was 61.2%, with an OR calculated on 10.5 (95% CI 3.43-32.4; $p < 0.05$). The stability between the 7 to 24 hours was not achieved in 48.1%, with a mortality of 45.9% and we found an OR calculated on 3.4 (95% CI 1.23-9.32; $p = 0.015$). An individual analysis showed that when urine output item was not achieved at 6 hours, we estimated an OR on 9.9 (95% CI 1.05-99.66; $p = 0.023$).

Conclusion: Non-compliance with the 6-hours sepsis bundle was associated with a mortality rise and 10.5 more risk to die. The improvement of this sepsis care bundle, and the stability conservation between the 7th to 24th hours can improve survival rates in patients with severe sepsis and septic shock.

Key words: septic shock, Surviving Sepsis Campaign (*SSC*) care bundles, mortality.

Jesús Duarte M,¹ Julio Verduzco P,² J Miguel Jiménez A,⁶ Víctor Lee-Eng C,³ Socorro Romero F,⁷ Rogelio F Espinosa L,⁸ Mari Carmen Jiménez A,⁹ Graciela Sánchez R,⁴ Jesús Calvo C⁵

¹ Chief of the Department of Internal Medicine.

² Internist adscribed to the Emergency Room.

³ Chief of the Intermediate Care Unit.

⁴ Chief of Nurses of the Pediatric Burned Unit.

⁵ Internist.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, México.

⁶ Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, UAT, Reynosa, Tamaulipas, México.

⁷ PhD in Clinical Research, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

⁸ Medical Director of the Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX, México, DF.

⁹ Resident of 3rd year of Internal Medicine, Hospital Juárez, México, DF.

Received: August 16, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dr. Jesús Duarte Mote
Hospital General Dr. Nicolás San Juan
Priv. Dr. Nicolás San Juan S/N, Vialidad Alfredo del Mazo y López Portillo
50600 Toluca, Estado de México
hgnsjduarte@yahoo.com.mx

This article must be quoted:

Duarte MJ, Verduzco PJ, Jiménez AJM, Lee-Eng CV et al. Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). Med Int Méx 2014;30:43-50.



La sepsis severa representa alrededor de 20% de todos los ingresos a las unidades de cuidados intensivos de hospitales de Estados Unidos y es la principal causa de muerte no cardíaca en estas unidades.^{1,2} En un intento de disminuir el índice de mortalidad por sepsis, en 2002 la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*) desarrolló las guías de tratamiento de la sepsis severa y choque séptico.³ En 2008, se revisaron y actualizaron estas guías de tratamiento. Estas recomendaciones se basan en dos fases de abordaje, las metas de resucitación y las metas de tratamiento de la sepsis, que deben ser completadas en 6 y 24 horas, respectivamente, desde la aparición de la sepsis.³

Muchos estudios realizados en países industrializados han demostrado que la correcta implementación de las guías de manejo de la SSC se asocia con una disminución significativa de la mortalidad.⁴⁻⁷ Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas estipuladas por la SSC en la mortalidad.

En un estudio reciente realizado en 135 unidades de cuidados intensivos de 24 estados de la República Mexicana, se reportó que 27.3% de los ingresos se deben a sepsis, con mortalidad de 30.4%.⁸ En este estudio se encontró que sólo 50% de estas unidades de cuidados intensivos apegaban su tratamiento a las guías terapéuticas de la SSC. Además, se encontró que sólo 60% de las unidades de cuidados intensivos de instituciones privadas y 40% de las unidades de instituciones públicas tienen el conocimiento de las guías terapéuticas de la SSC.⁸

A pesar de la alta mortalidad de los pacientes con sepsis registrados en México, existe poca información del grado de cumplimiento de las metas terapéuticas de la SSC y el efecto en la mortalidad. El objetivo de este estudio es determinar el

efecto en la mortalidad del incumplimiento de las metas establecidas en la guía terapéutica de la SSC en las primeras 6 horas y su mantenimiento entre las horas 7 y 24 de iniciado el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional del registro hospitalario de 144 pacientes adultos (mayores de 16 años), con diagnóstico de choque séptico y con tratamiento con aminas vasoactivas al ingreso a las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, de agosto de 2008 a julio de 2010. Del análisis se eliminaron los pacientes que antes de su ingreso a las unidades de cuidados críticos tuvieran evidencia de insuficiencia renal crónica, así como los registros hospitalarios con información incompleta para los fines del estudio.

Los datos analizados de los pacientes fueron: edad, sexo, probable origen del estado séptico (quirúrgico o no quirúrgico). Se registró el cumplimiento del paquete de medidas terapéuticas según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*), que incluye la presión venosa central (8-12 cm H₂O), la presión arterial media (≥ 65 mmHg), el gasto urinario (≥ 0.5 mL/kg/h), la saturación de sangre venosa central ($\geq 70\%$), el hematócrito ($\geq 30\%$), la glucemia (80 a 150 mg/dL), el inicio temprano de tratamiento antibiótico (en las primeras 6 horas de ingresado el paciente a las unidades de cuidados críticos) y la administración de enoxaparina (inicio de enoxaparina al ingreso a las unidades de cuidados críticos). Todas las variables en conjunto se dicotomizaron para su análisis; se consideraron cumplidas si todas se alcanzaban o incumplidas si una o más no se lograba en un periodo de 1-6 h desde el ingreso del paciente y en un segundo periodo comprendido de 7 a 24 horas después del ingreso si se mantenían las metas

hemodinámicas (presión venosa central, presión arterial media, saturación de sangre venosa central, hematócrito y uremis) y la cifra de glucosa. En ambos periodos se analizó la relación entre el grado de cumplimiento de estas metas terapéuticas y la mortalidad de los pacientes. Finalmente, se analizó el efecto en la mortalidad del cumplimiento de cada una de las metas en los dos periodos mencionados.

Se usó estadística descriptiva, cálculo de OR e intervalos de confianza para las variables nominales dicotómicas. Se usó el programa SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se analizó el registro hospitalario de 77 pacientes ingresados a las unidades de cuidados críticos que cumplieron con los criterios de selección. El promedio de edad fue de 52.8 años, límites de 17 y 80 años, 38 (49.3%) eran hombres. El origen de la sepsis se consideró quirúrgico en 63.7% (n=49) y no quirúrgico en 36.3% (n=28). El origen de la sepsis fue abdominal en 57.1% (n=44), torácico en 20.7% (n=16), renal y de las vías urinarias en 12.9% (n=10) y otro en 9% (n=7). Cuadro 1

Cumplimiento en el periodo de 1-6 horas del ingreso

En este periodo, en 59.7% (n=46) se cumplieron las metas terapéuticas y en 40.3% (n=31) no se cumplieron. La mortalidad ocurrió en 61.2% en el grupo no cumplidor y en 13% en el cumplidor; la mortalidad fue 4.6 veces mayor en el primer grupo, con un OR de 10.5 (IC 95 3.43-32.41), p=0.000009. La meta terapéutica menos lograda fue alcanzar una presión arterial media adecuada.

En cuanto al análisis de los grupos quirúrgicos y no quirúrgicos el riesgo de mortalidad fue

Cuadro 1. Hallazgos demográficos y clínicos de los 77 pacientes incluidos en el estudio

Edad: promedio (límites)	53 años (17-80)
Género	Masculino 38 (49.3%) Femenino 39 (50.7%)
Sitio de infección:	Abdominal (57.1%) Tórax (20.7%) Vías urinarias (12.9%) Otros (9%)
Tipo de tratamiento	No quirúrgico 28 Quirúrgico 49
Promedio de días de estancia en la unidad de terapia intensiva	11.2
Mortalidad	32.4%

similar. En el grupo de pacientes quirúrgicos el OR fue de 12.3 (IC 95 2.97-51.8), p=0.0001 y en el grupo no quirúrgico fue de 13.7 (IC 95 1.40-133.8) p=0.009.

Al analizar las diferentes variables, encontramos que las metas menos logradas en orden decreciente en el primer periodo (1 a 6 horas del ingreso) fueron: mantener una adecuada presión arterial media en sólo 48.3%, la saturación de sangre venosa central en 35.4% y el gasto urinario en 32.2% de los pacientes. De éstas el gasto urinario tuvo mayor relación con la mortalidad: OR 9.9 (1.05-99.6), p=0.02, seguido de la saturación de sangre venosa central, OR 6.41 (0.67-60.84), p=0.07, finalmente la presión arterial media tuvo un OR de 5.14 (1.03-25.6), p=0.03. Cuadro 2

Cumplimiento en el periodo de 7-24 horas del ingreso

En este periodo, las metas hemodinámicas se mantuvieron sólo en 51.9% de los pacientes, la mortalidad en el grupo cumplidor fue de 20%, en contraste con el grupo no cumplidor que fue de 45.9%, una mortalidad 2.2 veces superior, con OR de 3.4 (1.23-9.32), p=0.015.



Asimismo, con respecto al mantenimiento de las metas en el segundo periodo (6-24 horas del ingreso), la saturación venosa central de oxígeno no se conservó en 67.5%, la glucemia no se conservó en 35.1% y el gasto urinario no se mantuvo en 29.7%. De nuevo, el factor con mayor relación con la mortalidad fue el gasto urinario con un OR de 27.1 (2.9-252), $p=0.0003$, la saturación venosa central de oxígeno tuvo un OR de 7.5 (1.34-41.7), $p=0.013$, para la glucemia el resultado no fue significativo. Cuadro 3

La mortalidad en el grupo no cumplidor en las primeras 6 horas de tratamiento tuvo un OR de 10.5 (IC 95 3.4-32.4), $p=0.00009$; en el periodo de 7 a 24 horas el OR fue de 3.74 (IC 95 1.24-9.32), $p=0.015$. Figura 1

DISCUSIÓN

El porcentaje de cumplimiento de las metas terapéuticas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis

(SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*) en las 6 primeras horas del ingreso del paciente a la unidad de cuidados críticos fue de sólo 59.7%. Esta cifra, sin embargo, es más alta que la reportada para el cumplimiento de otras guías terapéuticas, como las metas alcanzadas en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST, donde el cumplimiento es de sólo 44%, o el 26% de cumplimiento de las guías de tratamiento de la enfermedad vascular cerebral isquémica.⁹ Si bien el porcentaje de cumplimiento de las metas de la SCC no es tan bajo, debería ser mayor, esto explica, en parte, la mortalidad tan alta reportada por choque séptico.

Desde las publicaciones de Rivers,^{10,11} donde por primera vez se implementó el tratamiento del choque séptico basado en metas terapéuticas, se ha demostrado disminución de la mortalidad cuando se logran estas metas; sin embargo, pese a la extensa difusión de este esquema

Cuadro 2. Metas de tratamiento no cumplidas a las 6 horas de iniciado el tratamiento asociadas con incremento de la mortalidad

Variable	OR	Intervalo de confianza 95% (p)	No cumplidas (%)	Mortalidad (%)
Presión venosa central	1.38	0.27-7.03 (p= 0.69)	29	66.6
Tensión arterial media	5.14	1.03-25.60 (p=0.038)	48.3	80
Gasto urinario	9.90	1.05-92.66 (p=0.023)	32.2	90
Saturación venosa central de oxígeno	6.41	0.67-60.84 (p=0.07)	35.4	63.6
Hematócrito	-	-	12.9	100
Glucemia	2.70	0.55-13.19 (p=0.21)	(38.7)	75

Cuadro 3. Metas de tratamiento no cumplidas en el periodo de 7-24 horas del ingreso y su relación con la mortalidad

Variable	OR	Intervalo de confianza al 95% (p)	No cumplimiento (%)	Mortalidad (%)
Presión venosa central	4.90	0.83-28.7 (p=0.062)	21.6	75
Tensión arterial media	3.96	0.83-18.91 (p=0.07)	27	70
Gasto urinario	27.14	2.9-252.6 (p=0.0003)	19.7	90.9
Saturación venosa central de oxígeno	7.50	1.3-41.7 (p=0.013)	67.5	60
Hematócrito	1.92	0.28-13.16 (p=0.49)	13.5	60
Glucemia	0.62	0.15-2.47 (p=0.5)	35.1	38.4

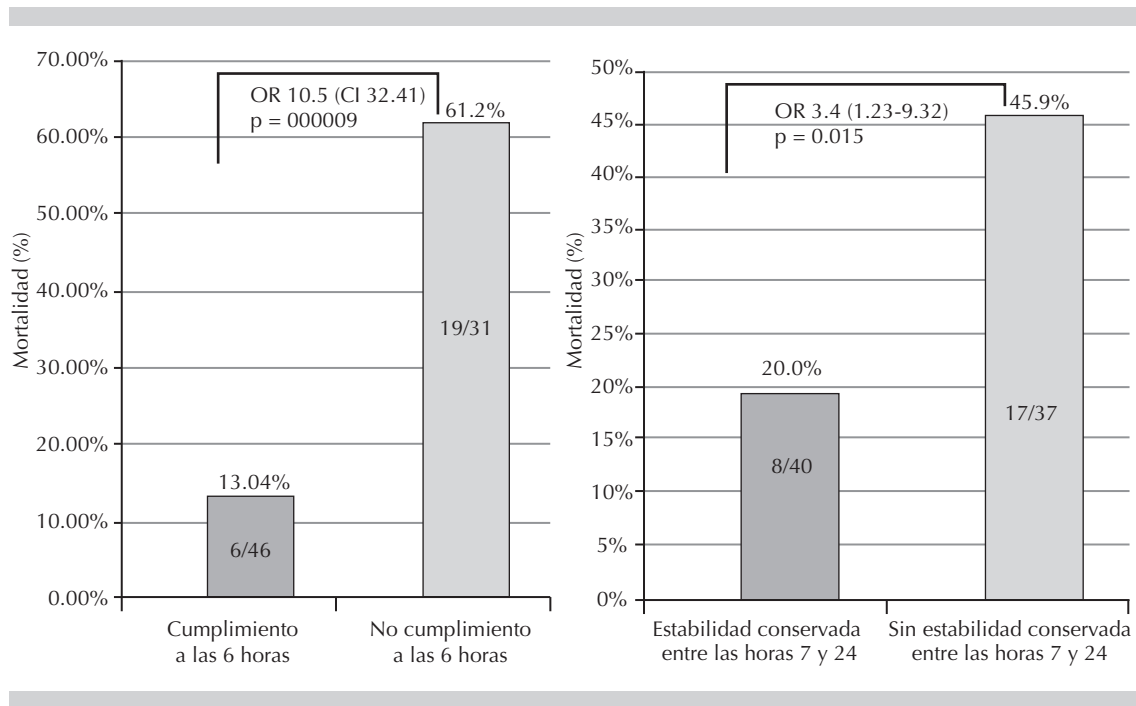


Figura 1. Comparación de la mortalidad entre grupos a las 6 horas y en el lapso de 7 a 24 horas de iniciado el tratamiento.

terapéutico, su conocimiento, según el estudio de Carrillo Esper,¹² es de sólo 60% en hospitales privados y de 40% en los públicos, pero el apego terapéutico de estas metas sólo se logra en 50%.

Asimismo, Gao y colaboradores,¹³ en 2005, reportaron una mortalidad de 36%, similar a la que encontramos en este estudio (32%); sin embargo, su estudio fue prospectivo, además, investigó las concentraciones de lactato, en este estudio esto no fue posible debido a los problemas técnicos de nuestro laboratorio; sin embargo, de forma indirecta (aunque tardía) la uremis refleja el estado perfusorio sistémico del paciente, lo que explica la importancia con respecto a la mortalidad de no alcanzar o mantener esta meta.

La falta de cumplimiento de las metas terapéuticas de la SSC en las primeras 6 horas de ingresado el paciente a una unidad de cuidados

intensivos incrementa la mortalidad de forma alarmante.¹⁴ Esto puede deberse a la gravedad misma del proceso. Este estudio encontró un incremento de la mortalidad de 10 veces, y aunque no se clasificó la gravedad del paciente por falta de información en los registros hospitalarios, por las políticas de las unidades de cuidados intensivos de este hospital basadas en la gravedad y recuperabilidad de los pacientes aptos para ingresar a las unidades, es posible suponer un estado clínico similar de la población analizada.

La mortalidad debida a todos los estados de choque, incluido el de origen séptico, se relaciona directamente con la incapacidad terapéutica de mantener índices de perfusión y oxigenación sistémicos adecuados.¹⁵ Las metas terapéuticas de la SSC se basan en este principio. La incapacidad de mantener la uremis en este estudio se relacionó de manera más importante con la



mortalidad, la saturación venosa de oxígeno no fue tan constante en este aspecto. Esto es importante, pues la medición de la uresis es un proceso relativamente inocuo que se hace de manera constante y al lado de la cama del paciente, incluso, es un parámetro objetivo que permite cambios terapéuticos dinámicos, además de su bajo costo.

Para las unidades de cuidados críticos de hospitales como el nuestro, donde no se cuenta con toda la tecnológica necesaria, la uresis y su mantenimiento en cifras que cumplan los criterios terapéuticos es una excelente opción de vigilancia.

La mortalidad no fue tan importante en el segundo periodo de evaluación (6-24 horas) que resultó 4.7 veces mayor en el grupo no cumplidor de las metas terapéuticas, lo que denota la importancia del tiempo en el tratamiento del choque séptico, las primeras horas son fundamentales. En este periodo la uresis se relacionó aún más con la mortalidad, lo que confirma su importancia en el tratamiento y vigilancia de los pacientes con choque séptico.

Se infiere que a medida que los pacientes pasen más horas con hipoperfusión tisular, se alterarán funciones vitales en el endotelio vascular y, en consecuencia, se alterarán funciones orgánicas vitales en grado variable.¹⁶ De esta manera, se concluye que resulta indispensable alcanzar la estabilidad lo más pronto posible, las 6 primeras horas son el tiempo ideal para reducir la mortalidad.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la uresis, como dato de perfusión sistémica, es adecuada para la vigilancia de los pacientes. Se concluye que cuando en un paciente no es posible lograr la meta terapéutica indicada por la Campaña So-

brevivir a la Sepsis (SCC por sus siglas en inglés de *Surviving Sepsis Campaign*), la mortalidad se incrementa de manera importante. El bajo costo y las complicaciones relativamente menores que conlleva la vigilancia de la uresis la hacen muy atractiva desde el punto de vista de vigilancia terapéutica del paciente con choque séptico. Además, sugiere indirectamente que el estado hemodinámico del paciente se encuentra relativamente compensado, es indudable que la tecnología actual para la vigilancia invasiva ha demostrado superioridad en objetividad y en la interpretación del estado clínico del paciente con choque séptico en relación con los parámetros meramente clínicos; sin embargo, uno de los problemas más importantes, sobre todo en países en vías de desarrollo, es precisamente la falta de tecnología de punta en muchos hospitales, por lo que el conocimiento y divulgación de las metas terapéuticas del choque séptico según la SCC son fundamentales y conseguir y mantener estos parámetros terapéuticos disminuirán la mortalidad actual del choque séptico. Hacemos hincapié en lo primordial del gasto urinario como marcador indirecto de perfusión sistémica como una manera barata y relativamente inocua de vigilar las acciones terapéuticas realizadas en pacientes con choque séptico.

El que este estudio sea observacional tiene limitantes naturales. Así, no es posible determinar de manera clara los motivos por los que fue imposible lograr algunas metas deseadas (o mantener la estabilidad alcanzada) en algunos pacientes de la muestra. Por tanto, no es posible incidir directamente en estos motivos para intentar modificarlos. Sin embargo, conocer claramente la importancia que tiene en la mortalidad cada una de las metas ayudará a aplicar todas las medidas posibles para cumplirlas a fin de abatir la mortalidad. Éste es el caso de la meta concerniente al gasto urinario, cuyo incumplimiento modifica notoriamente la posibilidad de muerte de un paciente.

REFERENCIAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
2. Members of American Collage of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for de use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
3. Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprug CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
6. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-2338.
7. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova J, Carrillo-Córdova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
8. Cabrera-Rayó A, Laguna-Hernández G, López-Huerta G, Villagómez-Ortiz A y col. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex* 2008;24:38-42.
9. Vikman S, Airaksinen KE, Tierala I, Peuhkurinen K, et al. Improved adherence to practice guidelines yields better outcome in high-risk patients with acute coronary syndrome without ST elevation: findings from nationwide FINACS studies. *J Intern Med* 2008;256:316-323
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
11. Rivers EP, Coba V, Visbal A, Whitmill M, Amponsah D. Management of sepsis: early resuscitation. *Clin Chest Med* 2008;29:689-704.
12. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova J, Carrillo-Córdova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
13. Gao F, Melody T, Daniels D, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:764-770.
14. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:337-352.
15. Cerik H, Sacha Z. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21-S27.
16. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1066-1071.



Edema. Enfoque clínico

RESUMEN

El edema es el aumento de líquido en el intersticio. Tiene diversas causas, algunas originan trasudado causando edema generalizado por disminución de la presión oncótica (por ejemplo, síndrome nefrótico, cirrosis hepática) o aumento de la presión hidrostática (insuficiencia cardíaca) o favoreciendo aldosteronismo secundario que causa la retención de sodio y agua. Otras causas del edema originan exudado por aumento en la permeabilidad del vaso sanguíneo a las proteínas (infección) u obstrucción en el sistema linfático (neoplasias) expresando edema localizado en la región afectada. Existen otras causas relacionadas con fármacos (calcioantagonistas), con trastornos de la distribución de la grasa subcutánea (lipedema), endocrinas (hipotiroidismo) y en algunos casos se desconoce el origen. El tratamiento depende del origen del edema.

Palabras clave: edema, causas, trasudado, exudado, oncótica, hidrostática.

Edema. Clinical Approach

ABSTRACT

Edema is an excess of interstitial fluids. Different causes of edema include transudates due to decreased oncotic capillary pressure (e.g. nephrotic syndrome, liver cirrhosis) or increased hydrostatic capillary pressure (e.g. congestive heart failure). These may be associated with a secondary hyperaldosteronism with the subsequent retention of water and sodium. Edema secondary to exudates is due to increased in the blood vessel permeability to the blood proteins (e.g. during infection), or secondary to lymphatic tissue obstruction (e.g. neoplasias) causing localized edema in the involved body part. Edema can be related to drugs (e.g. calcium antagonists), endocrinopathies (e.g. hypothyroidism), accumulation of the fat deposits in the subcutaneous tissue (e.g. lipedema), or may be idiopathic. Treatment of edema depends on the underlying etiology.

Key words: edema, causes, transudate, exudate, oncotic pressure, hydrostatic pressure.

Baldomero Flores-Villegas,¹ Ivan Flores-Lazcano,² María de Lourdes Lazcano-Mendoza³

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Urgencias Adultos.

Hospital General de Cuernavaca Dr. José G Parres, Cuernavaca, Morelos.

³ Unidad de Medicina Familiar núm. 1, IMSS, Cuernavaca, Morelos.

Recibido: 16 de mayo 2013

Aceptado: agosto 2013

Correspondencia

Dr. Baldomero Flores Villegas

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Cuernavaca Dr. José G Parres

Avenida Domingo Diez N/A

62270 Cuernavaca, Morelos

fovb@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Flores-Villegas B, Flores-Lazcano I, Lazcano-Mendoza ML. Edema. Enfoque clínico. Med Int Méx 2014;30:51-55.

El edema es el aumento de volumen del líquido en el intersticio que se manifiesta clínicamente por un hoyuelo al presionar la piel.

En una persona de tamaño promedio el exceso de líquidos aproximado requerido para que el edema se haga aparente es de 2.3 a 4.5 kg o cuando el líquido intersticial representa más de 10% del peso corporal.

La filtración capilar mayor de lo normal es la causa más común de edema extracelular.

En el síndrome nefrótico, la insuficiencia hepática, la desnutrición, el síndrome de malabsorción y la enteropatía perdedora de proteínas, el edema es generalizado, bilateral, blando y simétrico (Figura 1), el común denominador es la hipoalbuminemia, que condiciona la disminución de la presión oncótica y salida de líquido intravascular al intersticio, lo que disminuye el volumen sanguíneo circulante efectivo, estimulando al sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como a la arginina vasopresina, causando retención de agua y sodio. Figura 2

Características a investigar en el edema:

- Inicio: agudo o crónico.
- Localización: cara, manos, tobillos, piernas, genitales, abdomen, aumento de líquidos en las cavidades (pleural, ascitis).
- Horario: matutino, vespertino, nocturno o sin relación con el horario.
- Consistencia: blando o duro.
- Color: blanco, rojo o pigmentado.
- Sensibilidad: indoloro o sensación de pesantéz (doloroso).
- Temperatura: frío o caliente.
- Factores que lo aumentan o disminuyen.
- Síntomas o signos que lo acompañan o asocian.

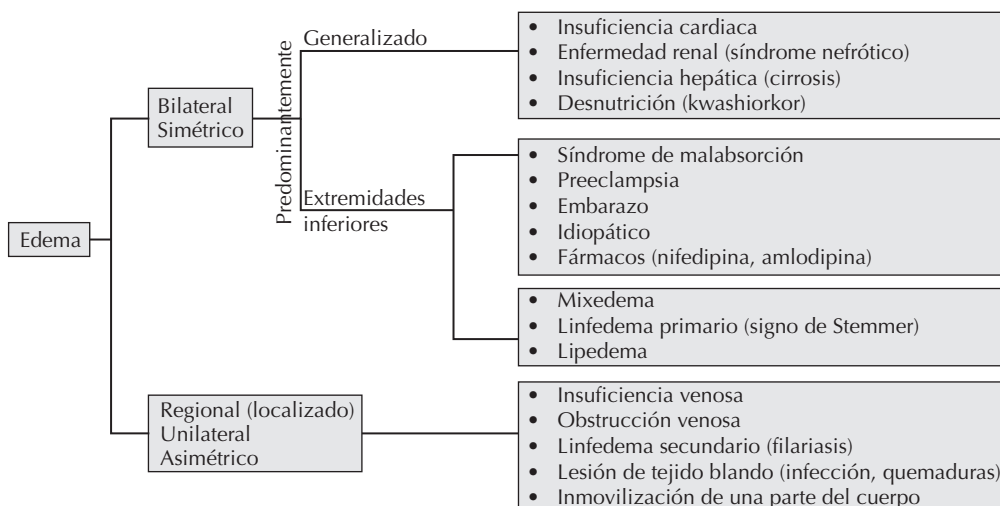


Figura 1. Clasificación del edema por su topografía y origen.

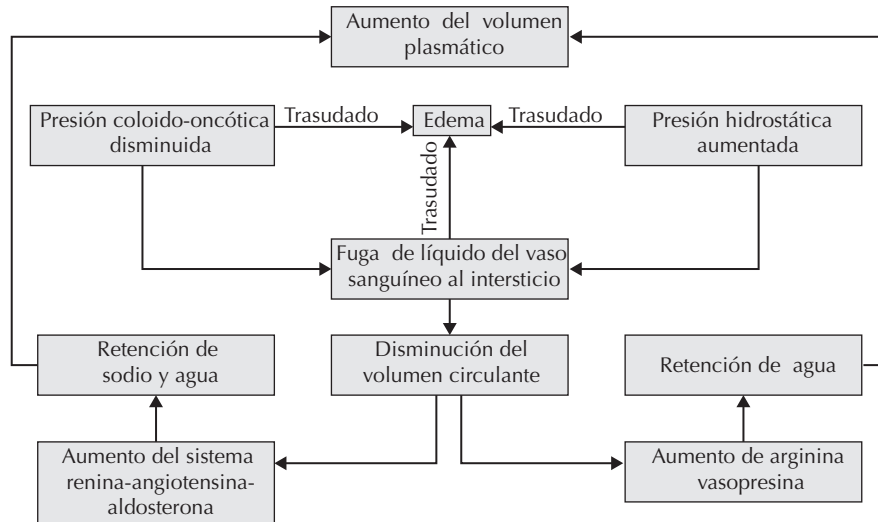


Figura 2. Fisiopatología del edema generalizado, bilateral y simétrico.

Características del edema de acuerdo con su causa

Insuficiencia cardíaca: el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado en los miembros pélvicos, de predominio vespertino, al principio es blando, a medida que se hace crónico se vuelve duro, pigmentado, doloroso, aumenta al estar de pie y disminuye al acostarse por redistribución del líquido, puede acompañarse de otros datos, como disnea, plétora yugular, hepatomegalia y reflujo hepatojugular.

Enfermedad renal (síndrome nefrótico): el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado inicialmente en los párpados, la cara, los genitales y las extremidades pélvicas, la consistencia es blanda, de color blanco o normal, indoloro, aumenta al estar sentado o de pie por cualquier periodo o al ingerir agua y sodio, disminuye en posición de decúbito dorsal por redistribución del líquido, así como con la restricción de agua y sodio. Puede acompañarse de aumento de peso, fatiga, ascitis, derrame pleural, hipoalbuminemia

<2.5 g/dL y proteinuria \geq 3.5 g/1.73 m² durante 24 horas.

Insuficiencia hepática (cirrosis): el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado (ascitis) y después se afectan los miembros pélvicos, es de consistencia blanda, color blanco o normal, indoloro, disminuye en posición de decúbito lateral izquierdo, con elevación de los miembros pélvicos a 30 grados, puede haber ictericia, telangiectasias, ginecomastia, aumento de volumen abdominal, red venosa colateral, esplenomegalia, vello púbico ginecoide y hemorroides.

Desnutrición: el edema es gradual, progresivo, se localiza en los miembros pélvicos, sin relación con el horario, es blando, blanco, indoloro, aumenta con la posición de pie, disminuye en posición de decúbito dorsal por redistribución del líquido, el paciente está pálido, con cabello quebradizo, lengua lisa, la masa muscular está disminuida, hay aumento de volumen abdominal y la albúmina plasmática es <2.0 g/dL.

Síndrome de malabsorción: el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado en los miembros pélvicos, sin relación con el horario, blando, blanco, indoloro, aumenta en posición de pie, disminuye en decúbito dorsal por redistribución del líquido, generalmente hay anemia, calambres, parestesias, lentería y esteatorrea.

Embarazo: el edema es de inicio gradual, progresivo, leve, localizado en los tobillos, los pies, de predominio vespertino, blando, blanco, indoloro, aumenta al estar de pie y en embarazos múltiples, disminuye en posición de decúbito lateral izquierdo y al elevar los miembros pélvicos a 30°, es más frecuente en el segundo trimestre, permanece incluso 10 días después del parto.

Preeclampsia: el edema es de inicio súbito después de la semana 20 de embarazo (>900 g/semana), se localiza en la cara, las manos y los miembros pélvicos, es blando, blanco, indoloro, aumenta con la posición de pie, disminuye—pero no desaparece— en decúbito lateral izquierdo, con los miembros pélvicos elevados a 30°, puede haber cefalea, dolor en el epigastrio, trastornos visuales e hipertensión.

Idiopático: el edema se inicia por episodios o periodos, se localiza en la cara, las manos y las piernas, es de predominio diurno, duro, de color normal, ocasionalmente doloroso (molesto), aumenta con el ortostatismo prolongado y el clima caluroso, disminuye con dieta hiposódica, medias elásticas, ejercicio regular (natación), afecta exclusivamente a las mujeres premenopáusicas, se acompaña de distensión abdominal, trastorno psicológico y emocional, generalmente existe abuso de diurético o laxantes.

Fármacos: el edema inicia gradualmente, es progresivo, localizado en las piernas, los tobillos, sin relación con el horario, de consistencia dura, color normal, indoloro, aumenta o se desencadena

con amlodipina, nifedipina, tiazolidinedionas, antiinflamatorios no esteroides y esteroides y disminuye al suspender el fármaco; se observa en pacientes hipertensos o con enfermedades reumatológicas.

Mixedema: el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado en la cara, los párpados, el dorso de las manos (hipotiroidismo) y pretibial (hipertiroidismo), la consistencia es elástica, es blanco o pálido (hipotiroidismo), o amarillo marfil, el pretibial es pigmentado (hipertiroidismo), indoloro (hipotiroidismo) y puede ser pruriginoso o doloroso (hipertiroidismo), aumenta al faltar o excederse las hormonas tiroideas, disminuye en caso de tratamiento con corticoesteroide tópico, intralesional o con cirugía.

Linfedema primario: el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado en las piernas, el dorso de los pies, se observa el signo de Stemmer (incapacidad para plegar la piel del dorso de los dedos de la extremidad afectada), de predominio vespertino, duro, de color normal, con piel hiperqueratósica, papilomatosa (piel de naranja), indoloro, produce sensación de pesantez, aumenta con el calor y con largos periodos de actividad, disminuye con la elevación de las piernas, pero no desaparece, en 70% de los casos es unilateral y en 30% bilateral. Afecta a mujeres (87%) y hombres (13%) entre la segunda y tercera décadas de la vida.

Lipedema: el edema es de inicio gradual, progresivo, localizado en la cadera, los muslos, las piernas y escaso en los pies, no se observa el signo de Stemmer, es de predominio vespertino, blando, se observan con frecuencia marcas negras o azules, es sensible a la presión y al tacto, empeora al estar de pie durante periodos largos o en un ambiente cálido, no mejora con la elevación de las extremidades pélvicas o la compresión, afecta exclusivamente a las mujeres durante la pubertad, es de fácil reblandecimiento



ante las contusiones, puede asociarse con linfedema al comprimirse los linfáticos.

CONCLUSIÓN

El edema es el aumento de volumen de líquido en el espacio intersticial, puede tener diversas causas, con características de acuerdo con su origen y fisiopatología, por lo que conocer su origen orientará el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Loscalzo J. Edema. En: Harrison, Longo DL, Fauci AS, editores. Principios de medicina interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2012:290-295.
- O'Rourke RA, Shaver RA, Silverman ME. The history, physical examination, and cardiac auscultation. En: Hurst's, Fuster, O'Rourke, Walsh, Poole-Wilson, editores. The Heart. 12th ed. McGraw-Hill Companies, 2009;222.
- Schroeder HA. Edema. En: MacBryde-Blacklow, editores. Signos y síntomas, fisiopatología aplicada e interpretación clínica. 5ª ed. Interamericana, 1973:793-822.
- Guyton & Hall. Los líquidos corporales y los riñones. Los comportamientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; líquido intersticial; edema. En: Guyton y Hall, editores. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. España: Elsevier Saunders, 2011:296-301.
- Shaun Cho, MD. Peripheral Edema. Am J Med 2002;113:580-586.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Grant NF, Leveno KJ, et al. Adaptaciones maternas al embarazo. En: Williams. Obstetrica. 20ª edición. Mexico: Editorial Médica Panamericana, 2000;175-207.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, et al. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Williams. Obstetrica. 20ª edición. México: Editorial Médica Panamericana, 2000;175-207.
- Tiwari A, Cheng KS. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. Arch Surg 2003;138:152-161.
- Allen EV. Lymphedema of the extremities. Classification, etiology and differential diagnosis: A study of three hundred cases. Arch Intern Med 1934;54:606-624.
- Rudkin GH, Miller TA. Lipedema: A clinical entity distinct from lymphedema. Plast Reconstr Surg 1994;94:841-847.
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998;338:1202-1211.
- Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. BMJ 2008;336:1185-1189.
- Charles Kodner. Nephrotic syndrome in adults: Diagnosis and management. Am Fam Physician 2009;80:1129-1134.
- Streeten DHP. Idiopathic edema: Pathogenesis, clinical features, and treatment. Metabolism 1978;27:353-383.
- Fonder MA, Loveless JW, Lazarus GS. Lipedema, a frequently unrecognized problem. J Am Acad Dermatol 2007;57:1-3.
- Macdonald JM, Sims N, Mayrovitz HN. Lymphedema, lipedema, and the open wound. The role of compression therapy. Surg Clin N Am 2003;83:639-658.
- White GM, Cox NH. Cutaneous signs associated with disease of internal organ systems and dermatoses of pregnancy. Diseases of the skin. 2ª ed. Elsevier, 2006.
- Fatourechí V. Pretibial myxedema: Pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol 2005;6:295-309.



Concentrados de complejo protrombínico en el servicio de urgencias

RESUMEN

Los concentrados de complejo protrombínico son compuestos derivados del plasma que contienen los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Se desarrollaron en 1950 como fuente del factor IX para el tratamiento de la hemofilia B y su principal indicación actualmente es la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia. Otras indicaciones de su administración son: terapia de reemplazo de los factores II y X en ciertas deficiencias congénitas y adquiridas, coagulopatía asociada con enfermedad hepática severa, tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, traumatismo en pacientes anticoagulados y coagulopatías por sepsis.

Palabras clave: concentrado de complejo protrombínico, reversión de anticoagulación, hemorragia.

Prothrombin Complex Concentrates at the Emergency Service

ABSTRACT

The prothrombin complex concentrates (PCC) are compounds derived from plasma that incorporates clotting factors dependent on vitamin K. They were developed in 1950 as a source of factor IX for the treatment of hemophilia B and currently their main indication is the reversal of the effects from oral anticoagulants vitamin K antagonists type in emergency situations. Other indications outlined for the use of PCC are the following: replacement therapy for factors II and X in some congenital and acquired defects, coagulopathy associated with severe liver disease, management of perioperative bleeding complications, massive trauma in anticoagulated patients and coagulopathies by sepsis.

Key words: prothrombin complex concentrate, anticoagulation reversal, haemorrhage.

Atilio Moreno-Carrillo,¹ Jorge Pulido-Arenas,¹ Alejandro Bejarano-Zuleta²

¹ Médico especialista en Medicina Interna.

² Médico residente en Medicina de Urgencias. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Recibido: 17 de julio 2013

Aceptado: septiembre 2013

Correspondencia:

Dr. Atilio Moreno Carrillo
alejozuleta2004@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Moreno-Carrillo A, Pulido-Arenas J, Bejarano-Zuleta A. Concentrados de complejo protrombínico en el servicio de urgencias. Med Int Méx 2014;30:56-63.



Los concentrados de complejo protrombínico son compuestos derivados del plasma que contienen los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), altamente purificados y con actividad hemostática.^{1,2} Pueden tener una concentración de estos factores de la coagulación incluso 25 veces mayor que en el plasma.³ Fueron desarrollados en 1950 como fuente del factor IX para el tratamiento de la hemofilia B^{4,5} y su principal indicación actualmente es la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia.^{6,7} Otras indicaciones de su administración son: terapia de reemplazo de los factores II y X en ciertas deficiencias congénitas y adquiridas,⁸ coagulopatía asociada con enfermedad hepática severa,¹ tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, traumatismo en pacientes anticoagulados y coagulopatías por sepsis.^{9,10}

A pesar del advenimiento de nuevas alternativas de tratamientos anticoagulantes, los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol) continúan siendo los medicamentos más prescritos en todo el mundo, no obstante su estrecho índice terapéutico, su alta variabilidad en la dosificación y sus múltiples interacciones con enfermedades, medicamentos, alcohol y factores dietarios.⁷ Su principal indicación es la prevención primaria y secundaria de tromboembolia arterial y venosa, especialmente en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica, síndrome antifosfolipídico, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares recurrentes.^{11,12} La mayor parte de las formas comerciales disponibles actualmente contienen heparina, antitrombina y las proteínas C, S y Z, además de los factores descritos.¹³⁻¹⁷ Cuadro 1

El efecto adverso más frecuente del tratamiento con antagonistas de la vitamina K es la hemorragia, responsable de morbilidad y mortalidad

altas.¹⁸ El riesgo de sangrado mayor con warfarina es de 0.9 a 1.4% al año, de hemorragia intracraneana es de 0.46 a 0.7% al año y de hemorragia fatal es de 0.25 a 0.3% al año.¹⁹ Estos porcentajes son válidos para pacientes anticoagulados con warfarina por tromboembolia venosa, porque los pacientes anticoagulados por otras causas (como fibrilación auricular) generalmente tienen mayor edad y comorbilidades asociadas que les confieren mayor riesgo de sangrado, especialmente al inicio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K.¹⁹

Los factores que aumentan el riesgo de sangrado son: la edad, la polifarmacia (administración de más de siete medicamentos), la administración concomitante de aspirina o de antibióticos como levofloxacina, azitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas de segunda y tercera generación y fluconazol y tener un INR (cociente normalizado internacional) >4.5.^{7,18,20-24} La frecuencia global de hemorragia inducida por warfarina es de 15 a 20% anual, con tasas de 1 a 3% de hemorragias que amenazan la vida o que son fatales.^{25,26}

En 2012, Quintana y colaboradores realizaron un análisis del costo y efectividad del tratamiento con concentrados de complejo protrombínico de la sobrecoagulación por antagonistas de la vitamina K vs otros tratamientos con plasma fresco congelado o factor VII activado recombinante; el tratamiento con concentrados de complejo protrombínico no se asoció con mayor costo económico, pero sí con rápida y eficaz normalización del INR, control del sangrado y pocos efectos secundarios, disminución de la mortalidad y las intervenciones secundarias que la sobrecoagulación ocasionaría.¹⁷

Indicaciones

Los antagonistas de la vitamina K previenen la regeneración de la vitamina K que actúa como

Cuadro 1. Características de los concentrados de complejos protrombóticos

Laboratorio	Baxter	Octapharma	CSL Behring
Fecha de autorización	01-10-1980	12-11-2004	13-06-2008
Nombre	Prothromplex-T®	Octaplex®	Beriplex®
Presentación	Prothromplex-T® 600 UI/20 mL, polvo y disolvente para solución para inyección. 1 vial con 600 UI + 1 vial de 20 mL de agua	Octaplex®, polvo y disolvente para perfusión, 1 vial de polvo + 1 vial de disolvente de 20 mL	Beriplex®, 500 UI, polvo y disolvente para solución
Composición			
Factor II (UI/mL)	30	11-38	20-48
Factor VII (UI/mL)	25	9-24	10-25
Factor IX (UI/mL)	30	25	20-31
Factor X (UI/mL)	30	18-30	22-60
Proteína C (UI/mL)	Mínimo, 20	7-31	15-45
Proteína S (UI/mL)	-	7-32	13-26
Proteínas totales /mg/mL)	15-37	13-41	6-14
Actividad del FIX (UI/mg)	-	0.6	2.5
Excipientes	Heparina, antitrombina III, citrato	Heparina, citrato, sodio	Heparina, antitrombina III, albúmina

Cortesía del Dr. Manuel Quintana Díaz.¹⁷

cofactor en la δ-carboxilación de los factores II, VII, IX y X, y como inhibidor de las proteínas anticoagulantes C, S y Z sintetizadas en el hígado.^{11,12,27}

En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K en presencia de hemorragia activa, o ante la evidencia de sobreanticoagulación en presencia o ausencia de sangrado activo, los efectos anticoagulantes de este grupo de medicamentos pueden ser revertidos por diversos medios: omisión de la siguiente dosis de warfarina, administración de vitamina K, reemplazo de la deficiencia de factores con concentrados de complejo protrombínico, plasma fresco congelado o factor VII activado recombinante (FVIIa).²⁸

La principal indicación de los concentrados de complejo protrombínico es el tratamiento de la deficiencia de vitamina K en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. También se prescriben como terapia de reemplazo en las deficiencias congénitas o adquiridas de facto-

res II, VII y X, en coagulopatías asociadas con enfermedad hepática severa,¹ en el tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas perioperatorias, del sangrado masivo en pacientes anticoagulados con traumatismo y de coagulopatías por sepsis.^{1,9}

En pacientes con sangrado mayor, como es el caso de la hemorragia intracraneana, se requiere la rápida reversión de la anticoagulación, que puede lograrse con la administración intravenosa de vitamina K junto con plasma fresco congelado o concentrados de complejo protrombínico.¹⁹

Aunque el tratamiento con plasma fresco congelado continúa siendo el más prescrito para revertir los efectos de los antagonistas de la vitamina K, tiene varias desventajas en comparación con los concentrados de complejo protrombínico en relación con la necesidad de establecer compatibilidad ABO debido a las isohemaglutininas y la sobrecarga de volumen (porque la dosis necesaria para corregir la defi-



ciencia de factores de coagulación generalmente es mayor a un litro, dosis mínima: 15-20 mL/kg), lo que limita su administración en pacientes ancianos o con comorbilidad cardiovascular y renal.^{11,19,29} En 2011, Sorensen estableció en un metanálisis que la administración de concentrados de complejo protrombínico predispone a eventos tromboembólicos, pero éstos son difíciles de determinar porque hay un equilibrio entre los factores de coagulación; otros autores concluyen que en los pacientes tratados con concentrados de complejo protrombínico el riesgo tromboembólico es bajo; sin embargo, concluyen que en los pacientes con sangrado de urgencia, el riesgo de una complicación trombótica debido al tratamiento con concentrados de complejo protrombínico debe sopesarse contra la necesidad de corrección rápida y efectiva de la coagulopatía.^{14,28,30}

La eficacia en la corrección del INR también es una ventaja de los concentrados de complejo protrombínico sobre el plasma fresco congelado. Un estudio retrospectivo comparó ambos tratamientos en pacientes con hemorragia intracraneana asociada con anticoagulación y demostró que los sujetos tratados con concentrados de complejo protrombínico tuvieron un descenso promedio del INR de 2.83 a 1.22 en 4.8 horas vs la disminución de 2.97 a 1.74 en 7.3 horas en quienes recibieron plasma fresco congelado, es decir, 4 a 5 veces más prolongado y menos efectivo, con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).³¹ Otro estudio similar de concentrados de complejo protrombínico comparados con plasma fresco congelado y vitamina K también demostró mayor efectividad de los primeros en la reversión completa de la anticoagulación oral.³²

Otro factor muy importante y con implicaciones en situaciones de urgencia es el ahorro de tiempo con la administración de concentrados de complejo protrombínico. La administración

de plasma fresco congelado puede tardar, en promedio, 6.25 horas de acuerdo con otro estudio, tiempo que se lleva descongelar, preparar y administrar la dosis calculada.³³

Actualmente han ingresado al mercado nuevos anticoagulantes, aunque no se dispone de antídoto, se propone la administración de concentrados de complejo protrombínico para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas; en estudios efectuados en animales el tratamiento con concentrados de complejo protrombínico mostró reversión completa de los efectos del dabigatran.^{34,35}

Dosificación

Existen diferentes opiniones en cuanto a la dosificación de los concentrados de complejo protrombínico. Algunos autores sugieren una dosis de 25-30 UI/kg,^{30,36} apoyada por los resultados de un estudio clínico abierto, sin distribución al azar, realizado en pacientes con INR elevado (entre 8.9-18 y mayor de 20) con manifestaciones hemorrágicas (melena, hematuria, hematemesis, hemoptisis, epistaxis, hemorragia retroperitoneal y pulmonar), quienes recibieron la dosis sugerida y tuvieron una respuesta clínica satisfactoria expresada como cese inmediato de la hemorragia, un INR promedio de 1.1 después del tratamiento y sin complicaciones tromboembólicas.^{37,38}

Se ha descrito la administración de dosis mayores de concentrados de complejo protrombínico en relación con el grado de prolongación del INR. Si está entre 2.0 y 3.9, la dosis es de 25 UI/kg, entre 4.0 y 5.9 la dosis es de 35 UI/kg y para INR mayores a 6.0 la dosis puede llegar hasta 50 UI/kg.³⁹ Estas dosis se han probado de manera segura y efectiva en estudios prospectivos.⁴⁰ Siempre se recomienda la administración de vitamina K, independientemente de la dosis de concentrados de complejo protrombínico.⁴¹ Cuadro 2

Cuadro 2. Guía de dosificación del concentrado de complejo protrombínico Octaplex® administrado en el Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

INR inicial	Dosis mínima (UI/kg)	Dosis máxima (UI/kg)
2.0-2.5	22.5	32.5
2.5-3.0	32.5	40
3.0-3.5	40	47.5
> 3.5	47.5	

No sobrepasar 3,000 UI.

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios asociados con los antiguos componentes de los concentrados de complejo protrombínico son las complicaciones tromboembólicas,⁴ documentadas en varios informes de casos en el decenio de 1990.⁴² Una revisión de 14 estudios con 460 pacientes en total describió 7 (1.5%) eventos trombóticos (3 eventos cerebrovasculares trombóticos, 2 trombosis venosas profundas y 2 infartos de miocardio).⁴³ También se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada en pacientes con alto riesgo tromboembólico (edad avanzada, insuficiencia renal, fibrilación auricular, tromboembolia reciente) y con suspensión abrupta de antagonistas de la vitamina K por alguna complicación hemorrágica.¹⁴ Es difícil atribuir estos desenlaces únicamente a los concentrados de complejo protrombínico porque los eventos cardiovasculares mayores son de las entidades clínicas más frecuentes y pueden explicarse por el retiro de la anticoagulación en un estado conocido de hipercoagulabilidad.^{11,44} Los eventos tromboembólicos son poco frecuentes e informes de casos recientes demostraron que incluso altas dosis de concentrados de complejo protrombínico (≥ 40 UI/kg) son seguras aun en pacientes con alto riesgo.⁴⁵

El riesgo de transmisión viral se ha reducido considerablemente con los concentrados de complejo protrombínico en comparación con

el plasma fresco congelado. La posibilidad de contaminación por virus no encapsulados (hepatitis A, parvovirus B19) no se elimina del todo, pero disminuye de manera notoria gracias a los controles adicionales con reacción en cadena de la polimerasa que se realizan antes del fraccionamiento del plasma para su preparación.¹ Típicamente son sometidos a dos pasos de inactivación viral, seguida de purificación y almacenamiento, lo que los hace más seguros que el plasma fresco congelado en términos de trasmisión de virus encapsulados, como el de la hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana. Este proceso de purificación también hace innecesaria la compatibilidad ABO. Datos de farmacovigilancia actual no han demostrado casos de trombocitopenia inducida por heparina, trasmisión viral o tromboembolia.⁴⁶ Como todos los componentes sanguíneos, los concentrados de complejo protrombínico conllevan riesgo de reacciones anafilácticas, aunque esta complicación es extremadamente rara. Los concentrados de complejo protrombínico no contienen leucocitos y, al ser sometidos a procesos de nanofiltración, hacen poco probable la posibilidad de daño pulmonar agudo relacionado con la trasfusión.¹⁴

Contraindicaciones

Los concentrados de complejo protrombínico están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a sus componentes, particularmente los sujetos con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina, debido a que el producto contiene pequeñas cantidades de heparina no fraccionada.¹⁶ Este último mecanismo está descrito por lo menos teóricamente y hasta el momento no se han reportado casos de trombocitopenia inducida por heparina en relación con la administración de concentrados de complejo protrombínico.¹

Una contraindicación relativa de su administración es el antecedente de eventos



tromboembólicos en las últimas dos semanas o infarto de miocardio reciente. En estos casos deberán considerarse cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales de su administración.¹⁶

No se recomienda la administración de concentrados de complejo protrombínico para el tratamiento de coagulopatías asociadas con transfusiones masivas de hemoderivados o sepsis.⁴⁷ No se ha establecido la seguridad de este medicamento en el embarazo, el puerperio temprano ni en pacientes pediátricos.¹⁴

Conclusiones

Las ventajas de los concentrados de complejo protrombínico sobre el plasma fresco congelado son muchas: la efectividad para lograr hemostasia es mucho mayor, no requiere compatibilidad ABO, la preparación es rápida porque se almacena a temperatura ambiente y no requiere procesos físicos antes de su administración; la posibilidad de reacciones alérgicas, de daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión, de sobrecarga circulatoria asociada con la transfusión y de transmisión de agentes infecciosos es prácticamente nula por los procesos de inactivación viral y nanofiltración utilizados durante su producción; su alta concentración de factores de coagulación evita la administración de altos volúmenes, lo que disminuye el riesgo de sobrecarga y el tiempo de administración y proporciona una importante oportunidad en situaciones que ponen en peligro la vida.⁴⁸ Los concentrados de complejo protrombínico son muy bien tolerados, no se han demostrado variaciones significativas en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura durante y luego de su aplicación.⁴⁹

Por todas estas razones y su perfil de seguridad, los concentrados de complejo protrombínico son la primera elección en la reversión de la anticoagulación en situaciones de urgencia, como lo sugieren diversas guías estadouniden-

ses y europeas, así como múltiples artículos de revisión.^{27,50}

REFERENCIAS

1. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: A brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:784-789.
2. Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:1269-1280.
3. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37-48.
4. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370:439-448.
5. Berntorp E, Figueiredo S, Futema L, Pock K, et al. A retrospective study of Octaplex in the treatment of bleeding in patients with haemophilia A complicated by inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010;21:577-583.
6. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, et al. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol* 2007;136:26-29.
7. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133:160-198.
8. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999;95:3-6.
9. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:15-20.
10. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, Quehenberger P, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:1105-1110.
11. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4:967-970.
12. Zareh M, Davis A, Henderson S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. *West J Emerg Med* 2011;12:386-392.
13. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132-1139.
14. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011;15:201.
15. Josic D, Hoffer L, Buchacher A, Schwinn H, et al. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res* 2000;100:433-441.

16. Grobler C, Callum J, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Can J Anaesth* 2010;57:458-467.
17. Díaz Q. Estudio de coste-efectividad del empleo de concentrado de complejo protrombínico en urgencias para evitar las complicaciones de la sobredosificación de anticoagulantes. *Rev Esp Med Urg y Emer* 2012;24:113-120.
18. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-428.
19. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:171-181.
20. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14:303-312.
21. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004;164:2044-2050.
22. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215-217.
23. Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:653-656.
24. Wittkowsky AK, Devine EB. Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy* 2004;24:1311-1316.
25. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-979.
26. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400.
27. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204-233.
28. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, et al. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012;129:146-151.
29. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113-1118.
30. Vigue B, Ract C, Tremey B, Engrand N, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33:721-725.
31. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972-977.
32. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458-461.
33. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006;67:1272-1274.
34. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
35. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012;10:1841-1848.
36. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82-92.
37. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001;115:998-1001.
38. Ageno W, García D, Aguilar MI, Douketis J, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol* 2009;84:584-588.
39. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation annotation. *Br J Haematol* 2001;114:271-280.
40. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622-631.
41. Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:400-406.
42. Kohler M, Hellstern P, Lechler E, Uberfuhr P, et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998;80:399-402.
43. Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137-143.
44. Bagot CN, Cregg R, Patel RK, Shariff A, et al. Perioperative myocardial infarction in a patient receiving low-dose prothrombin complex concentrates. *Thromb Haemost* 2007;98:1141-1142.



45. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007;121:9-16.
46. Song MM, Warne CP, Crowther MA. Prothrombin complex concentrate (PCC, Octaplex(R)) in patients requiring immediate reversal of vitamin K antagonist anticoagulation. *Thromb Res* 2012;129:526-529.
47. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12:105.
48. Sørensen B, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011;15:201.
49. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371-378.
50. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-324.



La medicina curativa y la medicina preventiva: alcances y limitaciones/ Curative and Preventive Medicine: Scopes and Limits

Alberto Lifshitz

Secretario de Enseñanza Clínica, Internado y Servicio Social. Facultad de Medicina, UNAM.

Cuando se plantean como alternativas la medicina preventiva y la curativa pareciera que son suplementarias, que hay que elegir entre una y otra; que los esfuerzos sanitarios tendrían que seleccionar hacia dónde prefieren dirigirse, pero lo cierto es que no sólo ambas han coexistido históricamente y lo seguirán haciendo, sino que resultan frecuentemente complementarias en la medida en que lo que no se logra prevenir tendrá que curarse. Ciertamente se ubican en diferentes momentos de la historia natural de las enfermedades, una evitando el daño y la otra restaurando de él, pero los límites no son muy precisos, en tanto que, por ejemplo, el tratamiento de las enfermedades ya establecidas *previene* males mayores y que hoy en día los factores de riesgo pueden ser objeto de intentos *curativos*. Desde el modelo de Leavel y Clark,¹ que separa la prevención primaria de la secundaria y la terciaria se muestra como la distinción entre curación y prevención puede ser artificial o relativa. La hipertensión arterial, por ejemplo, es una enfermedad que amerita medicina curativa, pero es un factor de riesgo de enfermedad vascular cerebral; la hipercolesterolemia es un factor de riesgo de aterosclerosis pero hoy se maneja como enfermedad en términos de medicina curativa.

Recibido: 18 de octubre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Este artículo debe citarse como:

Lifshitz A. La medicina curativa y la medicina preventiva: alcances y limitaciones. Med Int Méx 2014;30:64-72.



Las distinciones conceptuales se traducen, sí, en diferencias operativas, como se muestra en el Cuadro 1.

Bajo el enfoque de la economía resultan más evidentes las diferencias entre prevención y curación, y la orientación de la inversión en salud tiende a guiarse por estas diferencias. Al menos en teoría, la inversión en prevención es mucho más conveniente que la destinada a la curación.

Casi nadie cuestiona hoy en día el valor de la visión preventiva. El enfoque racional, obvio, es el de evitar los daños y no el de repararlos, aunque el modelo tiene sus limitaciones en términos de factibilidad. Se atribuye a Benjamín Franklin la frase de que *una onza de prevención vale más que una libra de curación*. El modelo curativo es más difícil de justificar, aunque no se puede escatimar el valor de corregir lo dañado aún con sus limitaciones intrínsecas y filosóficas.

La medicina preventiva parte entonces de la salud con el ánimo de preservarla y la medicina curativa lo hace de la enfermedad y del enfermo. Mientras que la medicina curativa se encarga del estudio del *pathos* (la enfermedad de *facto*, es decir, la enfermedad como un evento real, asentado en un organismo biológico), la salud pública se encarga del estudio del *nosos* (es decir, la enfermedad en *potentia*, como posibilidad). La enfermedad en potencia es lo que actualmente llamamos *riesgo*, en su sentido más amplio.³

Tanto la medicina preventiva como la curativa muestran cualidades y limitaciones, promesas y frustraciones, esperanzas y desilusiones. Aquí se analizarán algunas.

La capacidad de prevenir de la medicina preventiva. La inevitabilidad de la enfermedad

El sueño de que la enfermedad desaparezca y que todo sea prevención está muy lejano. La enfermedad ha sido un acompañante de la humanidad a lo largo de toda la historia y ha sido un protagonista de ella. Si bien la época contemporánea tiene avances conceptuales, técnicos y científicos inéditos, todavía no es posible resolver la vulnerabilidad de las personas para enfermar. El control de los factores de riesgo no sólo es difícil sino que muchos de ellos apenas son reconocidos y muestran alguna inconsistencia en su vinculación con ciertas enfermedades. La mayor supervivencia de la población conlleva una mayor exposición a factores patogénicos, de manera que la población adulta mayor incrementa su probabilidad de enfermar. Las medidas preventivas no suelen ser universales, de tal manera que si contribuyen a reducir el riesgo de una cierta enfermedad no lo hacen con todas y a veces la prevención lo que hace es cambiar el patrón para enfermar o para morir (*Al que no fuma y no bebe vino, el diablo lo lleva por otro camino*). Por otro lado, el apego a las medidas preventivas suele dejar mucho que desear. Aun cuando se sepa cómo prevenir enfermedades muchas personas carecen

Cuadro 1. Comparación entre medicina preventiva y curativa

Características	Preventiva	Curativa
Personas atendidas	Poblaciones	Individuos (pacientes)
Dilucidación de los problemas	Estudios epidemiológicos	Diagnóstico
Predicción del curso	Previsiones, anticipaciones	Pronósticos
Manejo de los problemas	Profilaxis	Tratamientos
Intervención	Prepatogénica	Postpatogénica

Modificado de la referencia 2.

de la disciplina o la motivación para seguir los pasos que se requieren para lograrlo.

La capacidad de curar de la medicina curativa

La palabra 'curar', de donde surge el adjetivo, resulta excesiva en muchos casos, particularmente cuando se refiere a las enfermedades crónicas. Curar es sanar, recobrar la salud, eliminar la enfermedad, lo cual es ciertamente una aspiración pero frecuentemente tiene que limitarse a logros menores. La enfermedad aguda con frecuencia es curable, pero la crónica no, de modo que en realidad la llamada medicina curativa suele más bien paliar, reducir las molestias, detener la progresión de la enfermedad o desacelerarla, controlar, adaptar al enfermo a su enfermedad, evitar complicaciones y secuelas. Curar tiene que ver con remediar un mal y, por definición, es una acción reactiva, una reacción. La medicina curativa es la que pretende hacerlo mas no la que lo logra. Lo cierto es que, gracias a la medicina curativa, muchos pacientes crónicos logran convivir con su enfermedad, en la medida en que se educan para ello, en que llegan a un acuerdo con su padecimiento, pero son pocos los que logran deshacerse de su mal. La sociedad identifica más las acciones curativas porque han formado parte de su propia experiencia y cuando se hace referencia a la medicina sin adjetivos, se suele referir al modelo curativo.

Iatrotropismo

La tradición médica muestra al paciente como un enfermo que pide ayuda porque sufre. Alvan Feinstein⁴ propuso el término de iatrotropismo para indicar lo que propicia que el paciente busque al médico. Síntomas iatrotrópicos suelen ser los que generan sufrimiento y la búsqueda del alivio, pero la educación para la salud puede convertir en iatrotrópicos algunos síntomas indolentes. Los síntomas iatrotrópicos son muy importantes porque representan el problema

que, a los ojos del paciente, el médico tiene que resolver. La prevención, en cambio, suele carecer de este iatrotropismo. Como un atributo de la salud pública, tiende a buscar ella a los pacientes, si por tales se entiende no tanto a los enfermos como a las personas que entran en contacto con un sistema de salud, para actuar directamente sobre ellos. Lo iatrotrópico actúa como defensa de la salud en tanto que motiva la búsqueda de ayuda. Los síntomas se vuelven iatrotrópicos ya sea por la incomodidad que causan o por el miedo de que sean el presagio de una enfermedad grave. El médico contiene con lo iatrotrópico pero también busca lo no iatrotrópico, pero el paciente se concentra en lo primero.

Características de la medicina curativa

El proceso se inicia con el paciente, que se percibe a sí mismo como enfermo y toma la iniciativa de buscar al médico o acercarse a un servicio de salud. El médico, ante esta demanda, procede ordenadamente a realizar una entrevista y un examen físico con el propósito de integrar un diagnóstico, si es necesario con el complemento de exámenes de laboratorio e imagen. A partir de un diagnóstico nosológico, que es el equivalente a ponerle nombre de enfermedad a los sufrimientos del paciente, elige una terapéutica y estima un pronóstico. La decisión terapéutica se pone en operación y en ella se incluyen medidas higiénicas, dietéticas, físicas y medicamentosas. Vigila el apego o adherencia, identifica los indicadores de mejoría o empeoramiento y hace los ajustes terapéuticos pertinentes, hasta alcanzar el mejor resultado posible, preferentemente la curación. Finalmente, el enfermo es *dado de alta* porque ya dejó de estar enfermo y está listo para un nuevo ciclo cuando las circunstancias vuelvan a obligar a ello. Los elementos clave son, entonces, la iniciativa del paciente, la precisión diagnóstica y la recomendación terapéutica.



Limitaciones y ventajas

La medicina curativa interviene sobre lo que no se logró prevenir (o lo que ni siquiera se intentó). Entre todas las limitaciones que tiene a favor de una salud permanente, tiene la ventaja de que es este un proceso *individualizado*, en el que cada paciente es diferente y a cada uno corresponde, en teoría, un diagnóstico y un plan terapéutico propios. El manejo se adapta al paciente como un traje a la medida. Es verdad que los referentes (que fabrican la nosología) nacen del estudio de muchos pacientes similares entre los que se agrupan las semejanzas y tienden a soslayarse las diferencias, pero las decisiones se individualizan para cada caso. Aunque a los pacientes se les ubica en el casillero correspondiente, en general se requiere individualizar lo más posible el diagnóstico. No basta la denominación genérica de la enfermedad (por ejemplo, diabetes), sino que se tiene que distinguir si es antigua o reciente, controlada o no, con secuelas o sin ellas, qué tan severa se comporta, si está ocurriendo en un individuo disciplinado o uno indolente, etcétera. Hoy se habla no sólo de medicina individualizada sino de “*medicina personalizada*” en la que, dependiendo de las características de cada caso, incluyendo las variantes genéticas, se toman decisiones muy precisas,⁵ que sólo son válidas para el paciente en cuestión. Se puede estimar si el paciente responderá a un cierto tratamiento o si padecerá efectos colaterales con un determinado medicamento para decidir si se prescribe o no. La medicina genómica ha contribuido al desarrollo de una práctica predictiva que promete frutos.

Pero la medicina curativa suele ser *reactiva* en tanto que responde a un daño ya establecido y no se anticipa a él. No suele ser prospectiva como la medicina preventiva sino que reacciona después de que se generó el problema. Esto no necesariamente implica que no tiene acciones anticipadas, pues un precepto reconocido que la guía es el del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno. Alcanzar un diag-

nóstico temprano, lo más temprano posible, preferiblemente en las primeras etapas de la historia natural de la enfermedad, tiene un valor inconmensurable para los propósitos curativos; mientras más temprano se diagnostique una enfermedad, mejores probabilidades de atenderla con éxito en términos generales. Habría que reconocer que varias de las acciones que se suelen ubicar en el terreno de la prevención en realidad corresponden al diagnóstico temprano, como es el caso de la citología exfoliativa cervicovaginal rutinaria (Papanicolaou) para identificar el cáncer del cuello uterino y el examen médico periódico.

Ciertamente muchas de las intervenciones de la medicina curativa hoy en día son *tardías*, como es el caso del tratamiento de la enfermedad coronaria, pues es un proceso que se inició muchos años antes. El problema de muchos de los casos de cáncer es que cuando se hace el diagnóstico ya se han dejado pasar las oportunidades de curarlo. El diagnóstico de diabetes se basa en un criterio internacionalmente validado que, sin embargo, identifica la enfermedad cuando ya se ha establecido un cierto daño y se ha perdido un número considerable de células productoras de insulina. Por ello ha resurgido el concepto de prediabetes en el que las intervenciones pueden ser más oportunas. La enfermedad vascular, cuando se diagnostica por sus síntomas, es porque ya se ha alcanzado un nivel crítico en la reducción de la luz arterial, y como estos hay muchos ejemplos más.

La participación del paciente suele ser limitada. La tradición identifica a un individuo *pasivo*, que en el mejor de los casos obedece tan sólo las órdenes del médico. El buen paciente ha sido el que ni siquiera cuestiona las instrucciones y asume pasivamente su condición. A partir de fines del siglo XX muchos pacientes empezaron a cambiar su actitud en la medida en que hicieron conciencia de sus derechos. Al plantearse el principio de autonomía se reconoce la capacidad de autodeterminación de los pacientes, a cuya opinión se le concede

preponderancia por sobre la del médico; éste enfrenta el dilema entre respetar las preferencias del paciente aunque no sean las más propicias para su salud, o elegir lo que beneficie la salud del enfermo aunque éste no esté de acuerdo. Cada vez más, el paciente participa en las decisiones que le conciernen, expresa su opinión, incluso su desacuerdo, y se convierte en un miembro activo en la relación médico-paciente.

La tradición de los últimos años también ha propiciado que la medicina curativa se centre en la *prescripción* medicamentosa. Los pacientes suelen esperar que cada encuentro con su médico culmine en la prescripción de por lo menos un fármaco, y manifiesta su frustración cuando esto no ocurre. Esto está relacionado también con otra tendencia que es la de la *medicalización*, lo que significa que todos los problemas se resuelven a través de los médicos o los servicios de atención médica. Hasta los estados de ánimo tienen propuestas de soluciones médicas o medicamentosas, ya no se diga los síntomas menores o intrascendentes. Las intervenciones quirúrgicas son símbolos favoritos de la medicina curativa pues tienen todas sus características: tardías, costosas, reactivas, medicalizadas, pasivas, individualizadas y resolutivas.

La medicina curativa es *costosa* y se puede decir que lo es cada vez más. Aún considerando sólo los costos directos, los medicamentos, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y la hospitalización resultan altamente gravosos. Si a esto se agrega el costo que representa ausentarse del trabajo mientras se está enfermo y otros costos indirectos se tienen que reconocer las serias dificultades para financiarlo. Los *macrohospitales*, que hoy están un poco en retirada, han sido los recintos preferidos para la atención curativa, con sus excesos y sus enfoques tardíos.

El conocimiento de los factores de riesgo y su control se han constituido en la piedra angular

de la prevención de las enfermedades crónicas, en tanto que se identifiquen y se les dé un manejo terapéutico. Pero el propio conocimiento se convierte en la espada de Damocles que tan sólo está esperando para cercenar la cabeza del individuo. El tener conciencia de los riesgos genéticos puede ciertamente favorecer ciertas conductas preventivas, pero lo cierto es que en la mayor parte de los casos no es mucho lo que se puede hacer y el individuo vive con la angustia sobre cuándo aparecerá la enfermedad. En este sentido, el enfoque tradicional de no actuar mientras no haya daños resulta más tranquilizador aunque ciertamente menos responsable.

La medicina curativa tiene que conformarse con modificaciones menores en la historia natural de la enfermedad. No tiene poco valor para los enfermos el tratamiento antisintomático en tanto que reduce el sufrimiento y la medicina paliativa que abdica de la curación a favor de una mejor calidad de vida. La medicina curativa suele ser *remedial* y *reparativa*, lo cual implica una jerarquía menor que desde luego se subordina al propósito superior de tratar de evitar la enfermedad más que resolverla o corregirla.

El destino de la enfermedad crónica establecida es evolucionar hacia *complicaciones* y *secuelas*. En estos casos, la medicina curativa no lo es tanto sino una estrategia para prevenir o limitar este rumbo. La diabetes, por ejemplo, muestra su peor cara en forma de insuficiencia renal, amaurosis, discapacidades diversas y enfermedad cardiovascular, más que en lo que la define como un trastorno del metabolismo.

La medicina curativa es una medicina de *crisis*, no una estrategia planeada con un control de variables. Hasta que el asunto estalla empieza el movimiento y el plan se ajusta estrictamente a las características del caso individual. Ciertamente la clínica moderna tiene un enfoque familiar y social en el sentido de que no sólo



atiende a la persona sino a su medio, y siempre hay acciones colectivas que surgen a partir de un caso individual, como pueden ser los cuidados preventivos de los hijos.

No es lo mismo actuar para resolver un problema de salud que trabajar continuamente a favor de la salud como no es lo mismo resolver exitosamente un examen que haber alcanzado un aprendizaje significativo. No es lo mismo enseñar que lograr que los alumnos aprendan. No es lo mismo prescribir que curar, recomendar que tener éxito en ello; recetar que lograr adherencia o apego terapéuticos; no es lo mismo aprender para el examen que para la vida; no es lo mismo simular aprendizajes que auténticamente alcanzarlos.

Limitaciones de la prevención

Al representar la opción más económica, la más centrada en la preservación de la salud y la que evita más sufrimiento, la prevención se suele preferir por sobre la medicina curativa. No obstante, tiene sus limitaciones en el sentido de que no todo es prevenible al menos en el estado actual del conocimiento.⁶ Sus logros en el área de las enfermedades prevenibles por vacunación son notables al grado que se han erradicado enfermedades y en otros casos se ha reducido notablemente su incidencia y su efecto. En esto, nuestro país ha sido particularmente exitoso pues ha alcanzado coberturas que muchos países más desarrollados no han logrado. Pero cuando el concepto se aplica a las enfermedades crónicas, lo cierto es que no se han tenido logros sustanciales. Más aún, estas enfermedades van en aumento en todo el mundo.⁷ Se habla de epidemias de obesidad, diabetes, hipertensión, Alzheimer, osteoporosis y otras.

Muchas de las recomendaciones con un alto valor teórico de prevención implican nada menos que cambiar los estilos de vida, lo cual

es más fácil de decir que de hacer. Aun cuando esté convencido de la necesidad de cambiar su conducta, al paciente no le es fácil hacerlo porque suele llevar toda una vida con sus costumbres y hábitos. Al menos se pregunta por qué tiene que dejar de comer como le gusta, por qué tiene que sacrificar sus ocios cuando siente que ya se ganó el derecho al descanso, por qué tiene que abandonar ciertos gustos que le gratifican. Se ha dicho que, en estas circunstancias, la medicina preventiva es un sacrificio de las libertades en pos de una probabilidad estadística. Muchas de las enfermedades de hoy en día no son consecuencia de la agresión del medio ambiente o de las características genéticas de los individuos, sino que tienen que ver con la conducta de las personas, con la forma en que se comportaron en el pasado. Ciertamente se aspira a que la adopción oportuna de ciertos estilos de vida repercutan en la prevención de varias enfermedades. Los elementos convencionales del estilo de vida abarcan, desde luego, el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas, las variantes de la alimentación, el ejercicio, el ocio y la distracción, de tal manera que en este campo caen las enfermedades asociadas con la obesidad, el tabaquismo, el consumo del alcohol, el sedentarismo y las posturas, la malnutrición, el estrés, la higiene personal y familiar, el ejercicio de la sexualidad, el manejo del ocio y el descanso, la automedicación y la autoprescripción y los patrones de uso de los servicios de salud. En conjunto, estas enfermedades representan la mayor carga para las sociedades contemporáneas. Hay que reconocer que históricamente las recomendaciones han sido inconsistentes. En otras épocas lo saludable eran, por ejemplo, los blanearios medicinales, la ingestión frecuente de agua de manantial, los purgantes y los enemas periódicos, la alimentación basada en proteínas animales, la masticación cuidadosa, los aperitivos, digestivos y bajativos; evitar el baño; no dormir del lado izquierdo ni boca arriba, no bañarse después

de comer ni los días de la menstruación. Basta analizar cómo han ido cambiando las recomendaciones para la alimentación infantil en los últimos 100 años para cuestionar cualquier recomendación contemporánea, aunque las de hoy tengan el sustento de la evidencia. En el siglo XV, el médico Conrad Heingarter⁸ aconsejaba a un paciente tras haber consultado su horóscopo: “Haga ejercicio –es uno de los mejores y más nobles tratamientos para regular la salud del cuerpo humano y prolongar la vida–, mastique bien, evite la gula, lleve una dieta variada que contenga verduras y pan integral, beba vino con moderación, cepílese los dientes, báñese con frecuencia, no tome narcóticos, evite los lugares llenos de humo, no se exceda sexualmente y no duerma boca arriba”.

Con los estilos de vida se han hecho negocios multimillonarios; entre los antiguos, además del tabaco, el alcohol y las drogas, se ha propiciado el negocio de los hospitales, los balnearios y los medicamentos. Los de ahora son los gimnasios, el equipo deportivo, los alimentos “dietéticos”, “macrobióticos”, “naturales” y otros, el florecimiento de ciertas medicinas alternativas que ostentan su carencia de toxicidad. Los estilos contemporáneos de vida no dejan de tener sus inconvenientes, como el aumento notable de lesiones deportivas, los riesgos que tiene correr en la calle (asaltos, mordeduras de perro, atropellamientos), la intolerancia de muchas personas a los alimentos ricos en fibra y la propensión a trastornos de la conducta alimentaria.

La ciencia de la nutrición ha crecido, dificultosamente, apoyada en estudios metodológicamente complejos que le han permitido emerger de un océano de prejuicios, creencias y conclusiones prematuras, en el que ha estado hundida toda la sociedad, sin excluir a los médicos. Más que soluciones se han generado controversias a partir de que se pretende hacer prevalecer la propia opinión por encima de la verdad científica, con lo que se ha desorientado la sociedad. Algunos

indicios de las limitaciones que ha tenido el conocimiento tradicional de la nutrición se muestran, por un lado, en la frecuente variación de las recomendaciones, incluso pasando de un extremo a otro, y por el otro en la magnitud de la malnutrición con la epidemia creciente de obesidad y sus enfermedades asociadas, sin haber resuelto la desnutrición como causa de muerte y enfermedad.

Los efectos de las intervenciones nutricionales son difíciles de evaluar, porque no son inmediatos y porque participan en ellos una gran cantidad de variables. Además, el tema está lleno de pasión: desde la satanización de ciertos alimentos hasta el endiosamiento de otros, sin más sustentos que los emocionales o, acaso, los mercantiles. La comida como remedio y prevención tiene una larga historia; como fortalecimiento se alimenta de fantasías que le atribuyen subjetividades inverosímiles como percibir el calor de las calorías, la potencia de los extractos testiculares o la revitalización inmediata a partir de los alimentos frescos y naturales.

La prevención es, hoy por hoy, el *desideratum* de los programas de salud; además de que se evitan muchos sufrimientos, las estimaciones económicas establecen que con una prevención eficaz se ahorra mucho dinero. Nadie duda hoy en día que los esfuerzos sanitarios deben dirigirse a la prevención, parece algo elemental y obvio. Los logros en las enfermedades prevenibles por vacunación son incontrovertibles como también lo son los de diagnóstico preclínico y los de manejo individual de los factores de riesgo como estrategias exitosas para preservar la salud y reducir la mortalidad temprana. Toda inversión en este sentido está perfectamente justificada, máxime que va a evitar tener que gastar en la curación o la atención crónica de enfermedades, cada vez más costosas. Los ejemplos de la erradicación de la viruela, del manejo del tabaquismo y la hipercolesterolemia son bastante convincentes.



No obstante, la aspiración de erradicar las enfermedades crónicas no trasmisibles parece hoy en día una ilusión, una quimera. En estos casos no basta aplicar una sola medida (como las vacunas), concentrarse en un factor específico de riesgo (como el colesterol) ni limitarse a un diagnóstico preclínico concreto (como en la citología exfoliativa vaginal) para lograr efectos substanciales. Aquí lo que se tiene que lograr es que las personas ¡cambien su estilo de vida! ¡Nada menos! Que dejen de comer como acostumbraron muchos años, que modifiquen el uso de su tiempo libre como nunca antes lo hicieron, que venzan la pereza a la que consideraban tener derecho después de tanto trabajar y esforzarse, que ejerzan su sexualidad de una forma distinta a como lo han hecho hasta ahora, que modifiquen su forma de beber alcohol que tanto les gusta. Estas enfermedades son consecuencia de la conducta humana con todo lo que implica de responsabilidad personal y de ejercicio de la libertad. Y no basta decretar lo que conviene hacer, ni recomendarlo o prescribirlo. No parece suficiente el legislar, prohibir y sancionar, sino que es necesario convencer. No sólo se trata de lograr que las personas ubiquen como un valor la preservación de la salud sino también que lo sean los hábitos saludables mismos. Para muchos adoptar estas conductas no sólo es un sacrificio, sino un atentado a sus libertades, cuya violación no sólo afecta su salud y su supervivencia, sino que los llena de culpas, a lo cual no son ajenos los propios médicos.

A mayor abundamiento, tal disciplina y sacrificio no garantiza la prevención en términos absolutos, tan sólo reduce su probabilidad, en la medida que se trata de enfermedades multicausales y el control de algunas de las causas (las que se pueden controlar) no las previene del todo.

Además, los estilos de vida saludables, si bien pueden disminuir los eventos cardiovasculares, de ninguna manera logran la inmortalidad, de

modo que, acaso, cambiarán la causa de la muerte.

Pero todo lo anterior no le resta valor a la prevención, tan sólo la ubica en su verdadera factibilidad. Si a esto se suma la magnitud de las fuerzas que se oponen a los cambios en razón de la rentabilidad de los “malos hábitos” se completa el pesimista panorama.

Más que darse por vencidos anticipadamente, se requiere entender que lo que se necesita es un cambio cultural, que no basta exhibir a los glotonos sedentarios, satanizar ciertos alimentos, prohibir los programas electrónicos o de televisión o sustituir las bebidas azucaradas.

La prevención de enfermedades frecuentemente es difícil de ubicar en la práctica. Se ha dicho que el éxito de la prevención es invisible, carece de dramatismo, frecuentemente requiere cambios persistentes de conducta y puede tardar mucho en lograr resultados. Las estadísticas vitales tienen poco efecto emocional y los beneficios no se revierten al pagador; el daño evitable se acepta como normal; las advertencias preventivas pueden ser inconsistentes. A pesar de sus obvias ventajas, las empresas no invierten en la prevención de las enfermedades de sus trabajadores. La prevención florecerá hasta que se incorpore como una cultura de salud.

Conclusión

Al ubicar la prevención de enfermedades en la adopción de ciertos estilos de vida favorables a la salud, irremediamente se conforma como un atentado a las libertades. Sólo en la medida en que tal prevención se convierta en un valor que el individuo es capaz de defender y priorizar, el sacrificio adquiere sentido. La responsabilidad del médico entonces no es ordenar sino convencer, es alcanzar logros afectivos y no sólo cognoscitivos, es persuadir

para promover conductas y no sólo simularlas, es incorporar la salud auténticamente en la escala personal de los individuos. Por lo pronto, el valor de la medicina curativa no se puede cuestionar ni considerarla el mal menor puesto que se fracasó al prevenir. La enfermedad en su conjunto no es evitable en una sociedad como la nuestra; lo son ciertas enfermedades en algunos individuos y bajo determinadas circunstancias. Hoy por hoy, sin desdeñar los esfuerzos preventivos, es necesario estar al acecho de la aparición de daños para atenderlos oportuna y eficazmente.

REFERENCIAS

1. Historia Natural de la Enfermedad. BuenasTareas.com. Recuperado el 24 septiembre 2013 de <http://www.buenastareas.com/ensayos/Historia-Natural-de-la-Enfermedad/23345.html>
2. León-Barúa R: Reflexiones sobre la esencia y campo de la medicina. *Diagnóstico* 2002;41-44.
3. López-Moreno S. Editorial: Salud pública y medicina curativa. Objetos de estudio y fronteras disciplinarias. *Salud Pública de México* 2000;42:2.
4. Feinstein A. Clinical Epidemiology II: The identification rates of disease. *Ann Intern Med* 1968;69:1037-1061.
5. Lifshitz A. La medicina personalizada no es sólo farmacogenómica. *Med Int Méx* 2009;25:335-336.
6. Fineberg HV. The paradox of disease prevention. Celebrated in Principle, Resisted in Practice. *JAMA* 2013;310:85-90.
7. Woolf SH. The power of prevention and what it requires. *JAMA* 2008;299:2437-2439.
8. Citado por Skrabanek P. La muerte de la medicina con rostro humano. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1999: 43.

En la enfermedad **ácido péptica**

omeprazol

INHIBITRON®

El inhibidor del Ácido gástrico

**Desde los
casos más
leves...**

**... hasta los
más severos**

 **LIOMONT**
ÉTICA FARMACEUTICA DESDE 1938



 **EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE**

INHIBITRON® Omeprazol Cápsulas, INHIBITRON F® Omeprazol Cápsulas, INHIBITRON® Omeprazol Solución inyectable, INHIBITRON® Omeprazol Solución inyectable. FORMAS FARMACÉUTICAS Y FORMULACIONES: INHIBITRON Cada CÁPSULA contiene: Omeprazol 10 mg y 20 mg Excipiente csp. 1 cápsula, INHIBITRON F Cada CÁPSULA contiene: Omeprazol 40 mg Excipiente csp. 1 cápsula, INHIBITRON INFUSION Cada frasco amplo con liofilizado contiene: Omeprazol sódico equivalente a 40 mg de Omeprazol, INHIBITRON (Solución Inyectable) Cada frasco amplo con liofilizado contiene: Omeprazol sódico equivalente 40 mg de Omeprazol La ampollera con diluyente contiene: Polietilenglicol 400 Gg, Ácido cítrico monohidratado 5 mg, Hidróxido de sodio 2,749 mg, Agua inyectable csp. 10 ml. INDICACIONES TERAPÉUTICAS INHIBITRON® está indicado para el tratamiento agudo y crónico de trastornos ácido-pépticos: Úlcera gástrica y duodenal, Esófago por reflujo gastroesofágico en adultos y en niños. Como coadyuvante en el tratamiento para erradicación de Helicobacter pylori en casos de úlcera péptica asociada con otros medicamentos; Gastropatía provocada por antiinflamatorios no esteroideos; Síndrome de Zollinger-Ellison; Profilaxis de la neumonía por aspiración, Síndrome de Mendelson en pacientes en los que se considera exista riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia general. En pacientes a los que se diagnostica una posible úlcera gástrica, se deberá considerar cuidadosamente la posibilidad de lesión maligna ya que el tratamiento podría diluirla y retrasar diagnóstico. Se ha demostrado que INHIBITRON® también es eficaz en casos de úlcera gástrica o duodenal y esófago por reflujo, reacciones a los tratamientos convencionales con otros medicamentos antisecretores antagonistas H2, INHIBITRON® Infusión y solución inyectable están indicadas como terapia alternativa y/o sustitutiva de la vía oral para las indicaciones arriba señaladas. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida al omeprazol y a los componentes de la fórmula. PRECAUCIONES GENERALES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA INHIBITRON® no se debe administrar durante el embarazo y la lactancia a menos que el médico tratante evalúe el beneficio para la madre y el riesgo potencial para el producto. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Generalmente INHIBITRON® es bien tolerado y tiene un amplio perfil de seguridad. A los dosis y esquemas terapéuticos recomendados, se han reportado en algunos casos, reacciones de intensidad leve que suelen ser reversibles al continuar con el tratamiento o al suspenderlo, sin que la relación con el tratamiento en muchos casos haya sido establecida. Les que se han reportado con mayor frecuencia son: prurito, erupción cutánea, eritema, urticaria, edema, náuseas, somnolencia, insomnio, diarrea, estreñimiento y flatulencia. En raras ocasiones se han reportado intolerancia, eritema multiforme y alérgico, artralgia, debilidad muscular y migrañas; parestesia, ocasionalmente confusión mental reversible, agitación, depresión y alteración predominantemente en pacientes severamente enfermos, eszimo, dolor abdominal, vómito, sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal. En ocasiones aumento de los enzimas hepáticos, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática severa preexistente, hepatitis con o sin ictericia e insuficiencia hepática. También pincostosis, leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia; mieloma general, reacciones de hipersensibilidad. Casos aislados de angioedema, hinchazón, broncoespasmo, urticaria, choque anafiláctico, distensión, edema periférico, visión borrosa y alteración del gusto. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GÉNERO En algunos casos la absorción de algunos fármacos se puede alterar por la disminución de la acidez intragástrica como es el caso de heparina, cuya absorción se reduce cuando se administra con omeprazol, cuya absorción se reduce cuando se administra con omeprazol. Debido a que el omeprazol es metabolizado en el CYP2C19, al tiempo de administración de diclofenaco, warfarina y fenitoina se prolongan. Se recomienda que en aquellos pacientes bajo tratamiento con warfarina y fenitoina se haga un seguimiento cuidadoso y de ser necesario se disminuya la dosis. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol y derivamina aumentan durante su administración en forma concomitante. PRECAUCIONES RELACION CON EFECTOS DE CARINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD En los ratones de la muestra gástrica tomadas a intervalos regulares sin embargo la mayoría de los ratones no mostraron cambios significativos, sin cambios patológicos significativos, ni cambios reproductivos después de varios ciclos de tratamiento con omeprazol. Hasta el momento no hay evidencia de que omeprazol tenga potencial mutagénico. Los estudios de efectos en la reproducción realizados en ratos y conejos, no han reportado ningún efecto teratogénico a dosis de toxicidad fatal. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL: Úlcera gástrica y duodenal: 1 cápsula de 20 mg una vez al día, durante 2 a 3 semanas consecutivas. En pacientes con úlceras refractarias a otros regímenes terapéuticos, se obtiene mejoría en la mayoría de los casos con una dosis de 40 mg de INHIBITRON® una vez al día. Esófago por reflujo: Cápsula de 20 mg una vez al día, durante 4 semanas. En los pacientes cuyos síntomas no hayan mejorado totalmente tras este período inicial, generalmente lo harán durante un período adicional de cuatro semanas de tratamiento. La dosis recomendada en niños: de 3 años de edad es 10 mg/día en la mañana. En niños > de 3 años de edad es 20 mg/día en la mañana. Síndrome de Zollinger-Ellison: La dosis inicial es de 60 mg una vez al día, esto se debe ajustar de manera individual y debe continuarse el tratamiento mientras que está indicado clínicamente. La mayoría de los pacientes se controlan con dosis de 20 a 120 mg/días. Si la dosis sobrepasa los 80 mg/días, esta debe dividirse y administrarse en dos tomas al día. En pacientes oncosos o con deterioro de la función renal o hepática, no son necesarios ajustes en la posología. VÍA PARENTERAL: Como alternativa y/o sustitución de la terapia oral. En pacientes con úlcera duodenal, gástrica y esófago por reflujo, cuando la administración oral no sea posible o no sea la mejor opción, se recomienda INHIBITRON® INFUSION por vía intravenosa 60 mg al día. La dosis se ajustará individualmente, cuando se requiera dosis mayores. Cuando la dosis exceda 60 mg en 24 horas el total deberá dividirse y aplicarse en dosis inyectables equivalentes. Para la profilaxis de la neumonía por aspiración, administrar 40 mg INHIBITRON® INFUSION 1 hora antes de la cirugía. Si la cirugía dura más de 2 horas, se debe administrar una dosis adicional de 40 mg. La suspensión en niños tratados por vía parenteral hasta el momento es limitada. MODOS DE ADMINISTRACIÓN: para utilizar INHIBITRON® INFUSION solución inyectable, se debe diluir el contenido del frasco amplo (40 mg de omeprazol) en 10 ml de solución salina o dextrosa al 5% y después llevar a 100 ml. de la misma solución para usar como infusión intravenosa lenta, en un período de 20 a 30 min. La solución debe ser empleada dentro de las primeras 12 horas cuando se utiliza solución salina y dentro de las primeras 6 horas cuando se utiliza solución dextrosa al 5%. Para mayor información, consulte el instructivo oncos. FORMA DE ADMINISTRACIÓN: para utilizar INHIBITRON® SOLUCIÓN INYECTABLE se debe extraer el contenido de la ampollera con 10 ml de diluyente (no debe emplearse otro solvente) el frasco amplo (40 mg de omeprazol) para administrar en bolo, durante 2.5 minutos (4 ml por minuto). La solución deberá emplearse de inmediato, en los 5 horas siguientes a la disolución del polvo. No se deben mezclar otros fármacos en la misma solución. Para mayor información, consulte el instructivo oncos. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS) Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación con INHIBITRON®. La dosis oral única hasta de 160 mg no ha sido bien tolerada. Se han realizado estudios clínicos en los que se han administrado dosis 1 y hasta de 270 mg en 24 horas hasta 650 mg por períodos de tres días sin que se haya reportado reacción adversa relacionada con el tiempo y la dosis. PRESENTACIONES: Caja con frasco con 7 y 15 cápsulas 40 mg. Caja con 7, 14, y 28 cápsulas de 10 y 20 mg en envase de burbujas. Caja con frasco con 7, 15, 28 y 60 cápsulas en envase de burbujas de 10 y 20 mg. Caja con un frasco amplo de 40 mg en polvo liofilizado para aplicación endovenosa. Caja con un frasco amplo con 40 mg de polvo liofilizado y ampollera con 10 ml de diluyente. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Llave exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. El empleo de este medicamento durante el embarazo, queda bajo responsabilidad del médico. Cápsulas: se incluye una bolsita con desecante "no ingerible" que debe conservarse dentro del frasco. Conserve el frasco bien tapado. Infusión y Solución inyectable: Hasta la solución se debe amparar según las instrucciones de administración de acuerdo con el instructivo oncos en el producto. Hecho en México por: LABORATORIOS LIOMONT, S. A. de C. V. Adolfo López Mateos Núm. 88 (Cajimilpa) Mérida, D. F. C. P. 93000 © Marca registrada Reg. 2727991, SSA, Reg. 31812014, SSA, Reg. 27622001, SVA N. No. de Entidad: 963390148373 No. de ingreso SSA: 03302035871



Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo

RESUMEN

Entre 1917 y 1920, la encefalitis letárgica fue una enfermedad neurológica epidémica, a menudo mortal. En adultos adoptó típicamente diversas manifestaciones somáticas de presentación variable (extrapiramidalismo [parkinsonismo postencefalítico]/disfunción de nervios craneales). Esta enfermedad misteriosa, epidémica y devastadora causó la muerte de cerca de 500,000 personas en Europa central entre 1917 y 1920. Se le denominó popularmente “la enfermedad del sueño”. A partir de 1940 esta enfermedad continuó ocurriendo esporádicamente, pero no más de manera epidémica. La descripción original de la encefalitis letárgica se ha atribuido al Barón Constantin Von Economo; sin embargo, éste nunca estableció una relación entre el microorganismo etiológico de la influenza con la encefalitis letárgica. Esta asociación se aclaró después de varias décadas (Vilensky y su grupo, 2008). En la actualidad se considera un trastorno poco frecuente, con casos esporádicos mencionados en la bibliografía médica después de 1921; recientemente se identificaron diversos agentes que comparten la fisiopatología de esta entidad y neurotropismo dirigido a la sustancia negra del mesencéfalo, entre ellos: seroconversión del coxsackievirus B3, virus de la encefalitis japonesa, virus de la influenza N1H1 (VIN1H1), virus de St. Louis, herpes virus humano tipo 8, virus del Oeste del Nilo (VON) y poliovirus. Comunicamos un caso de encefalitis letárgica sin determinación de su causa.

Palabras clave: encefalitis letárgica, parkinsonismo postencefalítico, enfermedad del sueño, virus de la influenza AN1H1, C. Von Economo, sustancia negra, virus del Oeste del Nilo, poliovirus.

Edgar Arrazola-Cortés,¹ Sergio Sauri-Suárez,² Dalia I González-Bustamante,⁶ Erika Meza-Dávalos,³ Josefina Hernández-Cervantes,⁴ Jorge Varela-Blanco⁵

¹Neurólogo y residente de neurofisiología.

²Neurólogo, Servicio de Neurología.

³Maestría en Neuropsicología, servicio de Investigación Clínica.

⁴Neurofisióloga, Jefa del Departamento de Neurofisiología.

⁵Neurofisiólogo, Departamento de Neurofisiología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

⁶Neuróloga, Hospital Regional número 72, IMSS.

Recibido: 17 de julio 2013

Aceptado: octubre 2013

Correspondencia

Dr. Sergio Sauri Suárez
Servicio de Neurología, Centro Médico
Nacional 20 de Noviembre
Félix Cuevas 540
03100 México, DF
sergiosauri@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Arrazola-Cortés E, Sauri-Suárez S, González-Bustamante DI, Meza-Dávalos E y col. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. Med Int Méx 2014;30:73-87.



Lethargic Encephalitis: Disease or Syndrome? Up-to-day in the Etiopathogenics of the Von Economo Disease

ABSTRACT

Between 1917-1920, the encephalitis lethargic was an epidemic neurological disease, often lethal. In adults it adopted various somatic manifestations with variable presentation (extrapyramidal symptoms [post-encephalitic parkinsonism]/ cranial nerve dysfunction). This mysterious, epidemic and devastating disease led to the death of nearly 500,000 peoples in Central Europe between 1917 and 1920 called "sleeping sickness". After 1940 the disease continued sporadically, but never in an epidemic manner. The original description is attributed to the Baron Constantin Von Economo, but he never correlated influenza etiologic microorganism with the development of encephalitis. This association was cleared after several decades until 2008. Currently it is considered a rare disorder with sporadic cases mentioned in the literature after 1921. Recently there are several agents identified sharing pathogenesis of this condition and its affinity to injure the substantia nigra bilaterally including: Coxsackievirus-seroconversion-B3, Japanese encephalitis virus, AN1H1 influenza virus, human herpes virus type-8, St. Louis virus, West Nile virus, and polioviruses. We present a case with lethargic encephalitis without identification of the etiologic agent.

Key words: lethargic encephalitis, post-encephalitic parkinsonism, sleeping sickness, Constantin Von Economo, substantia nigra, influenza virus AN1H1, West Nile virus, polioviruses.

Edgar Arrazola-Cortés,¹ Sergio Sauri-Suárez,² Dalia I González-Bustamante,⁶ Erika Meza-Dávalos,³ Josefina Hernández-Cervantes,⁴ Jorge Varela-Blanco⁵

¹Neurologist and resident of neurophysiology.

²Neurologist, Department of Neurology.

³Master in Neuropsychology, Department of Clinical Research.

⁴Neurophysiologist, Chief of the Department of Neurophysiology.

⁵Neurophysiologist, Department of Neurophysiology.

⁶Neurofisiólogo, Departamento de Neurofisiología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

⁷Neurologist, Hospital Regional 72, IMSS.

Received: July 17, 2013

Accepted: October 2013

Correspondence to:

Sergio Sauri Suárez

Department of Neurology, Centro Médico

Nacional 20 de Noviembre

Félix Cuevas 540

03100 México, DF

sergiosauri@yahoo.com.mx

This article must be quoted:

Arrazola-Cortés E, García S, Sauri-Suárez S, González-Bustamante DI, Meza-Dávalos E, et al. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. Med Int Méx 2014;30:73-87.



Paciente masculino de 17 años de edad, originario y residente de Cherán, Michoacán, México, estudiante de bachillerato, soltero, sin hijos, diestro, católico.

Inició su padecimiento el 4 de agosto de 2010 con cefalea, fiebre, disartria, disnea de medianos a pequeños esfuerzos de rápida evolución (un día), respiración paradójica y tiros intercostales, siguió inmediatamente con cuadriparesia, somnolencia y progresó rápidamente al estupor. Fue enviado al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre el 19 de agosto de 2010, con resonancia magnética de encéfalo que mostró hiperintensidad en T2 y FLAIR (Figura 1 A y B) e hipointensidad en T1 simple y sin reforzamiento con medio de contraste (Figura 1 C y D) en la sustancia negra bilateral; la punción lumbar, con estudio citoquímico de líquido cefalorra-

quídeo mostró: leucocitos 74 X C, linfocitos 100%, glucosa 48 g/dL, proteínas 28 mg/dL; los cultivos para hongos, bacterias y virus fueron negativos; TORCH negativo, panel viral negativo, anti-Gq1B negativo, anticuerpos contra el virus del Oeste del Nilo negativos, citológico normal. Recibió tratamiento con aciclovir, dexametasona e IgG durante cinco días.

Dos días posteriores a su ingreso cursó con mutismo acinético hasta el 26 de agosto de 2010 (Figura 2), cuando logró comunicarse con movimientos sutiles de los dedos, se documentó oftalmoplejía hacia todas direcciones con mayor dificultad para la supraversion (Figura 3), al igual que parkinsonismo (rigidez generalizada, rueda dentada, temblor de reposo con fascies inexpressiva e incapacidad para la deambulacion, (Figura 4). El 28 de agosto de 2010 se instauró tratamiento con levodopa/carbidopa 12.5/125 cada 6 horas, con lo que se redujeron los síntomas extrapiramidales (facies inexpressiva, temblor de reposo, rigidez con rueda dentada), en el curso de dos días el paciente inició la deambulacion con marcha festinante, propulsiva, acompañada de disminucion de braceo de manera simétrica (Figura 5), hipofonía, inestabilidad postural con evolución tendiente a la mejoría. La resonancia magnética nuclear de encéfalo de control realizada el 2 de septiembre de 2010 mostró los mismos cambios de intensidad en las mismas secuencias, pero con disminucion de las lesiones. Fue egresado a su domicilio el 10 de septiembre de 2010.

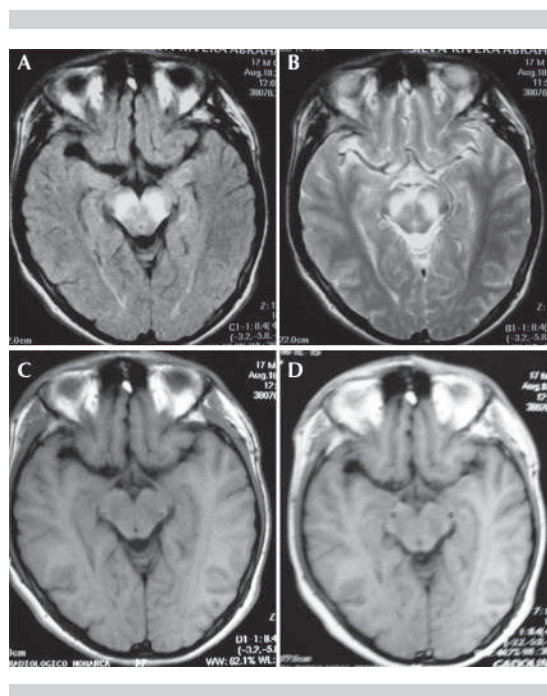


Figura 1. Resonancia magnética nuclear del encéfalo. A y B. Nótese la hiperintensidad en la sustancia negra en secuencias FLAIR y T2. C y D. Hipointensidad inusual en fases T1 simple y contrastada (asteriscos).

DISCUSIÓN

La encefalitis letárgica epidémica afectó a un gran número de individuos en Europa central entre 1916 y 1920,¹ causando la muerte de más de 500,000 personas. Constantin Von Economo (Figura 5) documentó las características clínico-patológicas (Figura 6), durante lo que parece haber sido uno de los primeros brotes de



Figura 2. El paciente muestra somnolencia excesiva, despierta al estímulo intenso, pero vuelve a quedarse dormido al cesar el estímulo.



Figura 3. A-E: Oftalmoplejía internuclear. F. Limitación para la supraversión de la mirada.

influenza en Viena en 1916;² sus observaciones y deducciones se registraron en publicaciones subsecuentes de este autor.³⁻⁶ Popularmente se denominó a la encefalitis letárgica como “enfermedad del sueño”. Esta entidad continuó apareciendo esporádicamente, pero a partir de 1940 no más de manera epidémica. El parkinsonismo postencefalítico fue la secuela más

común a largo plazo que seguía a las manifestaciones tempranas del trastorno y en ocasiones después de un periodo intermedio de aparente recuperación de meses a años. La estrecha similitud entre la encefalitis letárgica y la llamada “influenza epidémica española” durante el final de la primera Guerra Mundial ha sido motivo de controversia desde la descripción original de Von



Figura 4. Rigidez, signo de la rueda dentada, bradiscincia y fascies inexpresiva.

Economio en 1917, por tanto, se han utilizado argumentos epidemiológicos para reforzar y refutar las similitudes de estas dos condiciones clínicas.

Constantin Von Economo describió lesiones en la sustancia negra en la forma crónica en 1919 y señaló la importancia de sus núcleos en síndromes extrapiramidales en el mismo año que Trétajacoff, de manera independiente, describió la degeneración de la sustancia negra como el sello neuropatológico en la enfermedad de



Figura 6. Fotografía del barón Constantin von Economo en 1917.

Parkinson idiopática. Economo distinguió la encefalitis letárgica de la encefalitis hemorrágica y la gripe española que ocurrió en 1918-1919,



Figura 5. Fotograma que ilustra la secuencia de movimientos para la deambulacion así como la mejoría posterior al inicio del tratamiento con levodopa: postura encorvada, dificultad para el inicio de la marcha, marcha festinante, pasos cortos, braceo disminuido, giros compuestos.

somnolienta, ambas indicaban una profunda alteración de los estados del sueño reflejando una lesión en áreas funcionales relacionadas en el encéfalo. La ptosis y diplopía no eran frecuentes en este patrón, a medida que la enfermedad progresaba los movimientos involuntarios incrementados interferían con las acciones voluntarias, esto dificultaba la distinción entre la encefalitis letárgica de la corea. El pronóstico de este patrón era variable. La mortalidad en las etapas iniciales de la enfermedad fue tan alta como en la forma *somnolencia-oftalmopléjica*, esta forma seguía frecuentemente el patrón de la forma somnolienta y ocasionalmente el de la forma *acinética-amiostática*, las etapas tardías de esta forma se asociaban con una mortalidad más baja respecto a las otras (40%). La recuperación total fue menos común que en la forma somnolienta.

Aunque la forma *acinética-amiostática* era la manifestación menos común de la encefalitis letárgica aguda, ésta se asociaba con una alta proporción de secuelas crónicas, en esta forma crónica, Von Economo designó a la enfermedad como parkinsonismo en semejanza a la “parálisis agitante”, descrita previamente por James Parkinson en 1817. Estos pacientes también exhibían alteración del patrón sueño-vigilia, oftalmoplejía, diplopía, ptosis y debilidad general de los músculos oculares. La mortalidad en la etapa aguda de esta forma era menor que en las demás, aunque ésta tenía más probabilidad de progresión a una forma crónica.

La evolución de esta forma de encefalitis letárgica hacia el parkinsonismo crónico se reconoció en 1921.

Parkinsonismo postencefalítico: este síndrome se denominó así por la constelación clínica muy similar a la enfermedad de Parkinson idiopática, aunque establecer una diferencia entre parkinsonismo postencefalítico y enfermedad de Parkinson idiopática en ocasiones resultaba difícil; sin embargo, estos trastornos no resulta-



Figura 8. Dibujos originales de von Economo en los que delimita y menciona las estructuras relacionadas con la función del sueño en el tallo cerebral y las afectadas en la encefalitis letárgica.

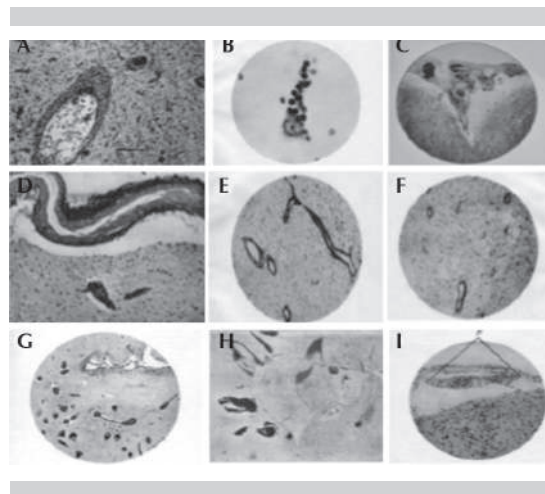


Figura 9. Histopatología de encefalitis letárgica en fase aguda. **A y B.** Tinción de manguitos corticales teñidos, neuronofagia y congestión. **D y E.** Degeneración lenticular y sustancia negra e inflamación con proliferación glial, respectivamente. **F.** Inflamación del tálamo óptico. **G y H.** Congestión glial, proliferación y trombosis de puente bajo y bulbo, respectivamente. **I.** Degeneración cerebelosa.

ban clínicamente del todo idénticos. La principal diferencia fue la edad de inicio, el inicio del parkinsonismo postencefalítico sobrevenía en cualquier grupo de edad, incluida la población infantil. Otras diferencias clínicas incluían la ausencia en el parkinsonismo postencefalítico del temblor en “cuenta monedas” característico

de la enfermedad de Parkinson idiopática, el parkinsonismo postencefalítico progresaba más rápido y en brotes, a diferencia de la progresión lenta de la enfermedad de Parkinson idiopática. Von Economo discernió que en ambas entidades existían alteraciones de estructuras similares.

Desde 1918 se han identificado muchos virus que pueden causar encefalitis; sin embargo, ninguno de ellos produce de manera consistente el espectro típico de síntomas y subsecuentes secuelas parkinsonianas que caracterizan a la encefalitis letárgica.³

Las reacciones secundarias a agentes infecciosos, toxinas ambientales y bacterianas también pueden producir síntomas encefalíticos inespecíficos. Las lesiones patológicas similares a las que se observan en la encefalitis letárgica pueden ser causadas por una gran cantidad de virus y toxinas. Sin embargo, para que un agente específico sea propuesto como causa de encefalitis letárgica, éste debe cumplir diversos criterios. Primero, éstos deben ser capaces de causar no sólo síntomas encefalopáticos generales, sino también el espectro de síntomas típicos de encefalitis letárgica.⁹ Además, la enfermedad debe cumplir criterios epidemiológicos de certeza: ocurrencia en pequeños brotes durante el curso de unos pocos meses a finales del invierno o principio de la primavera, sin evidencia de contagio directo, infección en la población de todas las edades, causa de muerte en 20 a 50% de los casos, con parkinsonismo crónico como secuela.¹⁰ Aunque algunos casos esporádicos similares a la encefalitis letárgica se describen ocasionalmente, es evidente que la enfermedad en forma epidémica ha desaparecido. Los arbovirus, incluidos en las familias *Togaviridae* y *Flaviviridae*, entre otros, son virus ARN transmitidos por artrópodos pequeños que cumplen muchos de estos criterios. Sin embargo, las encefalitis epidémicas relacionadas con arbovirus causan síntomas exactamente iguales

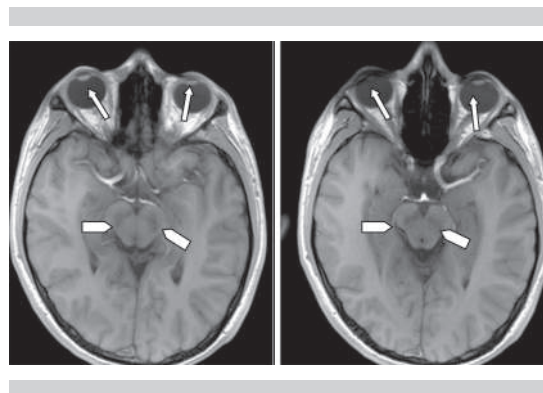


Figura 10. Imágenes en T1 que muestran hipointensidad de la sustancia negra bilateral (puntas de flecha), apreciándose disconjugación de la mirada (flechas).

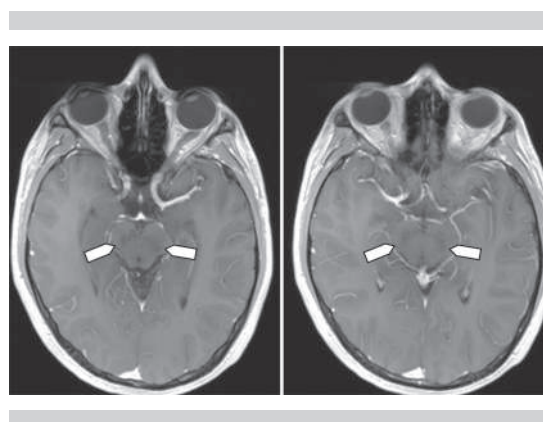


Figura 11. Imágenes en T1 con administración de medio de contraste, las lesiones de la sustancia negra bilateral persisten hipointensas (puntas de flecha), continúa apreciándose disconjugación de la mirada.

a los de la encefalitis letárgica, pero tienen un patrón estacionario prácticamente contrario al asociado con esta última, con un pico a finales del verano y principios del otoño.¹¹

La encefalitis letárgica inicialmente se confundía con poliomielitis; sin embargo, se reconoció que los síntomas, estacionalidad y especialmente la edad de distribución de casos de poliomielitis no fueron consistentes con encefalitis letárgica.

El grupo de enterovirus (*picornaviridae*), al cual pertenece el poliovirus, también incluye al coxsackievirus y ecovirus, algunos pueden causar encefalitis. Sin embargo, ninguno se distingue por causar la gama total de síntomas de la encefalitis letárgica y la mayor parte de ellos, al igual que con la poliomielitis, tienden a causar enfermedades predominantemente de la infancia.¹² Los autores concluyen que, aunque la patología y epidemiología del parkinsonismo postencefalítico son consistentes con un origen viral, ninguno resulta con secuelas parkinsonianas crónicas parecidas a las del parkinsonismo postencefalítico. Los efectos colaterales de la

toxicidad por fármacos, toxinas ambientales o neurotoxinas producidas por bacterias son causas alternas con repercusión en el sistema nervioso central. Recientemente se reconocieron subtipos desconocidos de herpes virus, por ejemplo, herpes virus humano 8, que fue identificado como agente causal de sarcoma de Kaposi y quizá también sea una causa enigmática de encefalitis letárgica.¹³

Influenza y encefalopatía-encefalitis

La encefalopatía relacionada con la influenza se observa principalmente en poblaciones pediátricas en Asia, a menudo sobreviene en el pico de las enfermedades virales y puede ser mortal.¹⁴ El líquido cefalorraquídeo generalmente es normal y el encéfalo muestra mínimos cambios histopatológicos; sin embargo, muestra congestión severa en autopsias. Se ha reportado que el virus se ha recuperado en titulaciones bajas en tejidos extrapulmonares, incluidas las meninges.¹⁵ Una condición más grave, la encefalopatía necrotizante aguda, también se ha relacionado con infección del virus de la influenza y otros patógenos virales.¹⁶

El síndrome de encefalitis postinfluenza es extremadamente raro y, en contraste con la encefalopatía, ocurre dos o tres semanas después de la

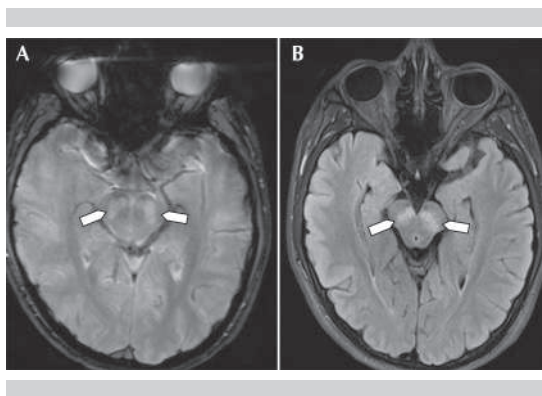


Figura 12. Resonancia magnética nuclear en fase T2 (A) y FLAIR (B). Predomina la hiperintensidad de la sustancia negra en estas secuencias.

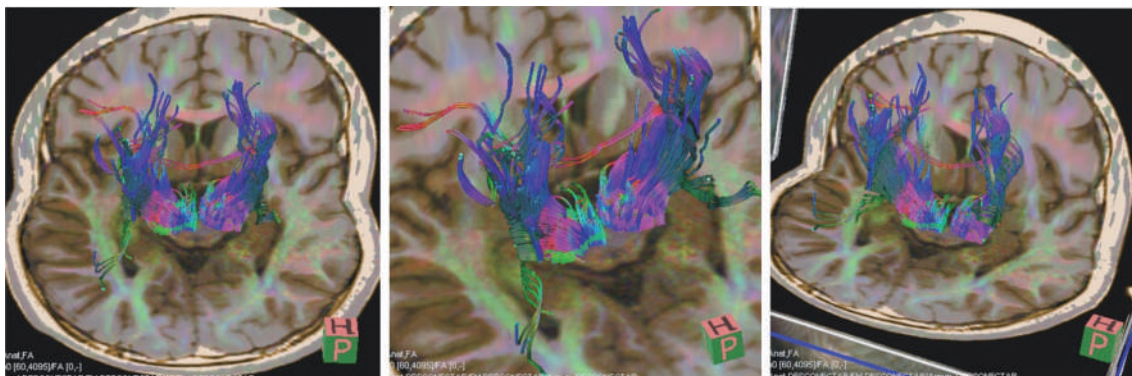


Figura 13. Tractografía: interrupción de las fibras nigroestriatales (iluminadas en rosa).

recuperación de la influenza, el líquido cefalorraquídeo muestra cambios inflamatorios y siempre hay recuperación. Se ha propuesto un mecanismo autoinmunitario; sin embargo, la asociación con la infección por influenza es tenue, debido a que el virus no se ha obtenido del encéfalo o del líquido cefalorraquídeo. Por otro lado, el ARN del virus de la influenza se ha reportado por reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) del líquido cefalorraquídeo y la serología inicial puede reflejar de manera aproximada una elevación en la titulación.¹⁷

La influenza es causa conocida de meningoencefalitis viral, pero ésta es poco frecuente, en un estudio de 11 años de más de 22,000 cultivos de muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningoencefalitis se obtuvo el aislamiento de 1,270 virus, pero sin casos de influenza únicos.¹⁸

El periodo de los brotes de las dos enfermedades en la misma ubicación geográfica también pesa contra la hipótesis que vincula a la encefalitis letárgica con la influenza. Posiblemente la primera se deba a una respuesta autoinmunitaria retrasada, desencadenada por la influenza. El soporte experimental de la teoría autoinmunitaria proviene del estudio de una inmunización única en conejos. La infección por el virus de la influenza N1H1 (ANWS/33, AWSN/33, A/Bellamy/42 y A/New Jersey/76), pero no otras cepas de influenza A y B, producía anticuerpos para una proteína neural de 37 kDa, también presente en humanos.¹⁹

Es frustrante que después de al menos un siglo de esfuerzo se conozca muy poco acerca del origen de la encefalopatía letárgica. Existen numerosas limitaciones técnicas que podrían dar falsos negativos experimentales. En la actualidad en los anfiteatros no se refrigeran los cadáveres, por tanto, se produce autólisis que provoca degradación viral, después de

la cual el encéfalo es notoriamente difícil de fijar, y la fijación con formalina es subóptima para estudios moleculares. Existen dificultades para el procesamiento de lisado de fijaciones con formalina, el tejido embebido en parafina es el problema común para inhibidores de PCR, todos estos factores pueden afectar de manera adversa su sensibilidad (Figura 14 y Cuadro 1).²⁰

La causa de la forma epidémica nunca se ha explicado de manera satisfactoria y es motivo de controversia. La hipótesis aceptada más ampliamente es que el virus de la influenza AN1H1 era el microorganismo principalmente implicado. Esto se debe, sobre todo, a la propagación pandémica de este virus durante la primera Guerra Mundial. Por tanto, una estrecha relación causal entre ambos trastornos fue considerada por muchas autoridades aún con escepticismo, y se

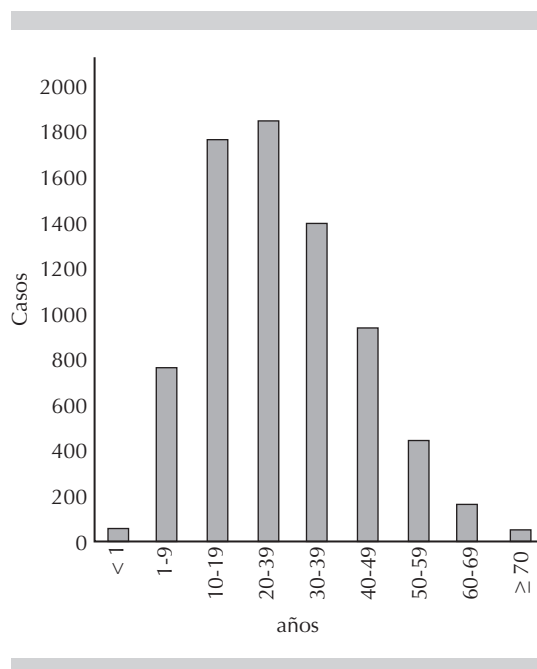


Figura 14. Incidencia por edad (1915-1937) según reportes de la bibliografía.



Cuadro 1. Estudios experimentales de la hipótesis de la influenza

Referencia	Tipo	Hallazgos	Detalles clínicos	Comentarios
Martilla y su grupo, 1977	S	No se encontraron diferencias entre 23 casos de parkinsonismo postencefalítico y 421 casos de enfermedad de Parkinson en controles para anticuerpos para cromatina de influenza P/R8/34	No se proporcionaron detalles sobre cómo se distinguió el parkinsonismo postencefalítico de la encefalitis letárgica	Los autores indicaron que los resultados no apoyan los hallazgos de Gamboa y col. (1974)
Martilla y su grupo, 1977 b	S	No se encontraron diferencias significativas entre 20 casos de parkinsonismo postencefalítico y 55 casos de enfermedad de Parkinson y controles pareados sobre anticuerpos para cromatina de influenza PR/8/34 y Sw/1976 muy similar a los pacientes con parkinsonismo postencefalítico como en el estudio de Martilla y col. 1977 ^a	Pacientes con parkinsonismo postencefalítico ya sea que hayan tenido recuperación de encefalitis o crisis oculogíricas	Los autores consideraron que las concentraciones de anticuerpos de pacientes que están asociados con el virus tienen mayor probabilidad del haber causado la pandemia de influenza
Issacson y su grupo, 1995	R	No lograron detectar ARN del virus de la influenza en pacientes con parkinsonismo postencefalítico	Sin datos clínicos proporcionados	Implica que el virus podría haber sido detectado durante la fase de la enfermedad
McCall y su grupo, 2001	R	Detección de β2-microglolulina de 2 pacientes con encefalitis letárgica, 3 posibles pacientes y 2 víctimas de parkinsonismo postencefalítico, pero con incapacidad para detectar fragmentos del virus de la influenza	4/6 casos de parkinsonismo postencefalítico tuvieron crisis oculogíricas; todos tuvieron características encefalíticas consistentes con Von Economo	Los autores notaron la posibilidad de efectos secundarios de la influenza, por ejemplo, autoinmunidad de encefalitis letárgica
Gamboa y su grupo, 1974	A	Los antígenos NWS y WSN detectados en el hipotálamo y el mesencéfalo de 6 pacientes con parkinsonismo postencefalítico, pero pacientes sin enfermedad de Parkinson	4/6 tuvieron crisis oculogíricas, todos tuvieron características consistentes con Von Economo	El estado de los resultados de los pacientes no son pruebas concluyentes del origen de la encefalitis letárgica
Elizan y Calsals, 1998	A	Inmunohistoquímica negativa para diversas cromatinas de influenza incluyendo en una encefalitis letárgica aguda y un cerebro con parkinsonismo postencefalítico	Parkinsonismo postencefalítico que haya ocurrido con crisis oculogíricas, los casos de encefalitis letárgica fueron masculinos de 20 años de edad quienes fallecieron una semana después de padecer cefalea, somnolencia, fiebre y coma	Los autores sugieren que los resultados negativos posiblemente se deben a la detección de antígenos no sensibles, una evaluación del antígeno, evaluación antigénica de manera no apropiada o virus ausente durante el fallecimiento

Tomado de la referencia 20.

afianzó solamente durante las dos epidemias en épocas pasadas.

La encefalitis letárgica se consideró una enfermedad psiquiátrica por excelencia. La vasta mayoría

de quienes supervivieron al periodo inicial del trastorno se encontraron llenos de afecciones neurológicas (parkinsonismo principalmente), así como alteraciones psiquiátricas que variaban desde el nerviosismo y pérdida de concentración, hasta un síndrome que era difícil de distinguir de la esquizofrenia. La mayoría de las víctimas tenía menos de 40 años de edad al momento de la infección, por lo que estas secuelas neuropsiquiátricas representaban un problema a largo plazo para los pacientes y sus familiares. La intensificación de la evolución perturbadora de la enfermedad resultaba en un periodo prolongado de aparente bienestar que se interponía entre la recuperación del ataque inicial y la aparición de secuelas, típicamente en un intervalo variable de meses a años e, incluso, décadas.²¹

Importantes investigaciones revelaron la notable mutabilidad genética del virus de la influenza. Las pandemias de influenza de acuerdo con modelos actuales ocurren cuando el “desplazamiento antigénico” facilita la emergencia súbita de una cepa nueva del virus, esto provee un cambio inmunológico para los huéspedes potenciales no preparados. El desplazamiento antigénico es el proceso durante el cual una cromatina de influenza existente adquiere un nuevo gen de hemaglutinina, codificando una proteína distinta de manera muy marcada a la expresada previamente por este virus, por intercambio de cromatina con otro virus, con la posibilidad más temible de que se inicie en la actualidad la introducción del gen de hemaglutinina del virus de la influenza aviar H5N1, que es poderosamente patogénico. Este proceso es distinto del que resulta por incremento del “desplazamiento antigénico” en la constitución de aminoácidos del virus de la influenza de hemaglutinina y proteínas neuraminidasa (N), las cuales alteran las propiedades de unión a anticuerpos del virus sin alterar radicalmente otras propiedades del virus.²²

Se ha descrito un daño de la sustancia negra en la poliomielitis asociada con vacunación, además, se ha postulado que la infección por poliovirus es un posible factor de riesgo tardío de enfermedad de Parkinson. Existen diversos reportes de incremento en la incidencia de enfermedad de Parkinson idiopática en adultos que tuvieron diagnóstico de poliomielitis en la infancia.²³⁻²⁵

El líquido cefalorraquídeo generalmente es normal y el encéfalo muestra mínimos cambios histopatológicos, con congestión grave observada en autopsias.

Otros agentes implicados en la encefalitis letárgica, aunque de manera infrecuente, además de los ya comentados, son: el virus del sarampión, de Epstein-Barr y Coxsackie B.²⁶

En una revisión reciente de 2011 se reforzó la correlación entre estas entidades y la subsecuente aparición de encefalitis letárgica, con especial atención nuevamente a las diversas cepas del virus de la influenza, coxsackievirus, el virus de la encefalitis japonesa, virus del Oeste del Nilo y el VIH, compartiendo en su fisiopatología la producción de anticuerpos antineuronales contra ganglios basales obtenidos por inmunoadsorción (Anti-GB-Abs).²⁷

Histopatología

Las características histopatológicas observadas de manera consistente en necropsias de pacientes con encefalitis letárgica son:

- Inflamación de la sustancia gris no hemorrágica con hallazgos macroscópicos negativos en la mayoría.
- Congestión superficial, hemorragias meníngeas ocasionales.
- Especial daño de la sustancia negra, locus ceruleus y otras áreas del tallo cerebral; no



se observan cuerpos de Lewy, pero con amplia propagación de marañas neurofibrilares (sin placas).

- Infiltración linfocítica en los ganglios basales, el mesencéfalo, el puente y el acueducto de Silvio.
- Neuronofagia (menor a mayor).
- Daño menor de la corteza cerebral y el cerebelo.^{28,29}

Neuroimagen

La resonancia magnética ilustra diversos puntos de interés, primero demuestra que los pacientes con encefalitis letárgica tienen correlación clínico-radiológica, aunque se ha descrito previamente despigmentación en la sustancia negra en piezas patológicas,³⁰ estos cambios pueden demostrarse *in vivo* con estudios de resonancia magnética, que ayudan a los médicos en el diagnóstico de este síndrome complicado. Segundo, las lesiones se encuentran bien localizadas en la sustancia negra de manera bilateral. Esto correlaciona bien con los signos extrapiramidales del paciente, en un individuo sano, la sustancia negra, una región que conecta los ganglios basales con el estriado, consiste en células oscuras pigmentadas y producen dopamina, un neurotransmisor químico, los ganglios basales modulan la acción de la dopamina, responsable de la planeación y el control automático de los movimientos del cuerpo a través de la vía talámica-corticobasal. El agotamiento bilateral de dopamina de la sustancia negra interrumpe esta vía y produce bradicinesia con rigidez; sin embargo, aun no se aclara por qué la sustancia negra se daña de manera selectiva en la meningoencefalitis; desafortunadamente, es difícil aislar el agente etiológico en la mayor parte de las ocasiones en cultivos para virus o bacterias. Tercero, las lesiones en la resonancia magnética muestran la evolución rápida y progre-

sión subsecuente de la enfermedad, la resonancia magnética en un inicio revela cambios bilaterales en la sustancia negra, sugerente de un proceso muy agudo, tres semanas más tarde muestra lesiones hipointensas inusuales con bordes de alta señal en imágenes de T1 ponderado, la causa del borde de alta señal aún no es clara, pero puede representar atrapamiento iónico paramagnético. Estos cambios aún persisten tres meses después, lo que sugiere que probablemente representan áreas de daño focal con encefalomalacia quística. En conclusión, aunque la despigmentación de la sustancia negra se ha descrito previamente en piezas patológicas de pacientes con encefalitis letárgica, es raro encontrar estas lesiones confinadas a la sustancia negra de manera bilateral.³⁰

Criterios clínicos para el diagnóstico de encefalopatía letárgica

Howard y Less propusieron siete criterios mayores para el diagnóstico de encefalopatía letárgica, definiéndola como una enfermedad encefalítica aguda o subaguda con al menos tres de los siguientes criterios: *a)* signos de daño de los ganglios basales, *b)* crisis oculogiras, *c)* oftalmoplejía, *d)* comportamiento obsesivo-compulsivo, *d)* mutismo acinético, *e)* irregularidad respiratoria central, *f)* somnolencia, inversión del sueño o ambos.³¹

Abordaje actual en pacientes con encefalopatía letárgica confirmada o probable

Aunque recientemente no se han reportado brotes de encefalopatía letárgica, ésta aún ocurre de manera regular, por tanto, al encontrarse con un caso sugerente de encefalopatía letárgica, con las características clínico-radiológicas comentadas y la dificultad aunada para aislar el agente etiológico durante el transcurso de la historia médica, recientemente se sugirió realizar extensas investigaciones de laboratorio y exámenes para tratar de identificar de manera precisa al agente implicado. Entre estos estudios

destacan: anticuerpos intraneuronales (anti-BG-Abs) contra ganglios basales detectados por inmunoabsorción, imágenes de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG PET) y ^{18}F -fluorodopa (^{18}F -DOPA) y, en casos selectos, videoelectroencefalograma. En un estudio realizado en 2009 por López-Alberola y su grupo, en la universidad de Miami, se evaluaron ocho pacientes (5/3) de 2 a 28 años de edad (media: 9.3 ± 9.5) con encefalopatía, trastornos del sueño y síntomas extrapiramidales que estuvieron presentes en todos los casos. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis en el líquido cefalorraquídeo en 5 de 8 pacientes, las imágenes de resonancia magnética mostraron anomalías estructurales en 7 de 8 casos y los estudios de ^{18}F -FDG PET mostraron hipermetabolismo gangliónico basal en 4 de 7 pacientes, el tratamiento aprobado incluyó inmunomodulación y terapia sintomática. No se reportó la mortalidad en esta serie; sin embargo, continúan ocurriendo casos de encefalitis letárgica, aunque de manera esporádica. El diagnóstico debe establecerse sobre la sospecha clínica con apoyo de exámenes de laboratorio y estudios de imagen, lo que permitirá el diagnóstico y tratamiento oportunos, por tanto, en pacientes con sospecha de encefalitis letárgica se sugiere que, además de los estudios convencionales como reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa para arbovirus, enterovirus y las diversas cepas de influenza comentadas, se realice el estudio de anticuerpos intraneuronales (anti-BG-Abs).³²

DISCUSIÓN

Entre 1917 y 1920, la encefalitis letárgica fue una enfermedad neurológica epidémica, a menudo letal, con mortalidad de alrededor de 500,000 personas entre 1917 y 1940; en la actualidad la enfermedad se manifiesta de manera esporádica. Sin embargo, en la primera década del siglo XXI –con el desarrollo de in-

novadores auxiliares de bioingeniería, mejoría de la tecnología imagenológica y una amplia gama de medios tecnológicos para obtener serología de mayor precisión– se identificaron diversos agentes implicados en la aparición de encefalitis letárgica, por tanto, a propósito de nuestro caso informado, quien cursó estrictamente con los criterios clínicos y paraclínicos establecidos, sin identificar lamentablemente al agente causal y en cualquier caso similar deben tenerse en cuenta los diversos agentes etiológicos identificados hasta la fecha, como el virus de la influenza y sus diferentes cepas y subtipos N1H1 (ANWS/33, A/WSN/33, A/Bellamy/42 y A/New Jersey/76), coxsackievirus, el virus de la encefalitis japonesa, virus del Oeste del Nilo, virus de St. Louis y el VIH, herpes virus humano tipo 8, vacunación postpoliomielitis y sarampión en casos infantiles. Por tanto, no debe menospreciarse la realización de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa para la determinación de los mismos, así como las pruebas imagenológicas adicionales mencionadas (tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa y ^{18}F -fluorodopa). Gracias a todos los avances tecnológicos se establece que la encefalitis letárgica no sólo es una entidad estrechamente asociada de manera aislada con el virus de la influenza, sino que abarca una amplia gama de agentes y posibilidades que hay que considerar. Por tal motivo, sugerimos que la encefalitis letárgica o la enfermedad de Von Economo debe llamarse a futuro síndrome de encefalitis letárgica o síndrome de Von Economo porque con los recientes avances en la medicina se ha demostrado que no sólo el virus de la influenza produce las manifestaciones clínicas de esta entidad, sino que diversos enterovirus son productores de anticuerpos anti-GB con afección predominante en masas grises centrales y, de manera particular, en la sustancia negra bilateral. Por tanto, ante un caso de encefalitis letárgica deben agotarse todas las posibilidades diagnósticas.



REFERENCIAS

1. Raghav S, Seneviratne J, McKelvie PA, Chapman C, et al. Sporadic encephalitis lethargica. Case reports. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14:696-700.
2. Vilensky JA, Foley P, Gilman S. Children and encephalitis lethargica: A historical review. *Pediatr Neurol* 2007;37:79-84.
3. Von Economo C. Encephalitis lethargica (Translated in: van Bogeart L, Théodoridés J. Constantin Von Economo. The man and the scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Wien Klin Wschr* 1917;30:581-583.
4. Von Economo C. New contributions to encephalitis lethargica (Translated in: van Bogeart L, Théodoridés J. Constantin von Economo. The man and the scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Neurol Centralblatt* 1917;63:866-878.
5. Von Economo C. A case of chronic encephalitis lethargica with intermittent course. Remarks regarding flu encephalitis (Translated in: van Bogeart L, Théodoridés J. Constantin Von Economo. The man and the scientist Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Münchener medizinische Wochenschrift* 1919;66:1311-1313.
6. Von Economo. Influenza encephalitis and encephalitis lethargica (Translated in: van Bogeart L, Théodoridés J. Constantin Von Economo. The man and the scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Wien Klin Wschr* 1919;32:393-396.
7. Von Economo. C. Encephalitis lethargica: Its sequelae and treatment, translated by KO Newman. London Oxford University Press, 1931.
8. Triarhou, LC. History of Neuroscience: Constant in von Economo 2007;1876-1931.
9. Reid AH, McCall S, Henry JM, Taubenberger JK. Experimenting on the past: The enigma of von Economo's encephalitis lethargica. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:663-670.
10. Casals J, Elizan TS, Yahr MD. Postencephalitic parkinsonism—A review. *J Neural Transm* 1998;105:645-676.
11. Booss J, Esiri MM. Viral encephalitis. Oxford: Blackwell Scientific, 1986.
12. Smith HF. Epidemic encephalitis (encephalitis lethargica, nona). Report of studies conducted in the United States. *Public Health Reports* 1921;36:207-242.
13. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-1869.
14. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;186:45-56.
15. Hoult JG, Flewett TH. Influenza encephalopathy and postinfluenza encephalitis. *Lancet* 1958;2:11-15.
16. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-651.
17. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatry Clin Neurol* 1997;51:181-184.
18. Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006;43:1578-1579.
19. Laing P, Knight JG, Hill JM, Harris AG, et al. Influenza viruses induce autoantibodies to a brain-specific 37-kDa protein in rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1998-2002.
20. McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: A critical analysis. *J Neuro Virol* 2008;14:177-185.
21. Paul Bernard Foley. Encephalitis lethargica and influenza I. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *J Neural Transm* 2009;116:143-150.
22. Maurizi CP. Influenza caused epidemic encephalitis (encephalitis lethargica): the circumstantial evidence and a challenge to the naysayers. *Med Hypotheses* 1989;28:139-142.
23. Franca MC jr, Schmutzler KMR, Garibaldi SG, Zanardi VA, et al. Bilateral substantia nigra involvement in vaccine-associated poliomyelitis. *Neurology* 2006;66.
24. Vincent FM, Myers WG. Poliomyelitis and parkinsonism. *N Engl J Med* 1978;298:688-689.
25. Bodian D. Histopathologic basis of clinical findings in poliomyelitis. *Am J Med* 1949;6:563-577.
26. Foley PB. Encephalitis lethargica and influenza II. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *J Neural Transm* 2009;116:143-150.
27. Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. Viral parkinsonism, molecular basis of disease 2009;714-715.
28. Ghaemi M, Rudolf J, Schmülling S, Bamborschke S, et al. FDG- and Dopa-PET in postencephalitic parkinsonism. *J Neural Transm* 2000107:1289-1295.
29. Anderson LL, Vilensky JA, Duvoisin RC. Review: Neuropathology of acute phase encephalitis lethargica: a review of cases from the epidemic period. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2009;35:462-472.
30. Kun LN, Yian SY, Haur LS, Tjia Helen. Bilateral substantia nigra changes on MRI in a patient with encephalitis lethargica. *Neurology* 1999;53:1860-1862.
31. Howard RS, Lees AJ. Encephalitis lethargica: a report of four recent cases. *Brain* 1987;110:19-35.
32. López-Alberola R, Georgiou M, Sfakianakis G, Singer C, et al. Contemporary encephalitis lethargica: Phenotype, laboratory findings and treatment outcomes.



Trombosis venosa yugular externa

RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente de 66 años de edad que cuatro semanas posteriores al retiro de catéter central en posición subclavia derecha tuvo astenia, adinamia, cefalea, aumento de volumen en el lado derecho del cuello y dolor. El ultrasonido doppler de vasos del cuello y la TAC contrastada corroboraron el diagnóstico de trombosis venosa yugular derecha y de la vena subclavia ipsilateral. Se inició tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular durante cinco días y posteriormente anticoagulación formal con antagonista de la vitamina K. Si bien existe poca información de casos comunicados, se han realizado algunos estudios que reportan como causas más frecuentes: malignidad (32.7%), catéteres venosos (22.4%) y estados protrombóticos (8.2%). El cuadro clínico asociado en orden de frecuencia consiste en: fiebre, leucocitosis, dolor cervical en la región trombosada, masa palpable en el cuello y signo del cordón, entre otros. El ultrasonido doppler y la TAC son los estudios de gabinete de elección para corroborar el diagnóstico. El tratamiento es con anticoagulación.

Palabras clave: trombosis venosa yugular, catéter venoso central, heparina, antagonistas de la vitamina K.

Left Jugular Venous Thrombosis

ABSTRACT

This paper reports the case of a 66-year-old man, who four weeks after right subclavian central venous catheter was retired began with asthenia, adynamia, headache, pain and swelling in the right neck area. A Doppler and a contrast CT corroborated the diagnosis of right jugular vein and ipsilateral subclavian vein thrombosis. Anticoagulation treatment with low molecular weight heparin was administered for five days and then we began formal anticoagulation with vitamin K antagonist. There is little information regarding this pathology but some studies have reported among the causes: malignancy 32.7%, venous catheters 22.4% and prothrombotic 8.2%. The clinical manifestations in frequency order is: fever, increased white blood count, neck pain in the thrombi region, swelling in the neck area and string sign among others. Doppler US and CT are the gold standard for diagnosis, and the treatment is based on anticoagulation.

Key words: jugular venous thrombosis, central venous catheter, heparine, vitamin K antagonists.

Emmanuel Solís-Ayala,¹ Luis Fernando García-Frade Ruiz²

¹ Residente de Medicina Interna.

² Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal.

Recibido: 22 de julio 2013

Aceptado: octubre 2013

Correspondencia

Dr. Luis Fernando García-Frade Ruiz
doctorfrade@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Solís-Ayala E, García-Frade Ruiz LF. Trombosis venosa yugular externa. Med Int Méx 2014;30:88-91.



Masculino de 66 años de edad, sin antecedentes heredo-familiares de importancia para el padecimiento actual. Tabaquismo positivo a razón de 20 cigarrillos al día durante 20 años, con índice tabáquico de 20. Tenía diagnóstico de hipertiroidismo en tratamiento con tiamazol, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento con salmeterol-fluticasona y tiotropio, así como hipertensión arterial sistémica tratada con nebivolol. Tenía el antecedente de neumonía adquirida en la comunidad que requirió manejo intrahospitalario con colocación de catéter en la región subclavia derecha para la administración de líquidos y fármacos durante siete días, con egreso del hospital en adecuadas condiciones cuatro semanas previas al inicio de su padecimiento actual, mismo que inició tres días previos a su ingreso con astenia, adinamia, cefalea frontal bilateral de tipo opresivo, constante, con irradiación a la región occipital. De manera concomitante se observó aumento de volumen en la región cervical derecha y eritema, con dolor a la palpación y sensación de induración sobre el trayecto del vaso sanguíneo.

Se le recibió con signos vitales estables. A la exploración física destacó el aumento de volumen del lado derecho del cuello y del hueco supraclavicular ipsilateral, con eritema localizado, induración, signo de la cuerda positivo, pulso carotídeo derecho con disminución de la amplitud y sin soplo.

La tomografía con contraste de cuello reportó trombosis de la vena yugular externa derecha y de la vena subclavia ipsilateral.

Se continuó protocolo diagnóstico con TAC toracoabdominal, panendoscopia y colonoscopia sin encontrarse un factor asociado y se inició anticoagulación formal, inicialmente con enoxaparina a dosis terapéutica de 60 mg SC cada 12 horas y posteriormente con acenocumarina a dosis inicial de 4 mg hasta alcanzar el

INR deseado. Se dio de alta por mejoría clínica y el seguimiento y la anticoagulación formal continúan en la consulta externa.

DISCUSIÓN

Aunque es menos común que la trombosis venosa profunda de miembros pélvicos, la trombosis venosa de miembros superiores está en aumento con 4% de los casos. Hasta ahora el principal factor predisponente es un catéter venoso central, que se asocia, incluso, en 75% de los casos.¹

Etiología

Si bien existe poca información de casos comunicados, se han realizado algunos estudios que reportan como causas más frecuentes: malignidad (32.7%), catéteres venosos (22.4%) y estados protrombóticos (8.2%).² Por el contrario, Marinella y colaboradores informan las siguientes causas más frecuentes: catéteres venosos (72%), infección (28%), malignidad extratorácica (22%), malignidad torácica (21%), insuficiencia renal (21%) e insuficiencia cardíaca (8%).³

Además de estas asociaciones, se reportan otros factores de riesgo de trombosis yugular, como los trastornos hereditarios de la coagulación, entre ellos, la deficiencia del factor V de Leiden es el más frecuente, seguido de la mutación de la protrombina G20210A.⁴

Entre los factores adquiridos, la edad juega un papel importante, con dos grupos etarios: el primero es en niños pequeños y el segundo en personas mayores. A medida que la edad es mayor el riesgo de trombosis asociada con los catéteres se incrementa.

Otros factores predisponentes son una cuenta elevada de plaquetas al momento de la colocación y trombosis previas.⁴

También deben considerarse los factores externos asociados con la trombosis, como el tipo de catéter utilizado; los fabricados de silicón o poliuretano se asocian con menor riesgo de trombosis que los de polietileno.

De igual manera, el riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de lúmenes; el sitio de inserción del catéter continúa siendo un aspecto controvertido, porque las series y los estudios clínicos controlados sólo han comparado catéteres subclavios *versus* femorales, la trombosis femoral ha sido más frecuente.⁴

Cuadro clínico

En cuanto a las manifestaciones clínicas, hay dos tipos de trombosis venosa: la clínicamente manifiesta y la que cursa de manera subclínica.⁴

El cuadro clínico asociado en orden de frecuencia consiste en: fiebre, leucocitosis, dolor cervical en la región trombosada, masa palpable en el cuello, signo del cordón, sepsis, complicaciones pleuropulmonares, síndrome de la vena cava superior y quilotórax.⁵

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere principalmente una alta sospecha clínica, existen cuadros que pueden cursar de manera asintomática, por lo que la pericia y la experiencia clínica del médico son determinantes. Para definir una trombosis venosa clínicamente manifiesta se requiere un diagnóstico por imagen (ultrasonido o venografía) y síntomas como dolor, calor, edema, cambios de coloración violáceos o circulación colateral visible.⁴

Desde el punto de vista radiológico, puede encontrarse una imagen que rodea al catéter venoso central o una imagen de trombo mu-

ral. El estudio de imagen más utilizado para el diagnóstico de trombosis yugular es el Doppler, porque no es invasivo y tiene sensibilidad de 56 a 100% y especificidad de 77 a 100%. También puede realizarse TAC de cuello con contraste como estudio inicial.^{6,7}

Complicaciones

Se han descrito, en orden de frecuencia, las siguientes complicaciones: tromboembolia pulmonar, infección local, síndrome posttrombótico y embolismo recurrente.

El síndrome posttrombótico se distingue por hipertensión venosa, aumento de volumen de la extremidad y dolor, mismo que se ha reportado incluso en 80% de los pacientes.⁴

La complicación con mayor repercusión en el pronóstico y el riesgo del paciente es la tromboembolia pulmonar, cuya incidencia aproximada es de 15 a 17%.⁴

Tratamiento

Un análisis de Cochrane mostró que no existe beneficio con la administración profiláctica de heparina o antagonistas de la vitamina K en la prevención de la mortalidad en los pacientes con trombosis sintomática; sin embargo, la administración de antagonistas de la vitamina K disminuye significativamente los síntomas.⁸

Los pacientes son tratados con un curso corto de heparina o análogos, seguido por antagonistas de la vitamina K durante tres a seis meses.

La duración de la administración de heparina o análogos debe ser, al menos, de cinco días. Si bien la duración óptima del tratamiento con warfarina se desconoce, el periodo de tres a seis meses se ha asociado con baja recurrencia.⁸



En cuanto al inicio con anticoagulantes orales se recomienda alcanzar como objetivo un INR de 2.5, con grado de evidencia 1A, así como iniciarlos junto con la anticoagulación parenteral, que deberá mantenerse durante cinco días hasta que el INR sea mayor de 2.0 durante al menos dos días consecutivos (grado de evidencia 1C).⁹

Los pacientes con trombosis venosa proximal deben recibir tratamiento, al menos, durante tres meses.⁹

Comentario

Se comunicó el caso de un paciente que inició con síntomas asociados con trombosis de la vena yugular, en el que la sospecha clínica fue fundamental para realizar el diagnóstico.

Éste es un caso poco frecuente, por lo que su informe puede ayudar a mejorar la cifra de casos diagnosticados y tratados.

El paciente tenía el antecedente de catéter venoso central, pero al no encontrarse en el momento del diagnóstico (cuatro semanas después), tuvo que hacerse el diagnóstico diferencial con otras posibles causas, sobre todo de tipo neoplásico por la aparición subaguda y la edad del pacien-

te. Al no encontrarse evidencia de enfermedad maligna, se inició la anticoagulación como dictan las guías.

REFERENCIAS

1. Erkoc R, Uzun K, Yuca K, Etlik O, et al. Internal jugular vein thrombosis two different etiologies. *Eur J Gen Med* 2005;2:123-128.
2. Marie I, Levesque H, Cailleux N, Primard E, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. A report of 49 cases. *Rev Med Interne* 1998;19:399-408.
3. Marinella MA, Kathula SK, Markert RJ, Ohio D. Spectrum of upper extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital. *Heart Lung* 2000;29:113-7.
4. Van Rooden CJ, Tesselaar ET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters a review. *J Thromb Haemost* 2005;3:2409-2419.
5. Garcia-Frade LF, Mas AP. Trombosis venosa yugular interna espontánea. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Méx* 2005;21:477-480.
6. Shaham D, Sklair-Levy M, et al. Lemierre's syndrome presenting as multiple lung abscesses. *Clin Imaging* 2000;24:197-9.
7. Rocha L, Nuñez C, Suazol C, González M. Tromboflebitis séptica de la vena yugular interna o síndrome de Lemierre. *Rev Chilena Cirugía* 2010;62:439-440.
8. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *BJH* 2012;159:28-38.
9. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. Fourth edition. *BJH* 2011;154:311-324.



Pioderma gangrenoso

RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis cutáneo-ulcerativa poco común asociada con una variedad de enfermedades sistémicas. El diagnóstico puede ser difícil, debido a que es un trastorno cutáneo poco entendido; muchos pacientes requieren tratamientos prolongados. Se comunican dos casos clínicos de pioderma gangrenoso documentados por biopsia y cuadro clínico atendidos en una misma localidad, pero en instituciones de salud diferentes; uno de ellos asociado con una enfermedad sistémica y con dificultades para el diagnóstico definitivo.

Palabras clave: pioderma gangrenoso, patergia, úlceras.

Pyoderma Gangrenosum

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is an unusual cutaneous-ulcerative dermatosis associated with a variety of systemic diseases. The diagnosis can be difficult, because it is a little understood skin-disorder; many patients require prolonged treatment. This paper reports the case of two patients with pyoderma gangrenosum documented by biopsy and clinical data in one location but in different health institutions; in one patient a systemic disease was associated with difficulties in definitive diagnosis.

Key words: pyoderma gangrenosum, pathergy, ulcers.

Jesús Acosta-García,^{1,3} Cesar Raúl Aguilar-García^{2,3}

¹ Médico internista. Jefe del servicio de Medicina Interna.

² Médico internista e intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital General de Texcoco Bicentenario, Instituto de Salud del Estado de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 197, IMSS.

Recibido: 23 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dr. Jesús Acosta García

Jefatura de Medicina Interna, Hospital General de Texcoco Bicentenario

Francisco Sarabia s/n

56240 Texcoco, Estado de México

dr_jg_acosta@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Acosta-García J, Aguilar-García CR. Pioderma gangrenoso. Med Int Méx 2014;30:92-98.

El pioderma gangrenoso es una enfermedad cutánea inflamatoria poco frecuente, crónica, y de patogenia desconocida; pertenece al espectro de las dermatosis neutrofilicas. Con frecuencia es destructiva; se distingue por un nódulo o pústula dolorosa que se rompe y forma una úlcera, misma que se agranda progresivamente.¹ Las lesiones pueden aparecer solas o asociadas con otros trastornos sistémicos; se ha asociado incluso en 70% con enfermedades sistémicas.²

La frecuencia e incidencia del pioderma gangrenoso en México se desconoce, pero se ha estimado entre 3-10 pacientes por millón de habitantes por año. Ocurre a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 20 y 50 años, con predominio en el sexo femenino.³

Se comunican dos casos atendidos en una misma localidad, pero en Instituciones de salud diferentes.

COMUNICACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Paciente masculino de 53 años de edad, con cuadro de seis meses de evolución que consistía en aumento de volumen del testículo derecho, dos meses posteriores aparecieron pústulas que evolucionaron a úlceras muy dolorosas que se extendían a todo el cuerpo hasta exponer el hueso, sin afectar las extremidades. Acudió al hospital, donde inicialmente los síntomas fueron atribuidos a posible latroductismo. Se observaron lesiones ulcerativas dolorosas en el cuello anterior y posterior, los brazos, los antebrazos, las manos (Figura 1), el tórax posterior, los glúteos, los muslos con costras melicéricas y la cara (Figura 2).

El testículo derecho se palpó pétreo y aumentado de volumen. El ultrasonido testicular informó: masa testicular, probable neoplasia, hidrocele,



Figura 1. Lesión excavada con exposición de tendones en la mano izquierda.



Figura 2. Úlcera con bordes necróticos en la región frontal.

quiste de epidídimo. Los cultivos se encontraron sin crecimiento bacteriano. Los estudios de laboratorio reportaron: C-ANCA negativo, glucosa 102, BUN 32, creatinina 1.2, sodio 140, potasio 3, cloro 109, leucocitos 8,100, neutrófilos 6,800, plaquetas 262,000 y hemoglobina 13.8. La biopsia de piel informó infiltrado inflamatorio neutrofilico. Se concluyó el diagnóstico de pioderma gangrenoso por el reporte histopatológico y las características de las lesiones. El paciente recibió tratamiento con esteroide IV, con lo que la extensión de las lesiones se limitó; el paciente fue enviado a otra unidad hospitalaria para el tratamiento del cáncer testicular.

Caso 2

Paciente masculino de 44 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hacía 13 años y tratada con metformina. Inició su padecimiento 4 meses antes con pápulas eritematosas dolorosas que se extendieron y destruyeron el tejido adyacente desde la piel hasta exponer los músculos y los tendones, inicialmente en los miembros pélvicos en la región tibial y posteriormente en el tórax posterior y la nuca. Se diagnosticaron como escaras de decúbito pese a que las lesiones no estaban en zonas de apoyo ni el paciente había estado en reposo prolongado. Las lesiones de los miembros pélvicos se consideraron úlceras varicosas, pero el ultrasonido doppler descartó este padecimiento vascular. También se diagnosticó latrosectismo.

El paciente tenía una lesión redondeada excavada, profunda, de 4 cm de diámetro hasta la fascia muscular. Otra lesión en el tórax posterior tenía bordes activos de más de 10 cm de diámetro, era destructiva, con bordes irregulares y exposición del músculo trapecio y del tejido celular subcutáneo. Figura 3



Figura 3. Úlceras extensas con bordes necróticos en ambas extremidades inferiores.

En las extremidades inferiores las lesiones eran necróticas con bordes activos, excavadas, destructivas, abarcaban más de la mitad de la extremidad inferior con exposición de los tendones y los músculos de la región tibial. Figura 4



Figura 4. Úlcera destructiva con exposición muscular en el hombro y la región dorsal.

No había secreción purulenta, los cultivos de las lesiones no mostraron crecimiento bacteriano. El paciente recibió tratamiento con ceftriaxona y amikacina sin mostrar mejoría.

La biopsia de piel reportó: inflamación aguda y necrosis coagulativa extensa.

Se dio tratamiento con dapsona y esteroide, con lo que las lesiones se limitaron; el paciente fue enviado al servicio de Cirugía Plástica para recibir tratamiento definitivo.

DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso fue reportado por primera vez en 1924 y descrito en 1930 por Brunsting y Goeckerman. Su nombre se debe a que inicialmente se creyó que una infección estreptocócica causaba la lesión gangrenosa.



Puede manifestarse de forma idiopática en 40 a 50% de los casos, aunque algunos artículos reportan que de 17 a 74% de los pacientes tiene una enfermedad sistémica asociada.²

Etiopatogenia

La causa real todavía se desconoce. Se ha propuesto que se debe a alteraciones de la inmunidad humoral y celular, por ejemplo, defectos en la quimiotaxis o en la función de los neutrófilos. La vinculación con el fenómeno de patergia, que corresponde a la aparición de nuevas lesiones o a la agravamiento de lesiones preexistentes después de un traumatismo común, sugiere una respuesta inflamatoria alterada, incontrolada o exagerada ante estímulos inespecíficos.⁴ Las células predominantemente alteradas son los neutrófilos, por lo que se ha sugerido que la disfunción de los neutrófilos juega un papel fundamental en la patogénesis. Se han identificado las siguientes alteraciones:

- Un factor leucocitario que aumenta la migración de los leucocitos sin modificar su actividad quimiotáctica.
- Un transporte aberrante de los neutrófilos y variaciones metabólicas de los leucocitos.
- A menudo se detecta hipergammaglobulinemia monoclonal o policlonal.⁵

Los hallazgos histopatológicos son muy variables, no patognomónicos y dependen de la cronología de la lesión y el lugar de donde se tomó la biopsia.⁶ Siempre es característico un infiltrado predominantemente neutrofilico, sobre todo en las lesiones tempranas con afectación folicular y perifolicular. En las tardías aparece la necrosis con infiltrado inflamatorio tipo mixto. En las zonas de avance de la lesión, el infiltrado se torna más denso y es de tipo linfoplasmocitario. Varios autores han descrito

necrosis fibrinoide, leucocitoclasia y depósitos intramurales de C3 en los vasos de las lesiones del pioderma indistinguibles de los asociados con las vasculitis por inmunocomplejos.⁷

Clasificación

El pioderma gangrenoso se clasifica en las siguientes variantes clínicas:

Ulcerativa o forma clásica: úlcera grande muy dolorosa con base necrótica rezumante y bordes socavados, sobreelevados, rodeada de un halo eritematoso. Comienza como un nódulo doloroso profundo o como una pústula hemorrágica superficial que posteriormente se rompe y se ulcera eliminando un exudado purulento y hemorrágico. Habitualmente se localiza en las zonas pretibiales, lo que refleja la tendencia a aparecer en zonas de traumatismo, pero se han descrito casos con afectación en otras zonas, como las mamas, el dorso de las manos, la cabeza, el cuello y zonas periestomales. Por lo general requiere tratamiento sistémico inmunosupresor.¹

Pustular: es una variante excepcional de la enfermedad. Suele iniciar con una o varias pústulas agrupadas que progresivamente confluyen y pueden ulcerarse y dan lugar a una lesión muy dolorosa y persistente durante meses. Se localiza sobre todo en el tronco y la superficie extensora de las extremidades. Esta forma está limitada a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.²

Ampolloso: vesículas y ampollas hemorrágicas color gris azulado de comienzo agudo, superficiales, con erosiones rodeadas de un halo eritematoso. Suele afectar la cara y las cuatro extremidades. Se asocia con enfermedades mieloproliferativas y puede ser la forma de presentación de leucemias, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos. En todo los pacientes con diagnóstico de pioderma gangre-

noso ampolloso debe descartarse una neoplasia hematológica, porque indica mal pronóstico.⁸

Vegetante: forma localizada, no agresiva, con lesiones verrugosas y ulceradas, bordes no socavados y base no purulenta, lentamente progresiva. Con frecuencia responde a tratamiento tópico, intralesional o a tratamiento sistémico menos agresivo. Es más frecuente en el tronco.

Periostomal: lesiones en el área periostomal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con ileostomía o colostomía, esto suele interferir con la colocación de la bolsa colectora. Se asocia principalmente con enfermedad inflamatoria intestinal o con diversas neoplasias.

Genital: úlceras localizadas en la vulva, el pene o el escroto; el diagnóstico diferencial se hace con la enfermedad de Behcet.

Extracutáneo: afecta el pulmón, el corazón, el sistema nervioso central, el aparato digestivo, los ojos, el hígado, el bazo y los ganglios en ausencia de lesiones cutáneas.

Diagnóstico

El pioderma gangrenoso puede acompañarse de manifestaciones sistémicas, como ataque al estado general, fiebre o artralgias. La asociación con afección pulmonar es la más frecuente y se manifiesta con infiltrados o cavitaciones que condicionan derrame pleural, tos o fiebre.⁹

Davis y colaboradores propusieron los siguientes criterios para el diagnóstico de pioderma gangrenoso:

Criterios mayores

1. Úlceras cutáneas dolorosas, necróticas, con borde violáceo irregular, que pueden crecer

1 a 2 cm al día o aumentar su tamaño hasta 50% en un mes.

2. Exclusión de otras causas de úlcera cutánea.

Criterios menores

1. Antecedente sugerente de fenómeno de partergia o hallazgo de cicatrices cribiformes.
2. Enfermedades sistémicas asociadas con pioderma gangrenoso.
3. Hallazgos histopatológicos (neutrofilia o inflamación mixta y vasculitis linfocítica, aunque esta última puede estar ausente).
4. Respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides sistémicos (disminución del tamaño de las lesiones en 50% en un mes).³

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y la biopsia sólo es una herramienta de apoyo que ayuda a descartar otros procesos.¹⁰ No hay parámetros de laboratorio específicos para el diagnóstico del pioderma gangrenoso, pero es común encontrar leucocitosis con predominio de polimorfonucleares y elevación de reactantes de fase aguda. Se han descrito algunos casos de pioderma gangrenoso con anticuerpos anticito plasma de neutrófilo, por lo que es posible que estos anticuerpos estén implicados en la patogénesis de la enfermedad.¹¹

Diagnóstico diferencial

Es amplio. En el síndrome de Sweet hay aparición brusca de fiebre y una erupción dolorosa de pápulas eritematosas. La biopsia revela un denso infiltrado neutrofílico en la dermis con edema subepidérmico. Ambos procesos pueden coincidir en el mismo paciente. Se les considera formas clínicas diferentes de las dermatosis neutrofílicas.¹²



Las lesiones iniciales del pioderma gangrenoso pueden confundirse con foliculitis, forunculosis o ectima. A menudo, la falta de respuesta a un tratamiento antibiótico empírico indica que podría tratarse de pioderma gangrenoso. Las úlceras producidas por leishmaniasis, micobacterias o micosis profundas pueden parecerse a las del pioderma gangrenoso. De igual manera, deberá descartarse vasculitis, sobre todo en pacientes con afecciones reumatológicas, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet o granulomatosis de Wegener.¹³

Tratamiento

El abordaje terapéutico depende de: la extensión y profundidad de la lesión, padecimientos asociados, estado general del paciente, riesgos y tolerancia del tratamiento prolongado elegido. El objetivo del tratamiento es reducir el proceso inflamatorio de la herida para lograr la curación, reducir el dolor y controlar la enfermedad subyacente con mínimos efectos adversos.⁴

Tratamiento tópico. El tratamiento tópico es habitualmente inefectivo sin el tratamiento sistémico. Debido al fenómeno de patergia se recomienda no realizar desbridamientos de la úlcera. Localmente deberá tratarse con lavados con solución fisiológica y curas oclusivas. El fármaco tópico más efectivo es el diacetato de triamcinolona (5 mg/mL), inyectado dos veces por semana en los bordes de la úlcera. Las inyecciones intralesionales de ciclosporina han sido benéficas en casos severos. Se ha administrado con éxito ácido hialurónico, el cual mejora la granulación de las lesiones.³

Tratamiento sistémico. La inmunosupresión es la base en el tratamiento del pioderma gangrenoso y en la actualidad los fármacos mejor estudiados son los corticoesteroides sistémicos y la ciclosporina A.

El tratamiento sistémico inicial consiste en prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día. La respuesta, cuando ocurre, se observa en dos a cuatro semanas, a partir de ese momento se recomienda disminuir la dosis hasta la suspensión. Otras alternativas son pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día hasta por cinco días, sobre todo en casos resistentes a otros tratamientos.¹⁴

La ciclosporina A inhibe la activación de los linfocitos T y es, sin duda, uno de los tratamientos de elección contra el pioderma gangrenoso. Permite ahorrar corticoesteroides y es eficaz en casos de resistencia a los mismos. A dosis bajas de 3-5 mg/kg/día durante una a tres semanas puede producir buena respuesta clínica. El tratamiento se mantiene durante meses hasta obtener la curación. El tacrolimus se ha administrado con buena respuesta a dosis de 0.1-0.3 mg/kg/día.

La azatioprina también se administra como ahorrador de corticoesteroides a dosis de 100-150 mg/día; es una buena opción cuando el pioderma gangrenoso se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal.

La dapsona a dosis de 100-200 mg/día, por su capacidad de inhibir la migración de los neutrófilos, es útil en casos leves, suele asociarse con esteroides sistémicos.⁵

El tratamiento con fármacos antifactor de necrosis tumoral ha demostrado beneficio (infliximab, adalimumab, etanercept). Según la respuesta se recomiendan dosis de mantenimiento cada ocho semanas hasta lograr la curación. El más prescrito es el infliximab, a dosis de 3-5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Es de primera elección cuando el pioderma gangrenoso se asocia con enfermedad de Crohn o enfermedad inflamatoria intestinal.

CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso es un trastorno cutáneo poco entendido y de difícil diagnóstico; muchos de los pacientes que lo padecen requieren tratamientos prolongados. Existen varias opciones terapéuticas y su elección depende de las características del paciente, del curso de la enfermedad y de las afecciones asociadas.

REFERENCIAS

1. Grossi G. Pioderma gangrenoso, 2010. Disponible en: <http://www.Dermatologiarosario.com.ar>.
2. Fernández PC, García PB. Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. *Piel* 2008;23:24-29.
3. Cruz TB, Tovar FR. Pioderma gangrenoso. Revisión de la Bibliografía. *Med Int Méx* 2011;27:609-615.
4. Cabrera OA. Pioderma gangrenoso. Revisión de la literatura. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2010; 591:37-41.
5. Renu S, Yadvinder S. Pyoderma gangrenosum. *JAPI* 2010;58:378-83.
6. Sunita A. Recognition and management of pyoderma gangrenosum. *Dermatology* 2012;22:26-30.
7. Trevor B, Giles D, Chris P. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006;333:181-84.
8. Butcher M. Pyoderma gangrenosum: a diagnosis not to be missed. *Clinical Diagnosis* 2011;4:84-92.
9. Crowson AN, Mihm MC, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:97-107.
10. Wollina U. Pyoderma gangrenosum-a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:11-19.
11. Suarez PJ, Herrera AE, Lopez NN, Vilches MF, et al. Pyoderma gangrenosum: A report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:120-26.
12. Ouazzani A, Berthe JV, de Fontaine S. Post surgical pyoderma gangrenosum: a clinical entity. *Acta Chir Belg* 2007;107:424-28.
13. Ihsan I, Myers PO, Braun R, Hagen ME, Morell P. Pyoderma gangrenosum after totally implanted central venous access device insertion. *World J Surg Oncol* 2008;6:31-35.
14. De Anda JM, Karam OM, Gomez VR, Reyes MG, Saenz CC. Pioderma gangrenoso: incidencia y asociaciones en el Hospital Dr. Manuel Gea González (1993-2009). *Dermatología CMQ* 2010;8:184-186.



Ascitis quilosa como manifestación inicial de cáncer de colon

RESUMEN

La ascitis quilosa es una manifestación poco común de múltiples enfermedades. La mayoría de los casos es secundaria a traumatismo directo de los vasos linfáticos peritoneales; sin embargo, cuando no es así, existen pocas causas atraumáticas *per se*, como las neoplásicas, de las cuales son esporádicos los casos en los que la neoplasia no es de origen linfático. Comunicamos el caso de una paciente en quien el proceso diagnóstico de un adenocarcinoma de colon surgió de la ascitis quilosa como manifestación inicial.

Palabras clave: ascitis quilosa, quiloperitoneo, adenocarcinoma de colon.

Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña,¹ Sergio Cruz-Fabián,² Noé Ayala-Haro,² Antonio de Jesús Cervantes-Mendoza,² Edgar Ramiro Tapia-Hernández,² Mónica Cristina Sandoval-Illescas,² Abraham Espinoza-Ortiz²

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México, México, DF.

² Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato.

Chylous Ascites as Initial Manifestation of Colon Cancer

ABSTRACT

Chylous ascites is a rare presentation of multiple pathologies. Most cases are secondary to direct trauma to peritoneal lymph vessels; however, when it is not, there are few atraumatic causes *per se*, within these neoplastic ones, from which cases where malignancy has not a lymphatic origin are sporadic. We report the case of a patient in who the diagnostic process of colon adenocarcinoma started with chylous ascites as the initial manifestation.

Key words: chylous ascites, chyloperitoneum, colon adenocarcinoma.

Recibido: 6 de agosto 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia:

Dra. Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña
Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07320 México, DF
dradelatorreviridiana@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

De la Torre-Saldaña VA, Cruz-Fabián S, Ayala-Haro N, Cervantes-Mendoza AJ y col. Ascitis quilosa como manifestación inicial de cáncer de colon. Med Int Méx 2014;30:99-107.

La ascitis quilosa es una manifestación poco común de diferentes enfermedades. En muchos de los casos reportados en la bibliografía el principal desencadenante identificado es un traumatismo externo o directo a los vasos linfáticos en la cavidad peritoneal. En la bibliografía se describe el líquido de ascitis quilosa, en términos macroscópicos, con coloración blanca opaca similar a la de la leche.

Entre las causas atraumáticas están las neoplásicas, como las de origen linfático, pero existen pocos casos reportados secundarios a tumores de otra índole: misceláneos, ginecológicos y gastrointestinales.

Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal, suelen ser: dolor, náusea, vómito y alteraciones en el hábito intestinal.

Cuando al realizar la paracentesis se encuentra líquido con las características mencionadas, deben determinarse las concentraciones de triglicéridos; sin embargo, éste no es un estudio de rutina en todos los casos. En términos macroscópicos, el líquido algunas veces puede no mostrar las características típicas, en ocasiones puede simular pus, o el color blanco lechoso puede ser sustituido por un color más amarillo, con cifras de triglicéridos en el intervalo de una ascitis quilosa.

Una vez realizado lo anterior, el tratamiento debe dirigirse a la causa desencadenante. Si es por obstrucción o destrucción, debe realizarse algún tipo de derivación o descompresión; si la causa es infecciosa, dar tratamiento antimicrobiano; si es por medicamentos, deben suspenderse los mismos, etc. En la bibliografía se reportan tratamientos con el objetivo de disminuir la producción del quilo, como la nutrición parenteral total, disminución en la ingestión de grasas en la dieta, o la administración de me-

dicamentos como somatostatina y derivados, así como el cierre de los trayectos fistulosos mediante linfografía diagnóstica terapéutica. Las medidas anteriores tienen resultados terapéuticos variables; sin embargo, son válidas desde el punto de vista fisiopatológico y sintomático.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 59 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina a dosis de 850 mg/día, hipertensión arterial sistémica en tratamiento con irbersartán y enfermedad renal crónica en estadio II de la clasificación KDOQI de cinco años de diagnóstico; además, insuficiencia hepática Child B secundaria a hepatitis autoinmunitaria diagnosticada mediante biopsia hepática en febrero de 2013, en tratamiento con espironolactona a dosis de 200 mg/día, furosemida 80 mg/día, omeprazol 20 mg/día, azatioprina 50 mg/día y prednisona 20 mg/día.

Su padecimiento actual inició en octubre de 2012 con ascitis, que llegó a grado IV en marzo de 2013, además de dolor abdominal difuso, punzante, acompañado de disnea de medianos esfuerzos. Por lo anterior se realizó una paracentesis evacuadora, con análisis del líquido de ascitis (Cuadro 1), la paciente recibió tratamiento intravenoso con ceftriaxona únicamente y egresó a su domicilio. Posteriormente la ascitis recidivó requiriendo paracentesis evacuadora, con disminución de los síntomas. El día 10 de mayo la paciente inició con vómito de contenido gastrobiliar, fiebre, astenia, adinamia, dolor abdominal tipo punzante de moderada intensidad irradiado a la región lumbar, clínicamente tenía datos de deshidratación, por lo que se decidió su hospitalización para que recibiera tratamiento.

A la exploración física se observaron los siguientes signos vitales: presión arterial 100/70 mmHg, frecuencia cardiaca 104 por minuto,

frecuencia respiratoria 25 por minuto y temperatura corporal 36°C. La paciente tenía palidez mucotegumentaria generalizada, mucosas orales mal hidratadas, ruidos respiratorios disminuidos en la región subescapular bilateral, soplo aórtico holosistólico grado II/IV, abdomen globoso a expensas de ascitis grado III, red venosa colateral, peristalsis audible, con signo de la ola positivo, doloroso a la palpación profunda, signo de rebote positivo, extremidades inferiores con edema +. No se palparon adenopatías regionales.

Durante su estancia se inició tratamiento con hidratación intravenosa y antiemético, se realizó paracentesis evacuadora y diagnóstica, de la que se obtuvo un líquido amarillo turbio (Figura 1) que se envió a análisis bioquímico completo, cuyo reporte se muestra en el Cuadro 1; resalta la cifra de triglicéridos, por lo que se determinó el diagnóstico de ascitis quilosa y se inició el protocolo de estudio correspondiente.



Figura 1. Líquido de ascitis.

El ultrasonido hepático reportó ausencia de flujo en la vena porta con dilatación de la misma y abundante líquido de ascitis.

Se realizó nuevamente paracentesis evacuadora, cuya muestra de líquido se envió al servicio de Patología para la realización de cultivos de hongos y tuberculosis, estos dos últimos tuvieron resultados negativos.

El reporte patológico del líquido de ascitis fue positivo para células neoplásicas de carcinoma, morfológicamente sugirió un adenocarcinoma metastásico con mesotelio reactivo en fondo con inflamación aguda severa. Figura 2

Se solicitaron marcadores tumorales con resultados de antígeno CA-125 de 125.6 U/mL, CA 15-3 de 15.4 U/mL, CA 19-9 de 4.1 U/mL y alfafetoproteína de 0.96 ng/mL.

El TAC de tórax, de abdomen y de pelvis con contraste oral evidenció líquido abundante en la cavidad abdominal. Figura 3

La endoscopia superior mostró hallazgos de esofagitis grado II según la clasificación de Los Ángeles, reflujo duodeno-gástrico y gastritis aguda erosiva de antro. La colonoscopia evidenció una lesión nodular eritematosa friable de aspecto infiltrativo a 10 cm del ángulo hepático, misma a la que se le tomó biopsia y que no permitió la exploración del colon ascendente. La biopsia fue positiva para malignidad de tipo adenocarcinoma moderadamente a poco diferenciado, infiltrante, con permeación vascular linfática. Figura 4

A su ingreso a hospitalización se reportó una biometría hemática con $14.98 \times 10^3/\mu\text{L}$ leucocitos, 89% de neutrófilos, procalcitonina de 8.9 ng/mL; el cultivo de líquido ascítico fue positivo para *E. coli* BLEE a las 9 horas, sensible a imipenem; se inició tratamiento intravenoso y nutrición

Cuadro 1. Análisis de líquido de ascitis

Fecha	21/03/2013	21/04/2013	14/05/2013
Aspecto macroscópico	Amarillo turbio	Amarillo turbio	Amarillo turbio
pH	7.5	8	7.5
Proteínas	6000 mg/dL	500 mg/dL	6,270 mg/dL
Glucosa	83 mg/dL	166 mg/dL	81 mg/dL
Leucocitos	600/mm ³	Leucocitos 3-5 por campo	3,802/mm ³
Diferencial	Polimorfonucleares 58%, linfocitos 37%, monocitos 5%	Eritrocitos incontables	Polimorfonucleares 97%, linfocitos 2%, monocitos 1%
Triglicéridos	-	512 mg/dL	655 mg/dL
Resto de análisis bioquímico	-	Lactato deshidrogenasa 1,507 U/L, amilasa 50 U/L, colesterol 90 mg/dL	Colesterol 77 mg/dL
Cultivos	Negativo a bacterias	Negativo a bacterias, hongos y tuberculosis	Positivo a <i>E. coli</i> , negativo a micobacterias y hongos

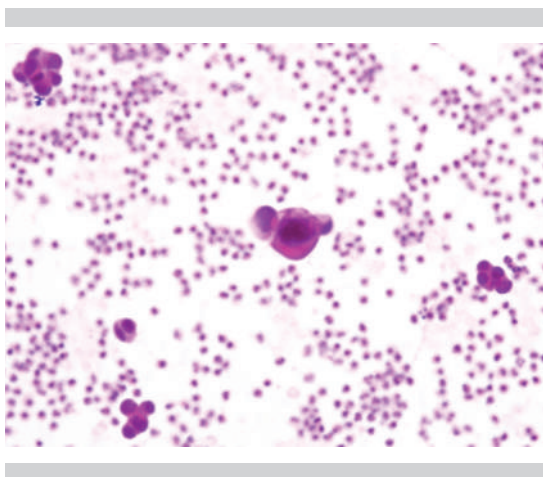


Figura 2. Estudio histopatológico del líquido de ascitis. Se realizó tinción con hematoxilina y eosina, con evidencia de fondo con moderada cantidad de neutrófilos y material proteináceo, se observa moderada cantidad de células epiteliales con escasa a moderada cantidad de citoplasma claro vacuolado y núcleo hiper cromático de contornos irregulares con cromatina en grumos gruesos. Éstas se disponen en grupos.

parenteral total debido a la distensión abdominal con imposibilidad para la alimentación enteral que posteriormente remitió, y se colocó sonda nasoyeyunal para alimentación. Por los hallazgos histopatológicos de la biopsia de colon, la paciente fue valorada por el servicio de Oncología

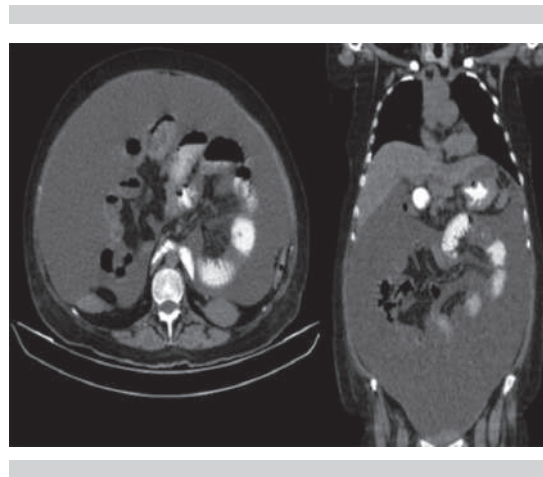


Figura 3. Tomografía de abdomen con contraste oral, corte axial y coronal, que muestra abundante líquido en la cavidad abdominal.

médica y quirúrgica, que determinó que era apta para recibir tratamiento paliativo, la paciente egresó en mejores condiciones a su domicilio por máximo beneficio con seguimiento en la consulta externa.

DISCUSIÓN

La ascitis quilosa o quiloperitoneo es una forma poco frecuente de ascitis que se distingue por

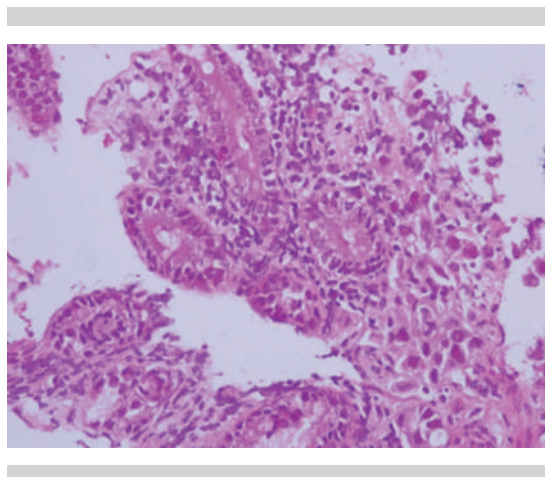


Figura 4. Estudio histopatológico de biopsia de colon. Se realizó tinción con hematoxilina y eosina. Se identifican glándulas normales de intestino grueso de forma circular regular con células cilíndricas de citoplasma claro y núcleo hiper cromático de localización basal. Éstas alternan con células epiteliales neoplásicas dispuestas de forma suelta y en pequeños grupos, tienen moderada cantidad de citoplasma y núcleo hiper cromático de contornos rígidos e irregulares con cromatina en grumos gruesos y nucléolo pequeño.

un fluido de apariencia lechosa que contiene concentraciones altas de triglicéridos.

En México se han reportado diferentes causas de ascitis quilosa, principalmente procedimientos quirúrgicos, y atraumáticas muy diversas, como enfermedad de Castleman¹ y pericarditis constrictiva.

No existe predominio de edad, puede afectar a pacientes en la séptima década de la vida, principalmente de origen neoplásico,² y recién nacidos con alteraciones congénitas del sistema linfático. También se han informado casos en pacientes embarazadas.³ Su incidencia varía 1 por cada 20,000 a 187,000 admisiones en hospitales de tercer nivel.^{4,5}

La incidencia de la ascitis quilosa ha aumentado, junto con la incidencia de enfermedades neoplásicas, así como las múltiples intervenciones

y procedimientos como radioterapia a los que son sometidos los pacientes.⁴

Las causas informadas en la bibliografía son múltiples; sin embargo, en general, pueden agruparse en: neoplásicas, traumáticas, infecciosas, congénitas y misceláneas. Existen casos secundarios a pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia, incluso iatrogénicas, en particular secundarias a intervención quirúrgica que implica la cavidad torácica o la aorta y el espacio retroperitoneal.^{6,7}

En una revisión sistemática de ascitis quilosa se reportaron 41 causas diferentes de ascitis quilosa atraumática. Las anomalías de origen linfático representaron 8% de los casos en población adulta, la linfangiectasia fue la más frecuente.

La segunda causa fue neoplásica en 17% de los casos. Se reportan varios tipos de cáncer en 7%: sarcomas 2%, tumores neuroendocrinos 3%, linfomas 5% y leucemias 1%. La enfermedad maligna se encuentra casi exclusivamente en los adultos: 25% vs 2% en niños. Por último, en los adultos la cirrosis fue la causa en 11% y las infecciones por micobacterias en 10%.⁸

Entre las neoplasias más frecuentes asociadas con la ascitis quilosa están los linfomas y esporádicamente neoplasias gastrointestinales,⁷ como el caso de nuestra paciente. Entre las causas misceláneas, destaca la asociada con fármacos. En 1993 se comunicó el caso de un paciente con asociación con manidipino.⁹ Desde entonces, se han publicado varios informes, la mayor parte relacionados con los antagonistas del calcio¹⁰ y algunos casos secundarios a un inhibidor directo de la renina.¹¹

La cirrosis hepática y las afecciones pericárdicas pueden cursar al mismo tiempo con quilotorax.¹²

Se han informado casos de pacientes embarazadas, pero con antecedente de traumatismos leves³ y un caso de fibromatosis mesentérica.¹³

También existen causas de afección sistémica, como la amiloidosis,¹⁴ y afecciones extrínsecas a la cavidad abdominal, como la pericarditis constrictiva,¹⁵ trombosis de la vena porta,¹⁶ síndrome DRESS,¹⁷ sarcoidosis¹⁸ y enfermedad de Whipple.¹⁹

La causa más frecuente de ascitis quilosa en países occidentales es la malignidad. En contraste, las infecciones, como la tuberculosis y la filariasis, son frecuentes en Europa oriental y los países en desarrollo.^{20,21} La infección con *Mycobacterium avium intracellulare* se ha descrito en pacientes con VIH.^{21,22}

La ascitis quilosa es un fenómeno inusual donde hay acumulación de quilo en la cavidad peritoneal. El mecanismo se explica por destrucción u obstrucción de los vasos linfáticos. Los lípidos de cadena corta son absorbidos en la circulación directamente desde el intestino delgado, mientras que los lípidos de cadena larga (> 12 moléculas de carbono) son absorbidos en los vasos linfáticos después de la emulsificación por los ácidos biliares. Éstos convergen en la cisterna del quilo, drenando hacia el conducto torácico y, finalmente, en la circulación a través de la vena cava superior.²

Asimismo, la presión venosa alta puede incrementar la producción y el flujo de líquido del conducto torácico, que resulta en aumento de la presión capilar con filtración del líquido al abdomen.²³

Una causa adicional de daño indirecto es la radioterapia que ocasiona fibrosis de los vasos linfáticos en el intestino delgado y el mesenterio, originando extravasación del líquido. En pacientes sometidas a radiación de todo el abdomen para el tratamiento de cánceres ginecológicos, la incidencia es de 3%.²⁴

Aunque el mecanismo por el que los bloqueadores de los canales de calcio inducen

quilo peritoneo no es claro, algunos estudios han informado que estos agentes previenen la fibrosis peritoneal e incrementan la ultrafiltración del líquido.^{25,26}

La presión sinusoidal hepática en la cirrosis ocasiona que se sobrepase la capacidad de la función de los vasos linfáticos del hígado, escapando el líquido a la cavidad peritoneal.¹² La obstrucción del flujo linfático causada por la presión externa (masa), la exudación de la linfa a través de las paredes de los vasos retroperitoneales dilatados que carecen de válvulas y el traumatismo directo o la obstrucción del conducto torácico son los mecanismos fisiopatológicos descritos.²⁷

El dolor abdominal es el principal motivo de consulta. Éste puede ser crónico o de inicio súbito, inicialmente puede ocasionar confusión con un cuadro de abdomen agudo, que incluso puede llevar al paciente a una cirugía²⁸ o detectarse durante la misma (por ejemplo, durante una cesárea).³ Suponemos que lo anterior depende no sólo de la velocidad de su evolución, sino también del volumen.

Otros síntomas son: distensión abdominal, malestar, anorexia, náusea, disnea y edema de los miembros inferiores.²

En la bibliografía se reporta distensión peritoneal en 81% de los casos, signos de irritación peritoneal en 11%, dolor abdominal inespecífico en 3%, diarrea en 1%, disfagia en 1%, edema de las extremidades inferiores en 1%, y como hallazgo incidental inicial de la ascitis quilosa en 3%. En 31% de los pacientes sin distensión abdominal el origen de la ascitis fue una infección por micobacterias. En éstos también se reporta una incidencia de pancreatitis aguda o crónica en 17%. En 55% de los pacientes con irritación peritoneal como signo principal, se encontró infección por *Mycobacterium avium*.⁷



Otras características incluyen: pérdida de peso, desnutrición, náusea, adenomegalias, saciedad temprana, fiebre y diaforesis nocturna.⁴

Para realizar el diagnóstico, una muestra de líquido de ascitis (adquirido por paracentesis o durante laparotomía) con concentración de triglicéridos dos a ocho veces la del plasma se considera ascitis quilosa. Algunos autores han establecido indicadores absolutos, como un contenido lipídico peritoneal mayor de 200 mg/dL.²⁹

Todo líquido de ascitis debe someterse a estudio citoquímico y citológico; la muestra debe enviarse al servicio de patología para realizar cultivos en general y, si lo amerita, para tuberculosis (o inicialmente medición de la adenosina desaminasa) y hongos, gradiente albúmina sérica y del líquido y demás estudios que ayuden a realizar el diagnóstico diferencial.

Los estudios de gabinete son auxiliares en la búsqueda de la causa de la ascitis quilosa. La TC muestra líquido libre en la cavidad abdominal principalmente.²⁸ También es útil para identificar los ganglios linfáticos intraabdominales patológicos. En la bibliografía, se menciona a la linfangiografía como el estudio de elección para demostrar el sitio específico de fuga del líquido linfático desde la cisterna o en el retroperitoneo. Sin embargo, si la fuga es, por ejemplo, de los vasos linfáticos hepáticos, puede no ser útil.³⁰

La evaluación con la tomografía por emisión de positrones puede ayudar en la búsqueda de datos sugerentes de malignidad.²³

Una vez hecho el diagnóstico, el manejo se enfoca al alivio de los síntomas que ocasiona la ascitis y el tratamiento dirigido a la causa desencadenante.

El ayuno forma parte del tratamiento dietético, en los casos en que esté indicado debe iniciarse

nutrición parenteral total y cuando se da dieta, ésta debe ser baja en grasas con triglicéridos de cadena media.

En los casos en que la causa puede curarse mediante intervención quirúrgica, ésta se debe llevar a cabo.

Se reportan múltiples casos donde la administración de octreótido contribuye a la disminución de la producción de líquido; sin embargo, esta medida sigue siendo motivo de controversia.^{20,31}

Se reportan casos de éxito con la administración de somatostatina, la cual disminuye la secreción gástrica, pancreática e intestinal y disminuye el flujo sanguíneo esplácnico contribuyendo a disminuir la producción linfática.²

En pacientes en quienes la causa es un tumor maligno, el tratamiento es esencialmente paliativo, con paracentesis seriadas, asimismo, puede resultar en hipoproteïnemia, desnutrición e, incluso, peritonitis agregada. La quimioterapia concomitante también puede contribuir al alivio de la ascitis.³²

La intervención quirúrgica puede ser apropiada en casos resistentes. Los métodos descritos incluyen derivación peritoneo-venosa sólo cuando el tratamiento conservador falla.³³

En una revisión de 156 pacientes con ascitis quilosa, 51 pacientes fueron exitosamente tratados con intervención quirúrgica y 105 pacientes recibieron tratamiento conservador.

Con los regímenes conservadores de rutina el cierre de la fístula linfática puede tardar varias semanas a dos meses.³⁴

El pronóstico de los pacientes depende de la enfermedad subyacente y de las comorbilidades asociadas.

CONCLUSIONES

La ascitis quilosa es una entidad poco frecuente y poco sospechada inicialmente, por lo que es recomendable realizar un estudio bioquímico más completo del líquido de ascitis a pesar de no tener características macroscópicas sugerentes.

La ascitis quilosa es una manifestación principal de una entidad patológica subyacente, por lo que siempre debe realizarse su abordaje diagnóstico etiológico.

A pesar de que las neoplasias del tejido linfático son las principales desencadenantes de ascitis quilosa en adultos, debe hacerse una evaluación completa en búsqueda de otro sitio de cáncer primario, principalmente en el aparato digestivo.

REFERENCIAS

- López S. Mujer de 42 años con ascitis y presencia de linfadenopatía generalizada. *Gac Méd Méx* 2005;141:223-225.
- Lim YK, et al. Chylous ascites in recurrent gynaecological malignancies. *Ann Acad Med* 2008;37:621-622.
- Pernalet B, et al. Fístula quiloperitoneal en gestante. A propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Venenozalana de Gastroenterología* 2010;64:3.
- Almakdisi T, Massoud S, Makdisi G. Lymphomas and chylous ascites: review of the literature. *Oncologist* 2005;10:632-635.
- Vasko JS, Tapper RI. The surgical significance of chylous ascites. *Arch Surg* 1967;95:355-368.
- Garrett HE, Richardson JW, Howard HS, Garrett HE. Retroperitoneal lymphocele after abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1989;10:245-253.
- Selk A, Wehrli B, Taylor BM. Chylous ascites secondary to small-bowel angiosarcoma. *Can J Surg* 2004;47:383-384.
- Steinemann, et al. Atraumatic chylous ascites: Systematic review on symptoms and causes. *J Am Coll Surg* 2011;212:899-905.
- Yoshimoto K, Saima S, Nakamura Y. Dihydropyridine type calcium channel blocker-induced turbid dialysate in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1998;50:90-93.
- Rosado R. Clinical case: peritoneal dialysis patient with cloudy peritoneal fluid following administration of calcium antagonists. *Nefrología* 2011;31:624.
- Saka, et al. Aliskiren-induced chyloperitoneum in a patient on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012;32:1.
- Egurrola M, et al. Quilotórax en paciente con cirrosis hepática descompensada. *Gaceta Médica Bilbao* 2007;104:75-77.
- Long Sun, et al. A rare case of pregnancy complicated by mesenteric mass: What does chylous ascites tell us? *World J Gastroenterol* 2007;13:1632-1635.
- Sastre A. Quiloperitoneo y amiloidosis. *Nefrología* 2008;28:119-120.
- Riza M, Altiparmak I, Avsar S, Yanik S. Chylous ascites and chylothorax due to constrictive pericarditis in a patient undergoing haemodialysis. *J Med Netherlands* 2004;62:59-61.
- Valdes Y, et al. Ascitis quilosa y trombosis de la vena porta asociada en paciente con cirrosis hepática criptogénica. *Revista Cubana de Medicina* 2011;50:453-457.
- Meng-Kung Y, Mei-Ching Y, Fan L. Association of DRESS syndrome with chylous ascites. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3301-3303.
- Cappell MS, Friedman D, Mikhail N. Chyloperitoneum associated with chronic severe sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:99-101.
- Isenberg JI, Gilbert SB, Pitcher JL. Ascites with peritoneal involvement in Whipple's disease. Report of a case. *Gastroenterology* 1971;60:305-310.
- Aalami O, Allen DB, Organ CH Jr. Chylous ascites: a collective review. *Surgery* 2000;128:761-778.
- Keaveny AP, Karasik MS, Farber HW. Successful treatment of chylous ascites secondary to *Mycobacterium avium* complex in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1689-1690.
- Ekwcani CN. Chylous ascites, tuberculosis and HIV/AIDS: a case report. *West Afr J Med* 2002;21:170-172.
- Hüseyin A. Development of chylothorax and chylous ascites in a patient with congestive heart failure. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39:495-498.
- Lentz SS, Schray MF, Wilson TO. Chylous ascites after whole abdomen irradiation for gynecologic malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:435-438.
- Fang CC, Yen CJ, Chen YM, Chu TS, et al. Diltiazem suppresses collagen synthesis and IL-1 β -induced TGF- β 1 production on human peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1340-1347.
- Suzuki H, Inoue T, Kobayashi K, Shoda J, et al. The newly developed calcium antagonist, azelnidipine, increases drain volume in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006;22:18-23.
- Browse NL, Wilson NM, Russo F et al. Aetiology and treatment of chylous ascites. *Br J Surg* 1992;79:1145-1150.
- Georgiou GK, et al. Acute chylous peritonitis due to acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1987-1990.
- Cárdenas A, Chopra S. Chylous ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1896-1900.



30. Manolitas TP, Abdessalam S, Fowler JM. Chylous ascites following treatment for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002;86:370-373.
31. Al-Ghamdi MY, Bedi A, Reddy SB, Tanton RT, et al. Chylous ascites secondary to pancreatitis: management of an uncommon entity using parenteral nutrition and octreotide. *Dig Dis Sci* 2007;52:2261-2264.
32. Keung Y, Whitebread RP, Cobos E. Chemotherapy treatment of chyloperitoneum and peritoneal carcinomatosis due to cervical cancer review of literature. *Gynecol Oncol* 1996;61:448-450.
33. Shen WB, Sun YG, Xia S et al. [The diagnosis and therapy of chylous ascites] *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005;43:25-28.
34. Leibovitch I. Postoperative chylous ascites—the urologist's view. *Drugs Today (Barc)* 2002;38:687-697.



Edema pulmonar en hemorragia subaracnoidea

RESUMEN

La hemorragia subaracnoidea tiene diferentes manifestaciones extraneurológicas. La disfunción cardiopulmonar es una de ellas y se manifiesta con disfunción miocárdica y edema agudo pulmonar. La liberación masiva de catecolaminas durante la hemorragia subaracnoidea condiciona lesión de las células miocárdicas, de los capilares pulmonares y edema pulmonar. Los pacientes con hemorragia subaracnoidea con manifestaciones cardiopulmonares requieren una evaluación integral, vigilancia estrecha y una adecuada intervención para optimizar la función cardiopulmonar.

Palabras clave: edema pulmonar, hemorragia subaracnoidea, catecolaminas.

Pulmonary Edema in Subarachnoid Hemorrhage

ABSTRACT

Patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage often present with more than just neurological compromise. Cardiopulmonary dysfunction is just one of many complications that may occur following subarachnoid hemorrhage. Cardiac injury and pulmonary edema occur after acute neurological injury. Catecholamines release due hypothalamic dysfunction result in specific myocardial lesions and hydrostatic pressure injury to the pulmonary capillaries causing neurogenic pulmonary edema. In patients with subarachnoid hemorrhage the event of cardio-respiratory compromise full investigation, attentive monitoring and appropriate intervention are required to optimize cardiopulmonary function.

Key words: pulmonary edema, subarachnoid hemorrhage, catecholamines.

Raúl Carrillo-Esper,¹ Ytel Jazmín Garcilazo-Reyes²

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Residente de Medicina Interna.
Fundación Clínica Médica Sur.

Recibido: 19 de agosto 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia:

Dra. Ytel Jazmín Garcilazo Reyes
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
ytel_garcilazo@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Carrillo-Esper R, Garcilazo-Reyes YJ. Edema pulmonar en hemorragia subaracnoidea. Med Int Méx 2014;30:108-113.

El edema pulmonar neurogénico es una complicación potencialmente mortal en los pacientes con hemorragia subaracnoidea. En su fisiopatología se describen diversas teorías clínico-patológicas que tratan de explicar el síndrome. Los cambios hemodinámicos tempranos ocurridos en el edema pulmonar neurogénico pueden llevar a la conclusión errónea de un trastorno cardíaco primario y repercutir en el tratamiento del paciente.

El objetivo de este artículo es revisar los conceptos actuales relacionados con la disfunción cardiopulmonar en pacientes con hemorragia subaracnoidea a propósito de un caso.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 54 años de edad con antecedente de hipertensión arterial sistémica que ingresó al hospital por náusea y deterioro súbito del estado de alerta. A su llegada a la Unidad de Terapia Intensiva tenía inestabilidad hemodinámica, hipoxemia y estertores crepitantes bibasales, sin respuesta a estímulos, por lo que se realizó intubación orotraqueal. La TAC de cráneo mostró hemorragia subaracnoidea Fisher IV con imagen de estrella de cinco picos sugerente de rotura aneurismática. Figuras 1 a 3

La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolo-intersticial bilateral. El electrocardiograma mostró elevación del segmento ST en DIII y aVL. Enzimas cardíacas al ingreso: creatininfosfocinasa (CPK) inicial de 102 U/L, mioglobina 213 ng/mL, CPK MB 2.4 U/L, troponina I 0.13 ng/mL. En el estudio ecocardiográfico se observó un grave trastorno segmentario de la movilidad con hipocinesia grave del segmento medial y basal de la pared inferior, así como hipocinesia grave de la pared lateral, disfunción sistólica con FEVI de 35%, disfunción diastólica grado 3, con patrón de llenado restrictivo, insuficiencia mitral y tricuspídea ligeras, con presión sistólica

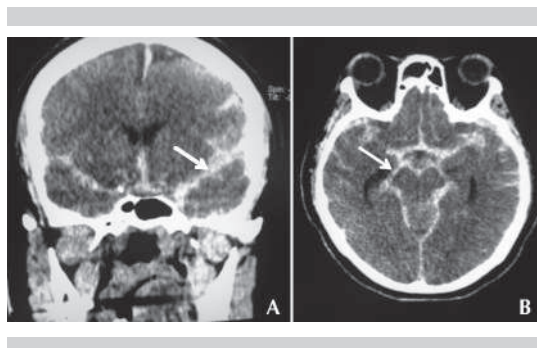


Figura 1. TAC de cráneo. **A)** Corte coronal que muestra extensa hemorragia subaracnoidea con daño de los valles silvianos (flecha). **B)** Corte axial que muestra sangre en las cisternas de la base (flecha).

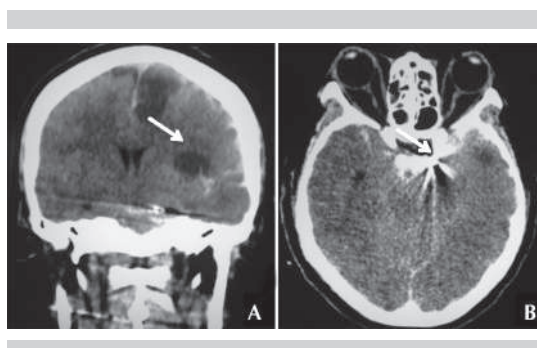


Figura 2. TAC de cráneo. **A)** Corte coronal postprocedimiento que muestra importante edema (flecha). **B)** Corte axial que muestra el sitio de colocación del coil (flecha).

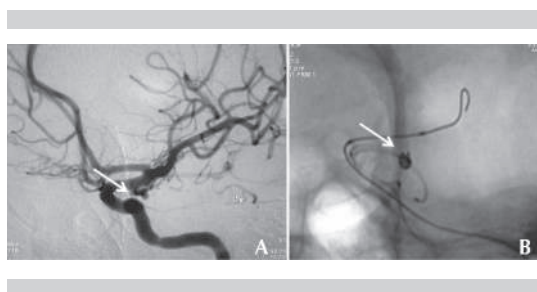


Figura 3. Cateterismo diagnóstico y terapéutico. **A)** Aneurisma en la arteria cerebral posterior izquierda (flecha). **B)** Embolización con coils y colocación de catéter subaracnoideo (flecha).

pulmonar de 45 mmHg. El cateterismo cerebral diagnóstico corroboró el aneurisma trilobulado en la arteria cerebral posterior izquierda, por lo que se procedió a la embolización del mismo con coils. En la angiografía coronaria se observaron coronarias normales.

Con el diagnóstico de disfunción cardiopulmonar y edema pulmonar secundarios a hemorragia subaracnoidea se implementó tratamiento con apoyo ventilatorio mecánico, levosimendan, furosemide, nimodipino y terapia nutricional parenteral. La paciente mejoró, con curación de la disfunción cardíaca y del edema pulmonar, lo que permitió el retiro del ventilador y la suspensión del apoyo inotrópico. Se dio de alta a hospitalización para continuar con su recuperación. Figura 4

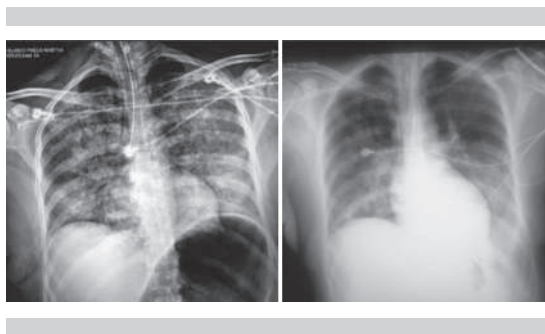


Figura 4. Radiografía anteroposterior que muestra infiltrado alveolointersticial bilateral (A) e involución del infiltrado (B).

DISCUSIÓN

El edema pulmonar neurogénico es una complicación potencialmente mortal en los pacientes con hemorragia subaracnoidea. El edema pulmonar neurogénico se ha asociado, además, con otras entidades, como infarto cerebral, epilepsia, traumatismo craneoencefálico, tumores cerebrales metastásicos y encefalitis.¹ El edema pulmonar neurogénico se define como el aumento de fluido intersticial y alveolar pulmonar

como consecuencia directa de daño agudo al sistema nervioso central.² El edema pulmonar neurogénico puede causar insuficiencia cardiopulmonar con consecuente hipoperfusión global e hipoxia.³

El edema pulmonar neurogénico se identificó desde hace aproximadamente 100 años; sin embargo, sigue siendo subestimado en el escenario clínico. Es esporádico, de naturaleza impredecible y carece de marcadores diagnósticos específicos.⁴

Debido a que mucha información clínica del edema pulmonar neurogénico proviene de informes de casos y series de autopsia, es probable que su verdadera incidencia esté escasamente reportada.⁴ En la bibliografía se reporta de 8 a 29% de los pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea. Por lo general, los pacientes con edema pulmonar neurogénico tienen con más frecuencia hemorragias clínicamente severas (escala de Hunt y Hess III y IV).^{3,5}

La probabilidad de edema pulmonar neurogénico seguido de una hemorragia subaracnoidea se correlaciona con la edad, retraso en el inicio de la cirugía, origen posterior del sangrado y severidad clínica y radiológica al momento de su aparición.⁴

Fisiopatogenia

Los pacientes con afecciones neurológicas que elevan de manera abrupta y rápida la presión intracraneal suelen tener más riesgo de edema pulmonar neurogénico. Existen ciertas teorías clínico-patológicas que tratan de explicar el síndrome: 1) teoría neuro-cardíaca, 2) neuro-hemodinámica, 3) teoría de la "onda expansiva", 4) hipersensibilidad adrenérgica de las vénulas pulmonares.⁴

A pesar de que el edema pulmonar neurogénico tradicionalmente se ha descrito como de



origen no cardíaco, existe evidencia que al menos un pequeño porcentaje de los pacientes tiene daño cardíaco directo por el daño neurológico que conlleva al edema pulmonar. La cardiomiopatía de Takotsubo es una entidad reversible que se distingue por disminución de la contractilidad cardíaca seguida de un evento estresante neurológico.⁴ El aumento transitorio de la presión capilar pulmonar eleva la permeabilidad vascular y, en consecuencia, causa edema alveolar e intersticial. Sin embargo, esto puede ocurrir de manera independiente de los mecanismos hemodinámicos. Existen algunos estudios que hablan de receptores adrenérgicos que modulan la permeabilidad endotelial en los vasos pulmonares;⁶ asimismo, la intensa activación del sistema nervioso simpático estimula la liberación de catecolaminas.⁷ La teoría neuro-hemodinámica menciona que la distensibilidad ventricular esta indirectamente alterada por el aumento abrupto en las resistencias sistémicas y pulmonares después del daño nervioso. Debido a que no todos los pacientes pueden compensar estos cambios, la elevación de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares produce insuficiencia del ventrículo izquierdo. Los cambios hemodinámicos tempranos ocurridos en la hemorragia subaracnoidea en el contexto de edema pulmonar neurogénico pueden llevar al diagnóstico erróneo de un trastorno cardíaco primario y hacer pensar que el edema pulmonar es de origen cardíaco.⁸ Figura 5

La localización exacta del flujo simpático no está bien identificada; sin embargo, se han implicado ciertos centros del cerebro. A estos centros se les conoce como “desencadenantes de edema pulmonar neurogénico” e incluyen el hipotálamo y la médula, específicamente el área A1, A5, núcleo del tracto solitario y área postrema.⁹ En un estudio realizado por Muroi y colaboradores la incidencia de edema pulmonar neurogénico fue significativamente mayor en pacientes con aneu-

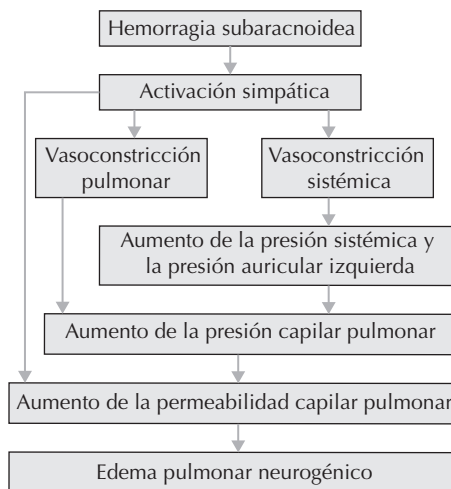


Figura 5. Fisiopatología del edema pulmonar neurogénico secundario a hemorragia subaracnoidea.

rismas rotos en la circulación posterior. En 67% de los pacientes se encontró presión intracraneal elevada y elevación de biomarcadores cardíacos en 83% de los pacientes. Sin embargo, ningún paciente persistió con disfunción miocárdica.³

Diagnóstico

Se han descrito dos formas clínicas de edema pulmonar neurogénico. La forma temprana es la más común y se distingue por la aparición de síntomas en minutos a horas del inicio de la lesión neurológica. En contraste, la forma tardía aparece 12 a 24 horas después.¹⁰

La hiperactividad simpática es común en los pacientes, por ello, pueden padecer fiebre, taquicardia y leucocitosis.⁴ La discriminación de infarto agudo de miocardio y la disfunción ventricular izquierda reversible en el contexto de edema pulmonar neurogénico tiene mucha importancia pronóstica y terapéutica.³ La disfunción cardíaca en el contexto de edema pulmonar

neurogénico que sobreviene con cambios en estudios de laboratorio y electrocardiográficos durante la fase aguda parece ser transitoria y reversible por naturaleza. Existe reversibilidad no sólo en los datos paraclínicos, desde el punto de vista clínico los pacientes se alivian de manera espontánea en 24 a 48 horas. Sin embargo, si el paciente persiste con hipertensión intracraneal el daño puede perpetuarse.⁴

El diagnóstico del edema pulmonar neurogénico se hace por exclusión y requiere documentar el edema pulmonar no cardiogénico en el contexto de daño neurológico. De manera cotidiana la reanimación hídrica excesiva puede conllevar riesgo de sobrecarga de volumen y edema pulmonar.¹¹ También es importante excluir neumonía por aspiración y en el escenario de edema pulmonar neurogénico tardío hay que tener en mente el diagnóstico diferencial con neumonía nosocomial. Por lo general, en el caso del edema pulmonar neurogénico, el esputo suele ser asalmonelado y la radiografía se aprecia con patrón alveolar.⁴

Las anomalías electrocardiográficas se observan frecuentemente en pacientes con hemorragia subaracnoidea. La anomalía electrocardiográfica más frecuente está en relación con el segmento ST y la onda T. También se observan alteraciones en la onda P y U, así como prolongación de los intervalos QT o PR.¹²

En la bibliografía se ha referido al miocardio aturdido neurogénico y la cardiomiopatía de Takotsubo como entidades que coexisten. Las revisiones indican un traslape de estas entidades o describen una entidad sin mencionar a la otra. Sin embargo, es probable que representen el mismo síndrome, estas dos afecciones comparten el mismo mecanismo, sustrato patológico, tiempo de manifestación y tiempo de alivio, incluso, su evolución es casi idéntica.¹

Tratamiento

En pacientes con edema pulmonar neurogénico, independientemente de su causa, la disfunción sistólica generalmente se manifiesta en los primeros dos días después del evento neurológico y después se observa recuperación.¹³ Las tasas de mortalidad debida al edema pulmonar neurogénico alcanzan 10%; sin embargo, los pacientes que sobreviven generalmente tienen una recuperación rápida.¹⁴

Los pacientes con edema pulmonar neurogénico después de hemorragia subaracnoidea deben considerarse hipovolémicos y, por tanto, con mayor riesgo de isquemia cerebral tardía. Esto hace especialmente difícil el manejo de líquidos en estos pacientes. Las medidas que mejoran la oxigenación y reducen el edema pulmonar pueden incrementar la hipovolemia. Para equilibrar estos objetivos es necesario reducir la precarga para mejorar la oxigenación y, en consecuencia, administrar líquidos a fin de mantener la normovolemia. La reducción de la precarga puede lograrse con la administración de diuréticos y restricción de líquidos.¹⁵

CONCLUSIÓN

La disfunción cardiopulmonar secundaria a hemorragia subaracnoidea es una entidad frecuente que de no considerarse puede no diagnosticarse o confundirse con diferentes afecciones, en especial, la cardiopatía isquémica.

REFERENCIAS

1. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail* 2011;17:127-132.
2. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:447-455.
3. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, et al. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008;20:188-192.



4. Davison D, Terek M, Chawla L. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* 2012;16:212-215.
5. Watanabe T, Sekiguchi K, Inoue A, Taniguchi Y, et al. Clinical evaluation of neurogenic pulmonary edema following acute stage of subarachnoid hemorrhage. *No Shinkei Geka* 1992;20:417-422.
6. Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res* 1985;57:1-18.
7. Demling R, Riessen R. Pulmonary dysfunction after cerebral injury. *Crit Care Med* 1990;18:768-774.
8. Aradhana M, Venkatesan AM, Karpaliotis D, Silverman ES. Neurogenic pulmonary edema following catastrophic subarachnoid hemorrhage: a case report and pathophysiologic review. *J Intensive Care Med* 2001;16:236-242.
9. Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E, Colice GL. Neurogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985;6:473-489.
10. Kaufman HH, Timberlake G, Voelker J, Pait TG. Medical complications of head injury. *Med Clin North Am* 1993;77:43-60.
11. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1025-1031.
12. Manninen, Ayra B, Welb AW, Pelz D. Association between electrocardiographic abnormalities and intracranial blood in patients following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1997;7:12-16.
13. Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2006;105:15-20.
14. Fontes R, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, et al. Acute neurogenic pulmonary edema: Case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:144-150.
15. Hoff RG, Rinkel GJ, Verweij BH, Algra A, et al. Pulmonary edema and blood volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:43-48.

NUEVO

Thoreva®

Atorvastatina

Equilibra los lípidos

Reduce:

- **Colesterol total** ⁽³⁾
- **Colesterol LDL** ^(1,2)
- **Triglicéridos** ⁽²⁾



THOREVA® Atorvastatina Tabletas. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene: Atorvastatina cálcica amorfa equivalente a 10, 20, 40 y 80 mg de Atorvastatina. Excipiente cnp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Hipocolesterolemiante oral. Atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota o no familiar) e hiperlipidemia combinada (mixta) (tipos IIa y IIb de Fredrickson). Está indicada como coadyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con concentraciones séricas elevadas de triglicéridos (tipo IV de Fredrickson) y para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson) que no responden adecuadamente a la dieta. Y para la reducción del colesterol total y el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas es inadecuada. Está indicada en pacientes con enfermedad cardiovascular y/o dislipidemia, para la prevención secundaria del riesgo combinado de muerte, infarto del miocardio no fatal, para cardíaco y rehospitalización por angina de pecho. En pacientes pediátricos (10-17 años de edad) está indicada junto con la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B en niños y niñas postmenstruadas, de 10 a 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de una adecuada terapia con dieta se presentan los siguientes datos: a. Si los niveles de colesterol LDL permanecieron ≥ 190 mg/dL o b. Si los niveles de colesterol LDL permanecieron ≥ 160 mg/dL. Y si existe una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o si se presenta en el paciente pediátrico otros dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. **CONTRAINDICACIONES:** Atorvastatina está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a cualquiera de los componentes contenidos en su formulación, que tengan enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inapreciables de las transaminasas séricas con valores 3 veces mayores al límite superior normal, en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia, o en mujeres con potencial reproductivo que no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. **PRECAUCIONES GENERALES:** Igual que con otros agentes hipolipemiantes de la misma clase, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times$ el límite superior de lo normal [LSN]). A dosis de 10, 20, 40 y 80 mg, se efectuaron estudios de función hepática, las elevaciones generalmente no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando la dosis de atorvastatina fue reducida, o el tratamiento con el fármaco fue interrumpido o discontinuado, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento bajo una dosis reducida de atorvastatina, sin secuelas. Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben hacer pruebas de la función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión del hígado, se les deben practicar pruebas de la función hepática. Los pacientes que presenten concentraciones elevadas de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la anomalía o anomalías sean resueltas. Si persistiera la elevación de ALT o de AST de más de 3 veces el límite superior de lo normal, se recomienda reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con atorvastatina. Atorvastatina debe emplearse con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas persistentes e inapreciables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina. Se han reportado casos de miopatías en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular en conjunción con elevación de los valores de la creatinina fosfatasa (CPK) $> 10 \times$ LSN, debe ser considerada en cualquier paciente con miopatías difusas, músculos débiles y dolorosos al contacto o la presión, y/o con elevación pronunciada de la CPK. Se les debe recomendar a los pacientes que reporten inmediatamente las siguientes afecciones musculares que no tengan explicación: dolor, hipersensibilidad al contacto o la presión o debilidad, especialmente si están acompañados por ataque al estado general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina debe ser discontinuado si se presentan concentraciones notablemente elevadas de la CPK o se diagnostica o sospecha presencia de miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otros fármacos de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, nicotina o antineoplásicos azólicos. Algunos de estos fármacos inhiben el transporte del fármaco y/o el metabolismo por la isoenzima 3A4 del citocromo P450. Atorvastatina es biotransformada por la isoenzima CYP 3A4. Los médicos que estén considerando el tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antineoplásicos azólicos o dosis hipolipemiantes de nicotina, deben separar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad al contacto o la presión, o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de los fármacos. En esos situaciones podrían considerarse las determinaciones periódicas de la creatinina fosfatasa (CPK), pero no hay ninguna seguridad de que ese monitoreo evite la aparición de miopatía severa. Igual que con otros fármacos de esta clase, se han reportado rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado en cualquier paciente con una afección aguda, seria, que sugiera miopatía, o que tenga un factor de riesgo predisponente al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y ataques convulsivos no controlados). Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: No se conocen a la fecha. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Atorvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad reproductiva deben emplear métodos anticonceptivos adecuados y solamente debe administrarse a mujeres en edad reproductiva cuando sea sumamente improbable que estas pacientes se embaracen y, después de que hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto. No se debe consumir el medicamento durante el periodo de lactancia. No se sabe si el medicamento se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones secundarias para los lactantes, las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar atorvastatina. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** La atorvastatina generalmente es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. Menos de 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos por efectos secundarios atribuibles a la atorvastatina. Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con el tratamiento con atorvastatina en los pacientes que participaron en estudios clínicos controlados fueron: insomnio, cefalea, náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, constipación, flatulencia, migraja, astenia, hipoglucemia, hiperglucemia, anorexia, parestesia, neuropatía periférica, pancreatitis, vómito, hepatitis, ictericia colestásica, alopecia, prurito, erupción cutánea, miopatía, miositis, calambres musculares, impotencia. No todos los efectos antes mencionados han tenido relación causal con el tratamiento con atorvastatina. Pacientes Pediátricos (edad de 10-17 años) los pacientes tratados con atorvastatina presentaron un perfil de efectos adversos, generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más comúnmente observadas en ambos grupos, independientemente de la evaluación de causalidad, fueron infecciones. En la experiencia postcomercialización, se han reportado los siguientes efectos adversos adicionales: trombocitopenia, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia), aumento del peso corporal, hipoestesia, amnesia, mareo, íntius, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, ritmo multifórmico, urticaria, dolor de espalda, dolor en el pecho, edema periférico, malasia.



Alberto Lifshitz

Medicina de Excelencia
Instituto Mexicano del Seguro Social. Academia Mexicana de Cirugía

Alfil
México 2013

Esta monumental obra (28 volúmenes) no sólo es un referente de lo que se ha logrado a lo largo de estos años de historia, sino un testimonio del estado del arte que permitirá a los lectores del futuro conocer la medicina de nuestra época. La colaboración entre la Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social junto con la generosa participación de Editorial Alfil han permitido poner a disposición de lectores e investigadores este importante documento.

La extensión de la obra no tiene precedentes y hace honor a la laboriosidad y entrega de los médicos mexicanos. Con todo y su amplitud, apenas es una muestra de lo que se hace en México en términos de las enfermedades de alta prevalencia y de desarrollo científico y tecnológico.

La feliz coincidencia de los aniversarios de la AMC y el IMSS, aunque no simultánea, no es casual. Ambas instituciones se crearon en respuesta a las condiciones de la época en cuestión y han recibido influencias recíprocas. Estas vidas paralelas no han transcurrido indiferentes una de la otra sino que han tenido muchas interacciones. Por lo menos, el IMSS ha hecho explícito su compromiso con los valores académicos y la Academia de Cirugía se ha identificado con las políticas y objetivos del IMSS.

Aunque esta obra no sólo un producto del IMSS sí lo es en una muy buena medida. La salud en México no podría entenderse sin el IMSS. La

aportación del Instituto Mexicano del Seguro Social al desarrollo de México es inconmensurable. Simplemente no podría concebirse al país actual sin esta aportación. La protección del sector formal de la economía y de sus familias ha sido un factor de confianza y cohesión social, una plataforma que ha permitido el despliegue de las potencialidades de quienes han disfrutado de ella. Dentro del muy amplio concepto de seguridad social, la atención a la salud de los trabajadores y sus familias ocupa un lugar preponderante. No solo mantener en operación la planta productiva formal del país, sino permitir a los trabajadores enfrentar el mundo con un optimismo sustentado en el bienestar individual y familiar, ha sido labor del personal de salud institucional. Los textos que aquí se presentan refieren al arduo trabajo cotidiano, a los cientos de miles de consultas, a las diarias acciones preventivas, a los miles de intervenciones quirúrgicas, a las innumerables atenciones de urgencias y a las actividades académicas cuyo número supera al de cualquier institución de educación superior. Todo ello sistematizado, destilado, organizado para convertirse en consulta, referente, testimonio y crónica.

La historia del IMSS remite, además, al inicio y progreso de la medicina familiar, a los pioneros en trasplantes de órganos en México, a la vanguardia en la cirugía de corazón, a la producción de especialistas para todas las instituciones de salud del país y algunas del extranjero, al liderazgo en la formación docente, al desarrollo de la salud en el trabajo, a la innovación en gestión administrativa y gerencia y a los logros palpables en la prevención de enfermedades.

Lo que aquí se escribe es una muestra de los logros institucionales, para consideración de



los lectores contemporáneos y los futuros, críticos o apologistas. Los contenidos abarcan los principales problemas de salud en los que la Institución y los Académicos tienen experiencia. Por supuesto que no es una revisión exhaustiva de la medicina contemporánea pero abarca una buena parte de ella.

A pesar de las dificultades financieras que han significado para el IMSS el pago de pensiones al ampliarse la esperanza de vida de los mexicanos y al haber aumentado considerablemente los costos de la atención médica, ha venido cumpliendo no sólo con las obligaciones de ley sino con las mejores tradiciones de servicio. Después de setenta años de creado es el aseguramiento más generoso, pues no sólo protege para enfermedades y maternidad sino incluso para enfermedades preexistentes y prácticamente no tiene límites para la atención de los derechohabientes, como ningún seguro del mundo.

Ciertamente ha aprendido a enfocarse y evitar la dispersión que lo caracterizó en otras épocas, de manera que sus atributos actuales incluyen una muy extensa atención de primer contacto, el refinamiento de la alta especialidad, la aplicación de incentivos eficaces para mejorar la seguridad de las empresas y resultados palpables en la prevención de enfermedades. Al margen de las enfermedades prevenibles por vacunación cuya reducción es un logro universal y de nuestro país (en el que la participación del IMSS ha sido sin duda importante), todas las medidas anticipadas como estrategias de prevención habían sido un tanto teóricas, sobre todo en tanto que afectan las libertades; pero hoy, con base en estrategias enfocadas a los distintos grupos de edad (PREVENIMSS), se ha probado ya al menos una reducción del gasto en la atención de enfermedades. Los programas de extensión hacia las comunidades rurales (hoy IMSS-Oportunidades) y grupos vulnerables han sido ejemplares, tanto en términos de satisfacción de los usuarios como

de impactos en salud. Las actividades educativas y de investigación superan cuantitativamente a casi cualquier universidad y, hoy por hoy, se enfocan a lograr impactos verdaderos en la salud de los derechohabientes.

El IMSS sigue enfrentando desde su creación opiniones que tratan de desacreditarlo, destacando sólo los desenlaces desafortunados que en todos lados ocurren, sin ponderar el mar de acciones cotidianas eficaces. Los señalamientos más comunes tienen que ver con la oportunidad de la atención, los tiempos de espera, el diferimiento quirúrgico, algunas deficiencias en las relaciones interpersonales, el surtimiento de medicamentos; entre los usuarios internos la desmotivación, el desaliento, la deficiente identificación institucional. Pero hoy día se ha logrado abatir el diferimiento quirúrgico, avanzar en acciones tendientes a la certificación de unidades de atención médica y aprovechar mejor su infraestructura.

No hay en todo el mundo una institución como el IMSS. Su magnitud, cobertura, generosidad, competencia y resultados la ubican como ejemplar, y su contribución a la salud de los mexicanos es incuestionable. En el IMSS surgió en México el Cuadro Básico de Medicamentos que posteriormente se extendió a todo el sector salud; se inició la prescripción por nombres genéricos que aún persiste y que ahora se propone para otras instituciones y hasta para la medicina liberal; se hacen las evaluaciones técnicas de los insumos que se emplean en la atención médica con base en protocolos validados; tiene una estructura jurídica y normativa que no poseen otras instituciones similares; cuenta con información sanitaria de enorme valor, estadísticas de amplia utilidad; un área de inteligencia epidemiológica que ha mostrado muchas veces su eficacia, por ejemplo en la epidemia de influenza y antes en la de infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana; su aportación a la planeación

demográfica ha sido ampliamente reconocida; el desarrollo de guías de práctica clínica como una orientación para reducir la discrecionalidad en el manejo de los pacientes; los servicios de urgencias del IMSS son en todo el país la mejor alternativa que tiene la población, aún la no derechohabiente; un sistema para enfrentar los desastres y muchos más.

Estos libros condensan los logros de la medicina mexicana y en particular la del Instituto Mexicano del Seguro Social, desde su difícil

nacimiento sostenido con base en una robusta filosofía de servicio y unos fundamentos conceptuales sólidos, hasta la extensión a las distintas entidades federativas, su progresión y perfeccionamiento, sus dificultades financieras y su consolidación como el pilar fundamental de la salud de los mexicanos. Es verdaderamente un homenaje al personal de salud de la institución que ha entregado su esfuerzo para atender las complejas necesidades sanitarias del país. Un referente para la historia de la medicina mexicana.

Manuel Ramiro H.

Leonardo Padura

Los Herejes

Tusquets Editores

México 2013

Se trata de una novela extraordinaria. Padura es un escritor de gran éxito, que ya se había hecho famoso con una serie de novelas policiacas. Sin embargo, *El hombre que amaba a los perros* lo llevó a la cúspide. En esta novela narra la vida y la muerte en Cuba del asesino de Troski, Ramón Mercader o Jackes Monrad, que estuvo preso en México después del crimen y al ser excarcelado fue asilado en la entonces URSS, la que al desmembrarse lo envió a Cuba donde terminó falleciendo. Es una obra de ficción pero que desde luego nos ayuda a comprender los mecanismos, pensamientos y las acciones de una época del comunismo mundial.

En *Los Herejes*, Padura vuelve a mezclar la ficción con la historia, de tal manera que uno se encuentra embebido en la trama de tal forma que no va importando que es real y que es ficticio,

al final puede que todo termine siendo verdad o que todo sea imaginario. La obra transita intermitentemente entre la actualidad, fines de los años 30 del siglo pasado y el siglo XVII, en una historia que se mezclan las tragedias de los judíos, el Holocausto, una obra de Rembrandt y la que por ser actual parece una tragedia mayor, porque finalmente tiene o podría tener solución, la miseria y desesperanza de la sociedad cubana en la actualidad.

Padura es un escritor de gran éxito internacional, sus obras han sido traducidas a un sinnúmero de idiomas, especialmente *El hombre que amaba a los perros*, *Los Herejes*, antes de aparecer en español había ya sido comprada para ser traducida en muchos países, pero no estoy seguro que sea publicado y leído en Cuba. En *Los Herejes* hace una descripción tan desconsoladora de muchos estratos de la sociedad cubana, narra tantos aspectos de la corrupción gubernamental y estatal, que no sé si sea permitido que se lea abiertamente por la propia sociedad.



Desde luego, no se puede perder uno *Los Herejes*, es un libro que permite disfrutar una lectura fascinante, que lo atrapa a uno desde las primeras páginas, trata uno de avanzar en la trama y a pesar que es un libro grande (513 páginas) lo acaba rápidamente. La escritura de Padura es impecable y la técnica novelística encantadora, a caballo entre un *thriller* policiaco, una novela histórica y una obra fantástica. Pero además

existe la posibilidad de aprender muchas cosas sobre la actualidad cubana, sus emigraciones e inmigraciones y sobre un aspecto de la migración judía no muy conocido, por no decir que además en los capítulos en que trata sobre Rembrandt nos enteramos de particularidades del funcionamiento de los talleres de los grandes pintores, la migración Sefaradí a Ámsterdam y muchas cosas más.



Normas para autores

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. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 cuartillas, de los *casos clínicos* 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 cuartillas. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a las que pertenecen y están relacionadas con la investigación y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números arábigos en superíndice. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas.
4. Todo material gráfico (figuras) deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Antecedentes.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como



“observaciones no publicadas”. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras *y col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo,

ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”. Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

Rantudil[®] retard

Acemetacina

Un AINE diferente

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: Rantudil Retard[®]
2. DENOMINACIÓN GENÉRICA: Acemetacina
3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cápsulas

FÓRMULA: Cada cápsula contiene:

Acemetacina.....90 mg
Excipiente ctp.....1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS Rantudil Retard[®] está indicado para el tratamiento de la inflamación, el dolor y limitación de la movilidad asociados a: • Agudización de padecimientos articulares degenerativos, particularmente de grandes articulaciones y columna vertebral (Osteoartritis /espondilo artrosis) • Ataques agudos de gota. • Reumatismos articulares y no articulares como miositis, fasciitis, tenovaginitis y bursitis. • Lumbociática. • Inflamación y edema posteriores a cirugía y traumatismos. • Artritis reumáticas crónicas (poli-artritis crónica, artritis reumatoide). • Puede ser útil también en artritis psoriásica (psoriasis). • Inflamación de venas superficiales (tromboflebitis) y otros vasos sanguíneos (vasculitis). • Todos aquellos padecimientos caracterizados por dolor e inflamación. 5. CONTRAINDICACIONES Rantudil Retard[®] no deberá usarse en los siguientes casos: • Dishematopoyesis no resuelta. • Hipersensibilidad a la Acemetacina o Indometacina. • Último trimestre del embarazo. • Úlcera péptica activa No se recomienda la administración de Rantudil Retard[®] en niños menores de 14 años debido a que no se dispone de evidencia suficiente para la administración en este grupo de pacientes. 6. PRECAUCIONES GENERALES Se requiere de estrecha vigilancia médica en pacientes con evidencia o con antecedentes de enfermedades ácido péptica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa o con síntomas gastrointestinales, así como en pacientes con daño renal, hepático, hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca o en adultos mayores. No se debe administrar Rantudil[®] a aquellos pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que padecen asma, fiebre del heno, rinitis alérgica o algún padecimiento respiratorio crónico, tienen un riesgo particular de presentar reacción de hipersensibilidad. La agregación plaquetaria en pacientes con tendencia hemorrágica incrementada puede ser afectada y en consecuencia aumentar la tendencia al sangrado. La epilepsia, enfermedad de Parkinson o cualquier desorden psiquiátrico pueden ser exacerbados en pacientes que se encuentran bajo el tratamiento con Rantudil[®]. Se debe tener precaución con la administración concomitante de Rantudil[®] y otros fármacos que actúan sobre el SNC así como con el alcohol. 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA La Acemetacina no debe utilizarse en el último trimestre del embarazo, ya que puede inhibir la contractilidad uterina y aumentar la tendencia hemorrágica. Aunque se ha descartado mutagenicidad y teratogenicidad de la Acemetacina en animales, debe evaluarse cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de prescribir Rantudil Retard[®] en los dos primeros trimestres del embarazo, así como durante la lactancia, ya que pequeñas cantidades de la sustancia activa pasan hacia la leche materna. 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS Ocasionalmente: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, pérdida del apetito, cefalea, somnolencia, mareo, cansancio, tinitus, sangre oculta en las heces (que en casos excepcionales puede causar anemia), úlcera gastrointestinal (algunas veces acompañada de hemorragia y perforación). En raras ocasiones: estados de ansiedad, confusión, psicosis y alucinaciones, depresión, irritabilidad, debilidad muscular, neuropatía periférica, daño renal, edema, aumento de la presión arterial sistémica, hipersensibilidad acompañada de enrojecimiento de la piel. Erupciones cutáneas, enanemas, edema angioneurótico, hiperhidrosis, urticaria y prurito, alopecia, reacciones anafilácticas. En el tratamiento a largo plazo: degeneración pigmentaria de la retina y opacidad corneal. Rantudil Retard[®] Acemetacina no es un inhibidor específico de la COX-2 por lo que los eventos adversos relacionados con este tipo de medicamentos no se relacionan directamente con el Rantudil Retard[®]. 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO Las siguientes interacciones han sido descritas cuando Rantudil Retard[®] se administra con: • Digoxina: Elevación de los niveles séricos de digoxina. • Litio: Se deberá monitorear la depuración de litio. • Anticoagulantes: Riesgo incrementado de hemorragia (debido a la inhibición de la síntesis de tromboxano). • Corticoides y otros antiinflamatorios: Alto riesgo de sangrado gastrointestinal. • Ácido acetilsalicílico: Disminuye las concentraciones sanguíneas de acemetacina. • Probenecid: Puede retrasar el tiempo de eliminación de la acemetacina. • Penicilinas: Pueden retrasar el tiempo de eliminación de acemetacina. • Diuréticos y antihipertensivos: Puede debilitarse el efecto hipotensor. • Furosemida: Acelera la excreción de acemetacina. • Diuréticos ahorradores de potasio: Puede incrementar el nivel sérico de potasio (Hipercalemia), por lo tanto, las concentraciones séricas de potasio deberán ser monitoreadas frecuentemente. • Fármacos que actúan sobre el SNC y el alcohol: Se aconseja una precaución especial. 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD En estudios *in vitro* se ha demostrado que Acemetacina, no tiene algún potencial efecto mutagénico o de reparación del DNA. No se ha encontrado evidencia de ningún potencial carcinogénico de Acemetacina en estudios a largo plazo en ratas. El potencial embriotóxico de Acemetacina en ratas y conejos ha sido estudiado sin que a la fecha se hayan encontrado malformaciones. El periodo de gestación y la duración del parto se prolongaron posteriores a la administración de Acemetacina. No se detectó ningún efecto adverso sobre la fertilidad. 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN A menos que sea prescrita de otra manera por el médico, la dosis recomendada, dependiendo de la naturaleza y severidad del padecimiento es: Una cápsula de Rantudil Retard[®] cada 8 a 12 horas. Rantudil Retard[®] se recomienda para el tratamiento continuo a largo plazo. Administración en ataques agudos de gota: En ataques agudos de gota, pueden requerirse dosis dosis mayores de acuerdo al criterio del médico. El esquema de dosificación recomendado es de 180 mg de Acemetacina por día. En pacientes que no sufren de alteraciones gastrointestinales, esta dosis puede aumentarse a 300 mg/día de Acemetacina durante el primer día de tratamiento. La dosis debe disminuirse al ceder los síntomas. Si los síntomas son extremadamente severos, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 600 mg al día (equivalente a 10 cápsulas de 60 mg) por no más de dos días y posteriormente reducir la dosis al esquema de referencia.

	180 mg / día	300 mg / día	600 mg / día
Rantudil (60 mg)	8 horas entre cada dosis	8 horas entre cada dosis	8 horas entre cada dosis
	1a. dosis: 1 cápsula	1a. dosis: 2 cápsula	1a. dosis: 4 cápsula
	2a. dosis: 1 cápsula	2a. dosis: 2 cápsula	2a. dosis: 3 cápsula
	3a. dosis: 1 cápsula	3a. dosis: 1 cápsula	3a. dosis: 3 cápsula

Las cápsulas de Rantudil Retard[®] deben deglutirse completas, con un poco de líquido, de preferencia junto con los alimentos. 12. MANIFESTACIONES Y ANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL Debido al mecanismo de acción, los síntomas de sobredosis pueden ser: náusea, vómito, dolor epigástrico, sudoración, alteraciones del sistema nervioso central, hipertensión y edema de la región maleolar, oliguria, hematuria, depresión respiratoria, convulsiones y coma. No se conoce un antídoto específico. Se recomiendan medidas sintomáticas, tales como lavado gástrico, estimulación de la diuresis con regulación simultánea del balance de líquidos y, si es necesario, tratamiento para estado de choque. 13. PRESENTACIONES Rantudil Retard[®] Caja con 14 y 28 cápsulas de 90 mg en envase de burbuja. 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN • Literatura exclusiva para médicos. • Léase instructivo anexo. • Su venta requiere receta médica. • No se deje al alcance de los niños. • No se administre en el embarazo y la lactancia.

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:
Bayer de México, S.A. de C.V.
Miguel de Cervantes Saavedra No. 259 Col. Granada
C.P. 11520, México, D.F.

Distribuido en México por:
MEDA Pharma S de R.L. de C.V.
Rancho 4 Milpas Km. 1 Módulo 10
Carretera Tepozotlán
La Aurora MDC Fase II, Col. Ex Hacienda San Miguel
CP 54715 Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA DE SALUD

Rantudil Retard[®] Registro No. 240M96 SSA. IV
No. de Aviso: 133501202C0039

Rantudil[®] Retard Acemetacina



Evipress®

NEXUS®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada TABLETA contiene: Clorhidrato de Lercanidipino 10 mg. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de leve a moderada. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:** Lercanidipino es un calcioantagonista perteneciente al grupo de las dihidropiridinas cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales L del calcio situados en la membrana del músculo liso vascular y cardíaco dependientes del potencial de membrana, bloqueando su entrada al interior de la célula en consecuencia el descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolas condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de presión arterial. Lercanidipino después de su administración oral se absorbe completamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 1.5 a 3 horas (10 o 20 mg respectivamente) que se prolongan durante 24 horas de actividad antihipertensiva, debido a su afinidad por la membrana lipídica. Lercanidipino por su elevada selectividad vascular carece de efectos inotrópicos negativos. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas distribuyéndose ampliamente, a los tejidos. Lercanidipino se metaboliza ampliamente a nivel hepático por la isoenzima CYP 3A4 dando lugar a metabolitos inactivos y se excreta alrededor del 50% por la orina. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, insuficiencia renal o hepática severa o durante el primer mes tras un infarto de miocardio. **PRECAUCIONES GENERALES:** Pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, patología del seno cardíaco sin marcapaso, y enfermedad isquémica coronaria. Es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria sin embargo se recomienda precaución. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se administre durante el embarazo ni la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Por su acción vasodilatadora los efectos más frecuentemente encontrados han sido rubor, edema periférico, palpitaciones, taquicardia, cefalea, mareos y astenia, se han reportado también fatiga, dispepsia, náusea, vómito, epigastralgia, diarrea, poluria, erupción cutánea, somnolencia y migraja, caso raro de hipotensión e hiperplasia gingival. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Se recomienda precaución con medicamentos que se metabolizan en el Citocromo P450 3A4 (ketconazol, itraconazol, eritromicina carbamecepin, terfenadina, astemizol, ciclosporina, betabloqueadores que son metabolizados en el hígado etc.), ya que puede incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de Lercanidipino. En pacientes tratados con digoxina deben ser observados para controlar los signos de toxicidad de la misma. La administración con anticonvulsivos puede reducir el efecto antihipertensivo de Lercanidipino. El alcohol y el zumo de pomelo pueden potenciar el efecto hipotensor de Lercanidipino. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Aumento reversible en las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han encontrado datos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad, sin embargo a dosis altas (12 mg/Kg/día), en ratas indujo pérdida pre y postimplantación, retraso en el desarrollo fetal y durante el parto prodijo distocia. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 1 comprimido de 10 mg al día 15 minutos antes de las comidas, pudiendo incrementarse a 20 mg dependiendo de la respuesta individual. El aumento de la dosis debe ser gradual ya que para manifestarse el efecto antihipertensivo máximo deben transcurrir dos semanas. En ancianos no se requiere ajuste de la dosis. No hay experiencia en niños. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Hasta el momento no se ha presentado, sin embargo se recomienda apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina IV para la bradicardia y vigilancia de 24 horas. **PRESENTACIONES:** Caja con 10, 20 y 30 tabletas de 10 mg. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvase a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221 Celaya, Gto. 38137.

Reg. No. 339M2005 SSA IV. Autorización IPPR: GEAR-05330060101259/R2005.
No. de entrada: 123300202C0080



Senosiain.

EMP-01A-12

NEXUS. Cápsulas. Amiodipino. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Besilato de amiodipino 5 mg. Excipientes cbp 1 cápsula. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** El besilato de Amiodipino está indicado en el tratamiento inicial de la hipertensión. Enfermos no controlados pueden beneficiarse al agregar amiodipino en su tratamiento, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos, agentes bloqueadores de adrenergicos beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Amiodipino está indicado en el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmovasoconstricción (angina inestable de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amiodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente vasoespástico, pero sin que este hecho se haya confirmado. Este producto puede ser usado solo, como monoterapia, o en combinación con otras drogas antianginosas en pacientes con angina refractaria a los nitratos o bien a dosis adecuadas de betabloqueadores. **CONTRAINDICACIONES:** Esta contraindicación en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas. **PRECAUCIONES GENERALES:** La vida media de amiodipino en pacientes con insuficiencia hepática se prolonga por lo que se debe tener precaución sobre estos pacientes. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La seguridad de amiodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida. Amiodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, más que retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con dosis tóxicas 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Amiodipino es bien tolerado. Estudios clínicos controlados con placebo, que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, reportaron como efectos secundarios más comúnmente observados: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochornos, palpitaciones y mareos. Otros efectos adversos incluyen: prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares, disposia, hiperplasia gingival y rara vez eritema multiforme. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes efectos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal: infarto del miocardio, arritmias (entre las que se incluyen la taquicardia ventricular y la fibrilación auricular) y dolor torácico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Amiodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de larga acción, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Algunos estudios en voluntarios sanos han indicado que la administración simultánea de amiodipino con digoxina no altera los niveles séricos de digoxina o su depuración renal, y que la coadministración de cimelidina no altera la farmacocinética de la amiodipino. Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano, indican que amiodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, feritina, warfarina o indometacina). En voluntarios sanos del sexo masculino, la administración de amiodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina. Un estudio con ciclosporina demostró que amiodipino no modifica significativamente la farmacocinética de esta droga. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** A pesar de que su eliminación es renal, la farmacocinética no se modifica en estos pacientes, pudiéndose administrar a dosis normales. Amiodipino no es dializable. Como sucede con otros calcioantagonistas, la vida media de amiodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amiodipino es similar en los individuos jóvenes y en los ancianos. En los pacientes ancianos, el aclaramiento de Amiodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. Dichas diferencias no son lo suficientemente significativas como para modificar la dosis usualmente sugerida. Estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y conejos, no mostraron potencial teratogénico, mutagénico, carcinogénico sobre fertilidad en animales. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amiodipino una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual. No se requieren ajustes en la dosis de amiodipino cuando se administra concomitantemente con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** **MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** La experiencia de sobredosis en humanos es limitada, el lavado gástrico podría ser valioso en algunos casos. Los datos disponibles sugieren que una gran sobredosis podría resultar en una vasodilatación periférica excesiva, con consecuente hipotensión sistémica prolongada. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amiodipino requiere un soporte cardiovascular activo, incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis. Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. **PRESENTACIÓN:** Cajas con 10 y 30 cápsulas de 5 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvase a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se use en el embarazo o lactancia. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey No. 221, Celaya, Gto. 38137

Reg. No. 179M98 SSA IV. Autorización IPPR: IEAR-06330022070112/RM2006
No. de entrada: 063300203A4967

IPAL **Senosiain®**

NEXUS-01A-09

Cuarta edición

EL INTERNISTA

MEDICINA INTERNA PARA INTERNISTAS

Volumen I

MANUEL RAMIRO H
ALBERTO LIFSHITZ G
JOSÉ HALABE CHEREM
ALBERTO C FRATI MUNARI



Colegio de Medicina Interna de México

Esta es la cuarta edición de la clásica obra *El Internista*. De no haber sido aceptada en su primera edición 1996 no se hubiera llegado a ésta que ha crecido en capítulos, secciones y páginas. Y más que crecer se ha actualizado y, en la medida de sus limitaciones, perfeccionado.

Hoy que la certificación y recertificación como especialistas se ha tornado en una exigencia necesaria, *El Internista* se ha convertido, a su vez, en la guía de estudio para el examen de certificación y recertificación.

El que aquí se encuentre el sustento actualizado a las preguntas que se formulan en los exámenes para concursar por las residencias de especialidad responde a la preocupación máxima de los editores, quienes con base en ese objetivo orientaron a los autores para que en el desarrollo de cada capítulo el lector encuentre siempre el conocimiento necesario para presentarse al examen.

Otro objetivo igualmente importante es mostrar y demostrar al resto de la comunidad médica que los internistas son capaces de crear y engrandecer una obra dirigida a ellos mismos, a los que aspiran a prepararse en esta especialidad y a los médicos de atención primaria que encontrarán en esta obra todos los argumentos suficientes para sustentar sus diagnósticos y tratamientos.

El Internista no es una obra definitiva, sino un proyecto de permanente actualización; si bien no contiene la inmediatez que sí ofrecen las publicaciones periódicas, sí reúne todo lo nuevo pero aquilatado con la experiencia que se acumula entre una y otra edición.

Costo: \$ 2,500.00

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: libros@nietoeditores.com.mx.

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarlo con tarjeta de crédito:



Depósito bancario: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **154573935**
Santander **60532720802**

Transferencia bancaria: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **012180001545739358**
Santander **014180605230344999**

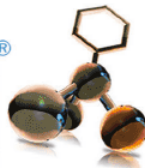
y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.

Stadium®

Dexketoprofeno trometamol



ANALGESIA PURA DE GRAN VALOR

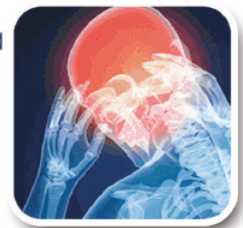
En **dolor agudo** leve, moderado y severo:¹



- Asociado a intervenciones quirúrgicas
- Dolor musculoesquelético
- Lumbalgias agudas



- Cefalea y migraña
- Osteoartritis
- Dismenorrea
- Cólico renal agudo, etc.



Rápida, eficaz y segura acción analgésica con menos dosis^{2,3}

15 Minutos por vía **oral**⁴

15 Minutos por vía **IM**⁵

10 Minutos por vía **IV**⁶



Una tableta de 25 mg cada 8 hrs.



Una ampolleta de 50 mg cada 8-12 hrs.

- Menores efectos secundarios y gastroselectividad Vs. otros AINE¹

Stadium®
Dexketoprofeno trometamol

El enantiómero puro 100% activo



133300202C0736

NUEVO

Italdermol[®] G

Triticum vulgare y Gentamicina

Triple mecanismo
de acción

Cicatrizante

Regenerador¹

Antibiótico



2 veces
al día

Gentamicina al 0.1%

ESTIMULA la cicatrización y
COMBATE la infección