

Medicina Interna

de México



3

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo
2005-2006

Presidente

Dr. José Halabe Cherem

Vicepresidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

Primer Secretario Propietario

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Tesorero

Dr. Carlos Lijszain Sklar

Primer Secretario Suplente

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Segundo Secretario Suplente

Dr. Carlos Lenín Pliego Reyes

Subtesorero

Dr. German Vargas Ayala

Vocal de Capítulos y Filiales Estatales

Dr. Carlos S. Ramos del Bosque

Vocal de Admisión

Dr. Carlos Fadl Adib

Vocal de Prensa y Difusión

Dra. Claudia Monreal Alcantar

Vocal de Actividades Socioculturales

Dra. Sandra Alvarado Romero

Editores

Dr. Manuel Ramiro H.

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez

Coeditores

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

Consejo Editorial

Dra. Elvira G. Alexanderson Rosas, Dr. C. Raúl Ariza Andraca, Dr. Octavio Curiel Hernández, Dr. Alberto Frati Munari, Dr. Dionicio A. Galarza Delgado, Dr. Antonio González Chávez, Dra. Norma Juárez Díaz González, Dr. David Kerse-nobich, Dr. Alberto Lifshitz, Dr. Joaquín López Bárcena, Dr. Francisco Moreno, Dr. José Sifuentes Osornio, Dr. Jesús Zacarías Villarreal

Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)

Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)

Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)

Dr. Stefan Lindgren (Suecia)

Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Planificación

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Dr. Heriberto A. Martínez Camacho

Asuntos Internacionales

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Dr. Antonio González Chávez

Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

Asesoría

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

Servicio Social Profesional

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Dr. Carlos Lijszain Sklar

Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

Educación Médica

Dr. Enrique Romero Romero

Dr. Jaime Camacho Aguilera

Ética y Bioética Médica

Dra. María Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

Investigación

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Haiko Nellen Hummel

Gestión de Calidad

Dr. José Antonio García García

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

Volumen 22
mayo-junio, 2006

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 04-2001-112110545900-102. 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 PP09-0884. 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: Av. Las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5679-6591. 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 Blanco y Negro Agencia de Diseño Gráfico, SA de CV. Centeno 625-A, col. Granjas México, CP 08400, México, DF.

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.

Fotografía de portada: Caballo de ámbar (año 3000 aC), considerado amuleto con propiedades mágicas para prevenir enfermedad y espíritus malignos. Museo für Vor- und Frühgeschichte, Berlín.

HEMOS INICIADO, EN TODO EL PAÍS, LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA CREAR UN DIRECTORIO ACTUALIZADO. LES SOLICITAMOS A TODOS LOS SOCIOS NOS ENVÍEN ESTE FORMATO CON LA ACTUALIZACIÓN DE SUS DATOS AL FAX: 5543-1265

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, A.C.
FORMATO DE ACTUALIZACIÓN DE DATOS DE SOCIOS

APELLIDO PATERNO: _____ APELLIDO MATERNO: _____

NOMBRE(S): _____ CURP: _____

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____ EXTENSIÓN: _____

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: _____

FAX: _____

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

GÉNERO: HOMBRE MUJER



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 163 **La industria farmacéutica en los congresos del Colegio de Medicina Interna de México**
José Halabe Cherem

EDITORIAL

- 163 **Pharmaceutical industry in Mexican Internal Medicine College's congresses**
José Halabe Cherem

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 165 **Coeficiente de correlación intraclase vs correlación de Pearson de la glucemia capilar por reflectometría y glucemia plasmática**
Carlos Gerardo Esquivel Molina, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Enrique Martínez Rubin de Celis, Enrique Barbachano Rodríguez, Gabriela González Ávila, Cristóbal Ernesto Castillo Ruiz
- 172 **Estudio bacteriológico del paciente con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México**
Juan Carlos Paredes Palma, Cesar Rivera Benítez, Edgar Durán Pérez, Lorena Balladares Macedo
- 183 **Prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en una muestra de población mexicana**
Rodrigo Suárez Otero, Jessica Gutiérrez Bernal
- 189 **Actividad física en estudiantes universitarios: prevalencia, características y tendencia**
Joaquín J. López Bárcena, Marcela G. González de Cossio Ortiz, María Cristina Rodríguez Gutiérrez
- 197 **Disfunción ventricular en pacientes con cirrosis hepática**
Aldo Torre Delgadillo, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Verónica Rebollar González, Marco Olivera Martínez, Víctor Jiménez Díaz, David Hernández Ramírez, Thierry Hernandez Gilsoul, David Kershenobich Stalnikowitz
- 203 **Alteraciones morfológicas de la lengua en pacientes con enfermedades sistémicas**
Gabriela Frías Ancona, Sagrario Hierro Orozco, Ixchel Flores Aldape, Jimena Muciño Bermejo, Guillermo Bravo Mateos, Alejandro Díaz Arumire, Hilda Durán Álvarez, Emmanuel Hernández Vivanco, Brenda Márquez Ramírez, Mara Núñez Toscano, Wendy Picasso Cisneros, María de los Ángeles Torres González

ORIGINAL ARTICLES

- 165 **Intra-class coefficient correlation vs Pearson correlation of capillary glycemia by reflectometry and plasmatic glycemia**
Carlos Gerardo Esquivel Molina, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Enrique Martínez Rubin de Celis, Enrique Barbachano Rodríguez, Gabriela González Ávila, Cristóbal Ernesto Castillo Ruiz
- 172 **Bacteriological study of the patient with peritonitis due to continuous ambulatory peritoneal dialysis at Mexican General Hospital**
Juan Carlos Paredes Palma, Cesar Rivera Benítez, Edgar Durán Pérez, Lorena Balladares Macedo
- 183 **Prevalence of hypertension and metabolic syndrome in a sample of Mexican population**
Rodrigo Suárez Otero, Jessica Gutiérrez Bernal
- 189 **Physical activity in college students: prevalence, characteristics and tendencies**
Joaquín J. López Bárcena, Marcela G. González de Cossio Ortiz, María Cristina Rodríguez Gutiérrez
- 197 **Ventricular dysfunction in patients with hepatic cirrhosis**
Aldo Torre Delgadillo, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Verónica Rebollar González, Marco Olivera Martínez, Víctor Jiménez Díaz, David Hernández Ramírez, Thierry Hernandez Gilsoul, David Kershenobich Stalnikowitz
- 203 **Morphological alterations of the tongue in patients with systemic diseases**
Gabriela Frías Ancona, Sagrario Hierro Orozco, Ixchel Flores Aldape, Jimena Muciño Bermejo, Guillermo Bravo Mateos, Alejandro Díaz Arumire, Hilda Durán Álvarez, Emmanuel Hernández Vivanco, Brenda Márquez Ramírez, Mara Núñez Toscano, Wendy Picasso Cisneros, María de los Ángeles Torres González

<p>210 Feocromocitoma. Experiencia de 15 años en una institución mexicana <i>Juan Gabriel Posadas Calleja, Alejandra Ugarte Torres, Guillermo Domínguez Cherit</i></p>	<p>210 Pheochromocytoma. Experience of 15 years in a Mexican institution <i>Juan Gabriel Posadas Calleja, Alejandra Ugarte Torres, Guillermo Domínguez Cherit</i></p>
<hr/>	
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	REVIEW ARTICLES
<p>216 Alteraciones que todos conocemos pero que aún no entendemos <i>Fernando García Frade R, Ana Paula Mas Martínez</i></p> <p>220 Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas <i>Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Jorge Rubio Gutiérrez, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Leonila Y. Fernández Policarpio, Jorge Castro Bravo, Edith M. Ramos Reyes</i></p> <p>231 Esclerosis sistémica <i>Olga Lidia Vera Lastra</i></p>	<p>216 Known but still not understood disorders <i>Fernando García Frade R, Ana Paula Mas Martínez</i></p> <p>220 Preeclampsia and endothelial dysfunction. Physiopathologic bases <i>Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Jorge Rubio Gutiérrez, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Leonila Y. Fernández Policarpio, Jorge Castro Bravo, Edith M. Ramos Reyes</i></p> <p>231 Systemic sclerosis <i>Olga Lidia Vera Lastra</i></p>
<hr/>	
ARTÍCULO DE OPINIÓN	OPINION ARTICLE
<p>246 El arte del diagnóstico <i>José Francisco Mézquita Ortiz</i></p>	<p>246 The art of the diagnosis <i>José Francisco Mézquita Ortiz</i></p>
<hr/>	
CASO CLÍNICO	CLINICAL CASE
<p>253 Poliangeítis microscópica y glomerulonefritis de progresión rápida: importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno. Reporte de un caso <i>Guillermo Flores Padilla, Renata del Rocío Ávila Beltrán, Edgar Moncada Tobías</i></p>	<p>253 Microscopic polyangiitis and rapid progression glomerulonephritis: importance of timely diagnosis and treatment. A report of a case <i>Guillermo Flores Padilla, Renata del Rocío Ávila Beltrán, Edgar Moncada Tobías</i></p>
<hr/>	
CARTAS AL EDITOR	LETTERS TO THE EDITOR
<p>257 <i>Guillermo J. Ruiz Argüelles, Israel Parra Ortega</i></p> <p>258 <i>José Luis Alva y Pérez</i></p>	<p>257 <i>Guillermo J. Ruiz Argüelles, Israel Parra Ortega</i></p> <p>258 <i>José Luis Alva y Pérez</i></p>
<hr/>	
<p>259 RINCÓN DEL INTERNISTA</p>	<p>259 THE INTERNIST'S CORNER</p>

La industria farmacéutica en los congresos del Colegio de Medicina Interna de México

La política del Colegio de Medicina Interna de México (CMIM) hoy en día está encaminada a realizar sus actividades académicas sin la intervención de la industria farmacéutica. Se pretende terminar con las sesiones y simposios patrocinados por los laboratorios productores de medicamentos. Sabemos que éstos son pioneros en la investigación y producción de nuevos fármacos y que aportan importantes conocimientos a la ciencia médica que benefician la salud pública. Sin embargo, creemos que la información que recibe el médico debe ser dada por expertos en la materia que no estén relacionados con la industria farmacéutica, estudiosos que puedan hablar de las ventajas pero también de los perjuicios que las sustancias activas de determinados fármacos provocan.

Las valiosas investigaciones realizadas por las compañías farmacéuticas deben darse a conocer a través de artículos en revistas médicas y científicas con consejos editoriales, o presentarse como ponencias, previa selección del comité organizador, para que sean evaluadas y apreciadas por los médicos con sus ventajas y desventajas, y evitar, como se hace ahora, presentaciones no dictaminadas.

Las personas que asisten a los congresos para actualizar sus conocimientos médicos se encuentran con que algunas de las ponencias buscan la promoción de determinados fármacos, y se van decepcionadas de las reuniones. La credibilidad científica de los ponentes inmediatamente se ve cuestionada, pues es claro que responden a intereses económicos concretos y no a un fin profesional. Los asistentes a estos foros se decepcionan y critican a los organizadores de los congresos por permitir que los espacios científicos sean ocupados por anuncios comerciales.

El CMIM está consciente del apoyo económico que requiere de la industria farmacéutica para desarrollar sus actividades en forma espléndida, por lo cual ha

contemplado la política de que la participación de la misma debe tener lugar sólo en las áreas comerciales, donde podrán exponer sus productos y no en el programa académico.

La presencia de las marcas comerciales, en los sitios dispuestos en las inmediaciones de los salones donde se realizan las presentaciones académicas, a cambio de una aportación económica, es bienvenida porque permite que la industria promueva sus productos y los organizadores cuenten con medios materiales para la realización del congreso. Sin embargo, es importante mantener el programa académico en manos de los médicos que encabezan las asociaciones, pues el prestigio de los congresos depende de la actividad científica ética, auténtica y desinteresada que ahí tenga lugar. En la medida en que la asistencia a estos encuentros académicos aumente, por ser considerados oportunidades de actualización de los conocimientos médicos, en esa medida se beneficiarán tanto las asociaciones como la industria farmacéutica.

Esperamos que esta nueva filosofía del CMIM nos acerque más a la industria farmacéutica, pues de la correcta comprensión del sentido que tienen los congresos médicos, nos veremos beneficiados todos.

Los directivos del CMIM agradecemos profundamente la colaboración de las compañías farmacéuticas en los encuentros, cursos y congresos académicos que organizamos, y consideramos que sus aportaciones al Colegio son fundamentales para el buen desarrollo de nuestras actividades académicas. Sobre todo, el CMIM aprecia a las industrias de medicamentos que comprenden nuestra filosofía y respetan la autonomía con la que el Colegio maneja los contenidos científicos de las actividades académicas que redundan en la excelencia de los conocimientos médicos.

Dr. José Halabe Cherem
Presidente del CMIM

Coeficiente de correlación intraclase vs correlación de Pearson de la glucemia capilar por reflectometría y glucemia plasmática

Carlos Gerardo Esquivel Molina,* Víctor Manuel Velasco Rodríguez,** Enrique Martínez Rubin de Celis,*** Enrique Barbachano Rodríguez,**** Gabriela González Ávila,¹ Cristóbal Ernesto Castillo Ruiz²

RESUMEN

Antecedentes: en pacientes con diabetes descontrolada los resultados de la glucemia, con mediciones cuantitativas con reflectómetro, son de alta correlación con r_p de 0.97 a 0.98, lo cual da la impresión de que puede ser de gran utilidad clínica. Éste ha sido el concepto durante los últimos años; sin embargo, la correlación simple de Pearson, con distribución bivariada, se utiliza habitualmente para evaluar la concordancia entre las variables numéricas continuas, pero no mide el posible sesgo sistemático. Se recomienda el análisis de variancia cuando las variables son numéricas con el coeficiente de correlación intraclase.

Objetivos: evaluar y contrastar, en la medición de glucosa por reflectometría y glucosa plasmática, la correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase en dos muestras piloto.

Pacientes y método: estudio prospectivo, cegado y transversal contrastado que incluyó dos muestras: una de 18 y otra de 151 pacientes. Se midió la glucemia capilar, por reflectometría y venopunción con autoanализador, con el método de glucosa oxidasa-peroxidasa. Se utilizó el análisis descriptivo y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución. El análisis se hizo con correlación de Pearson con IC 95% z_r y coeficiente de correlación intraclase con análisis de variancia ANOVA IC 95%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS V 8.0, Microsoft Excel 2000.

Resultados: en la muestra piloto la correlación de Pearson fue = 0.9063 IC 95% z_r (0.839-0.942) y el coeficiente de correlación intraclase fue = 0.8853 IC 95% (0.7203-0.9555), $F = 16.447$, $p = 0.0000$. La correlación para la muestra de 151 pacientes fue = 0.9797 IC 95% z_r (0.954-0.984) y el coeficiente de correlación intraclase fue = 0.9776 IC 95% (0.9693-0.9837).

Conclusiones: en este estudio se demuestran las ventajas de utilizar y detectar el sesgo sistemático con el coeficiente de correlación intraclase en lugar de la correlación de Pearson para la concordancia entre reflectometría y glucemia plasmática, cuantificado como variable numérica continua.

Palabras clave: concordancia, variables numéricas continuas, glucometría cuantitativa.

ABSTRACT

Background: Bedside blood glucose quantitative measurements with reflectometry in uncontrolled diabetic patients give a high correlation with r_p from 0.97 to 0.98, which is thought to have a great clinical utility. This has been the concept during the last years; however the simple correlation of Pearson (r_p), with bivariate distribution is used to evaluate agreement among continuous numeric variables, but this does not measure the possible systematic bias, the advisable one is the variance analysis when the variables are numeric with the intra-class coefficient correlation (CCI).

Objectives: To assess and to contrast r_p and CCI in two samples the glucose measurements by reflectometry and plasmatic glucose.

Patients and methods: In a prospective, blinded, crossover contrasted study two samples were included with 18 and 151 subjects each. It was measured the capillary glycemia, by reflectometry and by venopuncture with self-analyzer with the glucose oxidase-peroxidase method. Descriptive analysis was used, as well as test of Kolmogorov-Smirnov (K-S) for distribution determination. The analysis was done with r_p , IC 95% z_r and CCI with variance analysis ANOVA IC 95%. Statistical package: SPSS V 8.0. Microsoft Excel 2000.

Results: We obtained the following results in the pilot sample $r_p = 0.9063$ IC 95% z_r (0.839-0.942) and CCI = 0.8853 IC 95% (0.7203-0.9555), $F = 16.447$ $p = 0.0000$. Correlation for the sample of 151 with $r_p = 0.9797$ IC 95% z_r (0.954-0.984). Intra-class coefficient correlation (CCI) = 0.9776 IC 95% (0.9693-0.9837).

Conclusions: This study shows the advantage of using and detecting the systematic bias with CCI instead of r_p for agreement between reflectometry and plasmatic glycemia quantified as continuous numeric variables.

Key words: agreement, continuous numerical variables, quantitative glycometry.

* Médico internista adscrito al Hospital de Especialidades número 71 del IMSS, CMN de Torreón, Coahuila.

** Coordinador de Investigación Clínica de la Delegación Coahuila del Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Profesor e investigador del CIGA-ITA10 de Torreón, Coahuila.

*** Médico internista e infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades número 71 del IMSS, CMN de Torreón.

¹ Médico de urgencias del Hospital General de Zona número 46 del IMSS, Gómez Palacio, Delegación Durango.

² Médico internista adscrito al Hospital de Especialidades número 71 del IMSS, CMN de Torreón, Coahuila.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Av. Aconagua 160 norte, colonia Cesar G. Meraz, Ciudad Lerdo, Durango, México. CP 35169. Tel.: (01-871) 725- 0312 ó 725-9416. E-mail: cgesqui@hotmail.com y cgesqui1@yahoo.com.mx Recibido: agosto, 2004. Recibido: enero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En la medicina, la medición de una variable es de gran importancia para tomar decisiones acerca de cambios en el tratamiento o para asumir cierta actitud ante alguna enfermedad. La medición debe estar compuesta por dos características: validez (medir realmente lo que se quiere) y consistencia (repetición).¹ La inconsistencia de una medición se rige por la variabilidad de la enfermedad, por el método o instrumento para la medición y por el observador.² La correlación de una variable al azar, medida por dos observadores, métodos o instrumentos, sólo mide la tendencia en la intensidad de relación entre las variables y no la concordancia, que se entiende como el grado de acuerdo o consistencia externa. En algunos estudios se utiliza la correlación de Pearson para determinar la validez y consistencia de las observaciones de dos o más personas. Se toman en cuenta variables numéricas continuas sin considerar que este tipo de estadístico (r_p) no discrimina los posibles sesgos sistemáticos, ya que implica errores, como: diseño del trabajo, muestreo, azar, recolección de datos y análisis.³⁻⁸ En el caso de los reflectómetros para medir la glucosa capilar, el coeficiente de Pearson varía según la marca (de 0.97 a 0.981).⁵ Sin embargo, cuando se requiere medir en escala numérica continua la consistencia, la concordancia o el grado, de acuerdo con uno o más observadores o instrumentos, se recomienda utilizar el análisis de variancia con el coeficiente de correlación intraclase, el cual analiza la variabilidad de los pacientes que se evalúan, de los observadores o aparatos y del error residual.⁹⁻¹¹ En este estudio se evaluó y contrastó la correlación de Pearson (r_p) y el coeficiente de correlación intraclase. Las dos muestras (una piloto de 18 personas y otra de 151) tuvieron datos derivados de la medición de la glucosa capilar por reflectometría y de la glucosa venosa plasmática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo: evaluar y contrastar la correlación de Pearson (r_p) y el coeficiente de correlación intraclase en dos muestras de datos derivados de la medición de la glucosa por reflectometría y la glucosa plasmática. Se utilizaron dos unidades de relación: una muestra piloto de 18 personas y otra de 151.

Diseño: prospectivo, ciego y transversal contrastado.

Tamaño de la muestra y muestreo

Lugar: se realizó en el Departamento de Urgencias del Hospital General de Zona 16 del Instituto Mexicano del Seguro Social del CMN de Torreón, Coahuila.

Tamaño de la muestra: estudio piloto con 18 personas para determinar el tamaño de la muestra y comparar dos correlaciones: $n = 3 + K/(C_1 - C_2)^2 = 47$; con $\alpha = 0.05$ y $\beta = .80$ para una sola cola.¹²

Muestreo: se obtuvieron muestras de sangre capilar y venosa de 151 pacientes. Se incluyeron personas mayores de 16 años con diagnósticos diversos, como: diabetes mellitus 1 ó 2, sepsis, traumatismo craneoencefálico, politraumatismos, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia renal crónica. Se incluyeron todos los pacientes con hipoglucemia e hiperglucemia.

Mediciones: la glucemia se midió por: 1) muestra capilar que se evaluó por reflectometría (espectrometría por reflectancia) con medidor de glucosa (Accutrend Sensor, Roche Diagnósticos) y 2) sangre venosa obtenida por venopunción, que midió la glucosa plasmática con autoanalizador por el método de glucosaoxidasa-peroxidasa (Beckman C5 Cincron, Bayer). Los pacientes y el personal que tomó las muestras y las procesó en el laboratorio desconocían el propósito del estudio.

Análisis estadístico: correlación de Pearson para variables continuas con intervalos de confianza Z_r al 95%, y concordancia con el coeficiente de correlación intraclase para variables continuas con la fórmula propuesta por Bartko (1966) y Fleiss (1981); coeficiente de correlación intraclase = $msS - msR / msS + msR + 2(msO)$, con prueba F para análisis de variancia ANOVA. También, se realizó concordancia y evaluación de sesgo sistemático por el método de Bland y Altman (1986) y Kaplan-Meier.¹³ La distribución de las variables se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el paquete estadístico SPSS V8.0 y Microsoft Office Excel 2000.

Definición de coeficiente de correlación intraclase: de acuerdo con la fuerza de concordancia, se consideró muy buena cuando se encontraron valores > 0.90 , buena con cifras de 0.71 a 0.90, moderada cuando éstas

fueron de 0.51 a 0.70, mediocre con valores de 0.31 a 0.50 y mala o nula con valores < 0.30.^{1,9-11,14}

RESULTADOS

De los 151 pacientes, 62 tenían diabetes mellitus 2 (41.05%) y el resto distintos padecimientos (58.9%). El tiempo para recibir el resultado de la glucemia plasmática, después de que se tomó la muestra venosa, fue siempre menor a 45 minutos. De los pacientes de la muestra, 75 (49.05%) tenían hematocrito < 37, a 20 (11.25%) se les administró metamizol y a 9 (5.9%) ácido ascórbico intravenoso. En el cuadro 1 se expone el análisis descriptivo exploratorio de la muestra

Cuadro 1. Análisis descriptivo exploratorio de las muestras

Núm. de pacientes	Parámetros estadísticos	Reflectometría	Glucemia plasmática
18	Media	134.94	134.94
	DE	±28.9	±36.4
	EE	6.8	8.6
	Prueba K-S	.204	0.150
	Valor de p	0.045	0.200
	CV	21.42	26.97
151	Media	181.1	191.4
	DE	±123.4	±131.7
	EE	10.04	10.72
	Prueba de K-S	0.193	0.191
	Valor de p	0.000	0.000
	CV	68.139	68.80

DE: desviación estándar; EE: error estándar; KS: prueba de Kolmogorov-Smirnov; p: probabilidad de la prueba KS; CV: coeficiente de variación.

piloto (18 pacientes) y de la muestra de 151 pacientes. También, las pruebas para las variables implicadas en la unidad de relación y el coeficiente de variación. Los cuadros 2 y 3 del análisis de variancia revelan los resultados para las dos muestras. Para la de 151 pacientes el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.9776878 IC 95% 0.9693634-0.9837690. La correlación de Pearson fue de 0.9797 IC 95% z_r (0.954-0.984) (figura 1). Para la muestra piloto, la correlación de Pearson fue de 0.9063 IC 95% z_r de 0.839-0.942 (figura 2) y el coeficiente de correlación intraclase de 0.8853683 IC 95% (0.7203731-0.955242) con $F = 16.447$ y $p = 0.0000$ (cuadro 3). En las figuras 3 y 4 se midió la concordancia por el método grafico de Bland y Altman a dos desviaciones estándar ($n = 18$ con sesgo de 7,000, precisión de 27.22 y $n = 151$, con sesgo de 9.33 y precisión de

Cuadro 2. Análisis de variancia ANOVA de reflectometría/glucemia de 151 pacientes

Fuente de variación	Suma de cuadrados	GL	Media cuadrada	F	Prob.
Entre la gente msS	4836105.8874	150	32240.7059		
Dentro de la gente	61134.5000	151	404.8642		
Entre medidas msO	6573.7781	1	6573.7781	18.0728	0.0000
Residuales msR	54560.7219	150	363.7381		
Total	4897240.3874	301	16269.9016		
Gran media			185.8311		

Coeficiente de correlación intraclase CCI = $msS - msR / msS + msR + 2$ (msO).

$CCI = 4836105.8874 - 54560.7219 / 4836105.8874 + 54560.7219 + 2$ (6573.7781) = 0.9776878 IC 95% (0.9693634-0.9837690) $F = msS / msR = 4836105.8874 / 54560.7219 = 88.6$

Sig. = .00000 (valor de la prueba = 0.00000).

5.76). En las figuras 5 y 6 se encuentran las gráficas de Kaplan-Meier, en las cuales el eje horizontal representa la diferencia absoluta entre dos mediciones para cada sujeto y el eje vertical la proporción de casos en el que las discrepancias igualan, al menos, cada una de las diferencias observadas.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La obtención del mismo resultado entre uno y más observadores se conoce como consistencia externa (grado de acuerdo y concordancia) de una medición en trabajos científicos.¹ La escala en que se encuentre la variable a estudiar es de vital importancia para determinar el estadístico a utilizar. Así, en la consistencia externa para variables nominales con matriz de cuadro de 2 x 2 tenemos el porcentaje de concordancia inter-intra-observador, kappa por azar y el coeficiente ϕ .¹⁵ La kappa ponderada y el coeficiente de concordancia Kendall W es el grado de acuerdo para variables ordinales con matriz de un cuadro R x R y

Cuadro 3. Análisis de variancia ANOVA de reflectometría/glucemia de 18 pacientes

Fuente de variación	Suma de cuadrados	GL	Media cuadrada	F	Prob.
Entre la gente msS	34752.8889	17	2044.2876		
Dentro de la gente	2554.0000	18	141.8889		
Entre medias msO	441.0000	1	441.0000	3.5480	0.076
Residuales msR	2113.0000	17	124.2941		
Total	37306.8889	35	1065.9111		
Gran media			138.4444		

Coefficiente de correlación intraclassa CCI = $msS - msR / msS + msR + 2(msO)$
 $CCI = 34752.8889 - 2113.0000 / 34752.8889 + 2113.0000 + 2(441.0000) = 0.8853683$ IC 95% (0.7203731-0.9555242) $F = msS / msR = 34752.8889 / 2113.0000 = 16.447$
 Sig. = 0.00000 (Valor de la prueba = 0.00000).

su estadístico adecuado.¹⁶⁻¹⁸ Sin embargo, las variables categóricas cualitativas no ofrecen tanta información objetiva como las numéricas cuantitativas. Para la medición de la concordancia para variables continuas se recomienda el uso del estadístico coeficiente de correlación intraclassa, el cual evalúa el posible sesgo sistemático.⁹⁻¹¹ A finales del decenio de 1970 y

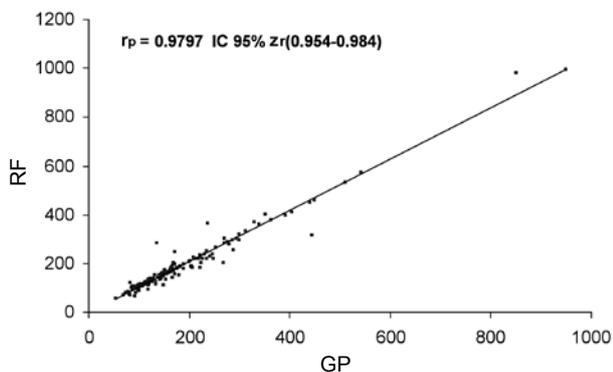


Figura 1. Correlación reflectometría RF/glucosa plasmática (GP). Correlación de Pearson (r_p) de GP/RF medida en mg. Intervalos de confianza (IC) Z, al 95%. RF: reflectometría. GP: glucosa plasmática.

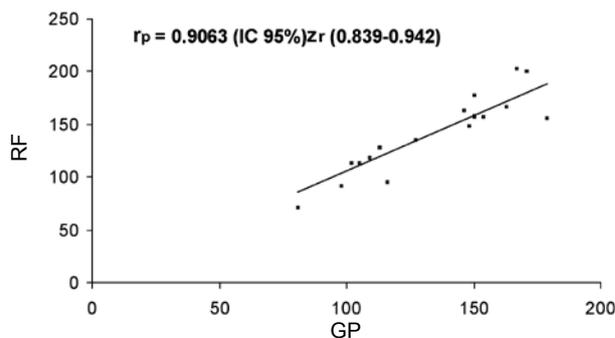


Figura 2. Correlación de Pearson en (r_p) 18 sujetos, sobre RF/GP.

principios del de 1980, con el uso de reflectómetros con aparatos que hacían mediciones de glucemia capilar, con números continuos y comparados con los métodos convencionales con autoanalizadores, se trató de establecer la concordancia entre estos dos métodos con estadísticos como la r de Pearson

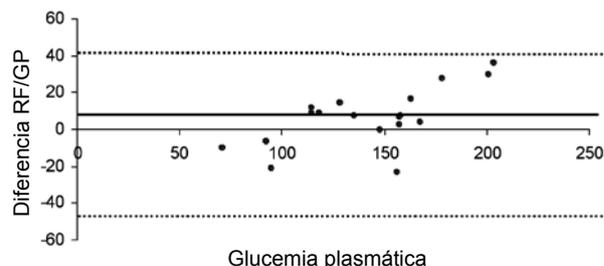


Figura 3. Análisis de concordancia por el método de Bland y Altman, entre reflectometría y glucemia plasmática RF/GP, a 2 DE. $n = 18$ sesgo (—) = 7,000 precisión = 27.22 (---) intervalos de concordancia 95%, (····) = (-54.07; 40.07).

y se obtuvo r_p que variaba de 0.689 a 0.774.^{19,20} En el decenio de 1980, y de acuerdo con la evolución de la monitorización electrónica de la glucemia capilar, la correlación de Pearson se siguió utilizando y se obtuvo r_p de 0.76 a 0.83.²¹ A finales del decenio de 1990 esto mejoró significativamente, con r_p de valores de 0.97 a 0.98, que dependían de la marca del reflectómetro.⁵ Esto confirmó que la monitorización de la glucemia capilar en la casa y al lado de la cama del enfermo evita las complicaciones a largo plazo de los pacientes con diabetes mellitus 1 y 2. También reducen la mortalidad y morbilidad, como las dismetabolias relacionadas con los carbohidratos.^{22,23} Sin embargo, en la mayor parte de los estudios publicados de concordancia, en los que se comparan aparatos reflectómetros y su estándar

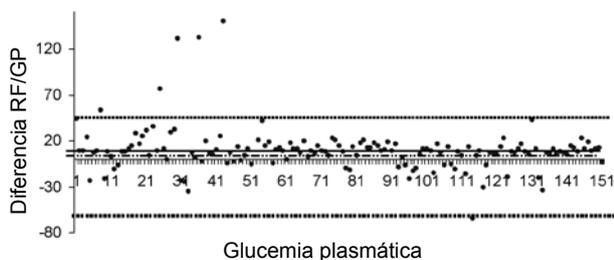


Figura 4. Análisis de concordancia por el método de Bland y Altman entre reflectometría y glucemia plasmática a 2 DE. $n = 151$ sesgo (—) = 9.33 precisión = 5.76 (---) intervalos de concordancia al 95% (.....) = (-64.75; 46.09).

de oro de la medición de la glucemia plasmática, se utiliza el estadístico de la r de Pearson, el cual evalúa la intensidad de la relación lineal entre las mediciones, pero no proporciona información del acuerdo observado al ignorar las diferencias sistemáticas como con el coeficiente de correlación intraclase.¹⁴ En este estudio se demuestra, con los resultados del cuadro 1, que la muestra piloto (18 pacientes) carece de dos de las

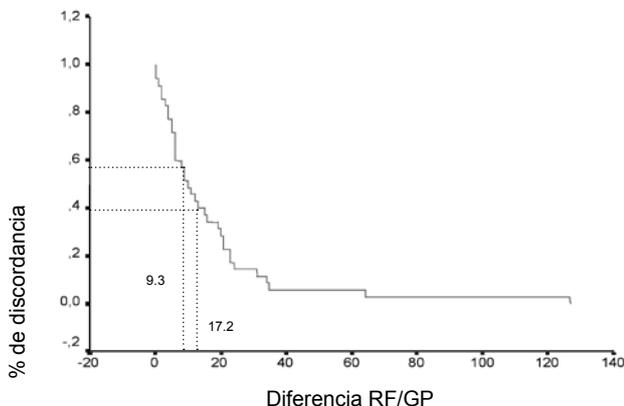


Figura 5. Análisis de proporción de casos en que las discrepancias igualan, al menos, cada una de las diferencias observadas por el método de Kaplan-Meier. Promedio diferencia RF/GP = 9.3%. Discordancia = 57%. Concordancia = $1 - 57 = .43$. Promedio de diferencias positivas = 17.2, % discordancia = .40, concordancia $1 - .40 = 60\%$.

asunciones para el uso del coeficiente de correlación intraclase, que es la distribución normal (prueba de K-S no significativa) de las variables implicadas en la unidad de relación y la variancia, pero no de la independencia del error. La correlación lineal y las asunciones de distribución normal bivariada no se cumplen en la muestra piloto según lo descrito por Daniel en 1999.⁶ Por lo tanto, la correlación de Pearson

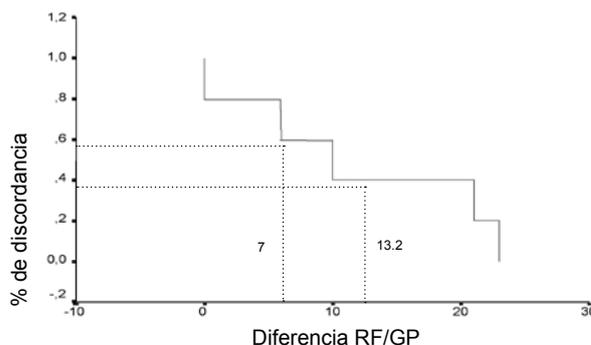


Figura 6. Análisis de proporción de casos donde las discrepancias igualan, al menos, cada una de las diferencias observadas por el método de Kaplan-Meier. Promedio de la diferencia RF/GP = 7%. Discordancia = 60%. Concordancia = $1 - .60 = .40$. Promedio de números positivos de las diferencias = 13.2. Concordancia = $1 - .40 = .60$.

en la muestra piloto y en la de 151 pacientes es casi perfecta, con r_p 0.9063 y 0.9797; los intervalos de confianza son z_r más amplios para la muestra piloto que para la muestra grande. Este efecto probablemente se debe al tamaño de la muestra, incluida en el error sistemático y al azar, que se confirma con los resultados del coeficiente de correlación intraclase que se exponen en los cuadros 2 y 3, en donde para la muestra piloto del análisis de la variancia ANOVA la prueba F no es significativa ($p = 0.076$) para la fuente de variancia entre medidas, a pesar de que el coeficiente de correlación intraclase se considera de concordancia muy buena por el resultado mostrado. En la muestra de 151 sujetos es distinto, ya que el coeficiente de correlación intraclase es de 0.9776 con IC 95% muy estrechos y con significación estadística ($p = 0.00000$). Se analizó gráficamente el sesgo sistemático por el método propuesto por Altman y Bland (1986), el cual consiste en la representación gráfica de las diferencias entre dos mediciones frente a su media.²⁴ En la muestra piloto, se sobrestima el error sistemático de +7 y el error al azar (precisión). En la gráfica 3 se ve +27.22 para un error total de 34.22, que contrasta con el error total (= 15.09) de la muestra de 151 pacientes. Se hace patente la diferencia significativa entre los métodos utilizados y las asunciones y tamaño de muestra para la pequeña y para la de 151 pacientes. Otro de los métodos para evaluar la concordancia en las variables continuas, propuesto por Luiz y sus colaboradores (2003),²⁵ utilizó el método de Kaplan-Meier para supervivencia

(figuras 5 y 6). Estas figuras hacen manifiestas las diferencias en el sesgo sistemático en la muestra piloto y en la de 151 pacientes.

Durante muchos años, en distintos estudios de concordancia el grado de acuerdo o evaluación de la consistencia externa de las variables continuas, específicamente con respecto al uso de reflectómetros comparados con autoanalizadores con diferentes métodos como éste (de glucemia plasmática con el método de glucosaoxidasa-peroxidasa), probablemente carecía de la metodología adecuada, como: causa de error sistemático, tamaño de la muestra, diseño, muestreo, azar, forma de recolección de datos o análisis.³⁻⁸ Estos estudios revelan resultados por medio del estadístico de la correlación de Pearson para darle validez y consistencia a sus observaciones, pero como no es el adecuado se tiene duda de la veracidad de los resultados de los estudios.^{19-21,23} Este error estadístico también se encuentra en otros estudios de diferentes áreas médicas en los que no se utiliza el coeficiente de correlación intraclase para evaluar el sesgo sistemático.^{4,19,26} También se confunde con el coeficiente de correlación intraclase con α de Cronbach para evaluar la consistencia interna en relación con la validez de cuestionarios en sus puntos específicos de un tema a tratar.^{27,28}

A partir de los resultados de este estudio de concordancia para variables continuas (método de glucemia capilar y venosa), se puede afirmar que el coeficiente de correlación intraclase es el análisis adecuado para este tipo de variables porque realmente mide la concordancia y no ignora el sesgo sistemático; sin embargo, se han descrito algunas limitaciones para el uso del coeficiente de correlación intraclase, como:

1. Es una prueba paramétrica, por lo tanto, se deben evaluar las violaciones a las asunciones que tiene que cumplir la muestra a estudiar, como: normalidad de la distribución de las variables, igualdad de variancias e independencia entre los errores.

2. El coeficiente de correlación intraclase depende de la variabilidad de los valores observados, de modo que tiende a ser mayor en muestras heterogéneas.

3. El coeficiente de correlación intraclase se expresa en términos absolutos, por lo que debe considerarse la significación clínica de las diferencias observadas.¹⁴ Para el uso de estadísticos, los cuales evalúan la concordancia entre las variables numéricas, es recomendable el uso

del coeficiente de correlación intraclase, el cual puede ir acompañado de algunos de los métodos gráficos descritos que garantizan la validez y la confiabilidad de los instrumentos de medida habitualmente utilizados en el caso de reflectómetros en la práctica médica. Se tiene presente que un estudio bien diseñado, ejecutado y analizado podrá fracasar si la recolección de datos es inexacta o poco confiable.

REFERENCIAS

1. Fajardo-Gutiérrez A, Yamamoto-Kimura LT, Garduño-Espinoza J, Hernández-Hernández DM, Martínez-García MC. Consistencia y validez de una medición en la investigación clínica pediátrica, evaluación y su interpretación. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:367-81.
2. Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. In: *Statistic methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1981;pp:212-36.
3. Milton JS. Regresión y correlación. En: Milton JS, editor. *Estadística para biología y ciencias de la salud*. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001;pp:407-28.
4. Finnerup NB, Gyldensted C, Nielsen E, et al. MRI in chronic spinal cord injury patients with and without central pain. *Neurology* 2003;61:1569-75.
5. Solnica B, Naskalski JW, Sieradzki J. Analytical performance of glucometers used for routine self-monitoring of diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2003;331(1-2):29-35.
6. Daniel WW. Regresión y correlación simple. En: Daniel WW, editor. *Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud*. 3^a ed. México: Uthea Noriega Editores, 1999;pp:506-9.
7. Argimón-Pallás JM, Jiménez-Villa J. Plan general de una investigación. Capítulo 2. En: Argimón-Pallás JM, Jiménez-Villa J, editores. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de la salud*. Barcelona: Doyma, 1991;p:11.
8. Argimón-Pallás JM. *Tratado de epidemiología clínica*. Madrid: EMISA, 1995;pp:10-20.
9. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 1966;19:3-11.
10. Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighed Kappa and intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educ Psychol Meas* 1973;33:613-9.
11. Burdock EI, Fleiss JL, Hardesty AS. A new view of interobserver agreement. *Pers Psychol* 1963;16:373-84.
12. Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Roíz-Hernández J, Huazano- García F, Nieves-Rentería A. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal que realiza investigación. Buenos Aires: e-libro.net, 2003.
13. Ceron-Díaz UW. Errores en las mediciones en la unidad de terapia. En: Esponda-Prado JG, Sierra-Unzueta AW, Cerón-Díaz UW. *Síndromes cardiopulmonares en el paciente grave*. México: McGraw Hill Interamericana, 2001;pp:133-55.
14. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc)* 1998;110:142-5.
15. Esquivel-Molina CG, Aguirre-Díaz A, Macías-Carrillo A, Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA. Concordancia del diagnóstico

- tico radiológico en neumología. *Med Int Mex* 2003;19(3):131-6.
Fe de erratas. *Med Int Mex* 2003;19(4):267.
16. Esquivel-Molina CG, González-Ávila G, Madero-Fernández del Castillo MA, Velasco-Rodríguez VM. Variabilidad inter-observador de la medición de glucemia semicuantitativa en el departamento de urgencias de un hospital general. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003;11(3):112-9.
 17. Berger K, Kase C, Buring JE. Interobserver agreement in the classification of stroke in the Physicians' Health Study. *Stroke* 1996;27(2):238-42.
 18. Siegel S. Estadística no paramétrica: aplicada a las ciencias de la conducta. Capítulo 9. En: Las medidas de correlación y sus pruebas de significación. 3ª ed. México: Trillas, 1990.
 19. Perelman RH, Gutcher GR, Engle MJ. Comparative analysis of four methods for rapid glucose determination in neonates. *Am J Dis Child* 1982;136:1051-3.
 20. Conrad PD, Sparks JW, Osberg I, Abrams L, Hay WW. Clinical application of a new glucose analyzer in the neonatal intensive care unit: comparison with other methods. *J Pediatrics* 1989;114:281-7.
 21. Kabadi UM, O'Connell KM, Johnson J, Kabadi M. The effect of recurrent practice at home on the acceptability of capillary blood glucose readings. Accuracy of self blood glucose testing. *Diabetes Care* 1994;17(10):1110-23.
 22. Guthrie RA, Guthrie D, Hinnem D. Self monitoring of glucose: an important adjunct to diabetes therapy. *Compr Ther* 1986;12(1):62-66.
 23. American Diabetes Association. Bedside blood glucose monitoring in hospitals. *Diabetes Care* 2003;26(S1):S119.
 24. Bland M, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
 25. Luiz RR, Costa JL, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):963-7.
 26. Molinero LM. Errores de medida en variables numéricas correlación y concordancia. Agosto 2001. <http://www.seh-lilha.org/pdf/concor1.pdf>.
 27. Dombret B, Matthijs S, Sabzevar MM. Interexaminer reproducibility of ordinal and interval-scaled plaque indices. *J Clin Periodontol* 2003;30(7):630-5.
 28. Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J. The Spanish version of the Quality-Of-Life in Epilepsy inventory (QOLIE-31): Translation, validity, and reliability. *Epilepsia* 1999;40(9):1299-311.

AVISO IMPORTANTE A NUESTROS COLEGIADOS

Para el XXXI Curso Internacional de Medicina Interna que se celebrará en la Ciudad de México del 22 al 24 de junio, y para el XXIX Congreso Nacional de 2006 que tendrá lugar en Cancún, Quintana Roo, del 18 al 20 de noviembre, los interesados deberán asegurar individualmente su hospedaje y transportación; esta vez no habrá intermediarios. Para obtener un 10% de descuento en las tarifas aéreas con Mexicana de Aviación para el Congreso Nacional que se realizará en Cancún, mencionen la clave EMEX00CM, con validez del 14 al 24 de noviembre de 2006. Para obtener estas tarifas es necesario que los interesados reserven y compren directamente al teléfono de E-Conventions asignado para la atención del congreso.

Ciudad de México y área metropolitana: 5130-2423

Otros estados de la República Mexicana 01 800 7191956

Estados Unidos 1 800 531 9343

Canadá 1 866 281049

Horario de atención: de lunes a domingo de 9:00 a 22:00 hrs. (hora del centro)



Estudio bacteriológico del paciente con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México

Juan Carlos Paredes Palma,* Cesar Rivera Benítez,** Edgar Durán Pérez,*** Lorena Balladares Macedo****

RESUMEN

Antecedentes: la peritonitis es la complicación más frecuente de la diálisis peritoneal continua ambulatoria. En México no se ha realizado un estudio que establezca no sólo la frecuencia de las infecciones y sus agentes causales, sino también la sensibilidad, resistencia bacteriana y éxito con el tratamiento empírico inicial.

Objetivos: identificar los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los cultivos de líquido peritoneal de pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria. Determinar la sensibilidad, resistencia bacteriana y éxito con el tratamiento antibiótico empírico inicial.

Material y método: se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México. El líquido peritoneal se centrifugó y sembró en distintos medios de cultivo y se incubó 72 h a 37° C. La sensibilidad y resistencia bacteriana se analizaron mediante los métodos de Microscan y Kirby-Bauer. Se observó la respuesta al tratamiento empírico inicial.

Resultados: se identificaron 80 muestras de líquido peritoneal. Las bacterias gramnegativas se aislaron con mayor frecuencia (46.2%); *E. coli* y *Pseudomonas* sp en 16.23 y 11.25%, respectivamente. Las bacterias grampositivas se aislaron en 31.25%. *E. coli* fue sensible para la mayor parte de los aminoglucósidos, quinolonas y glucopéptidos, y resistente a ceftazidima. *Pseudomonas* sp fue resistente para la mayor parte de los antibióticos. *S. epidermidis* tuvo resistencia a los betalactámicos y sensibilidad a la vancomicina. *S. aureus* fue sensible a los betalactámicos y a la vancomicina.

Conclusión: las bacterias gramnegativas se aíslan con mayor frecuencia en los pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México. La resistencia de las bacterias grampositivas y negativas se ha incrementado; sin embargo, la sensibilidad para la vancomicina es alta.

Palabras clave: peritonitis, diálisis peritoneal continua ambulatoria, sensibilidad y resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Background: Peritonitis is the most frequent complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Mexico lacks of bacteriological studies that not only analyze the most frequent etiological agent, but also sensitivity, resistance bacterial rates and success with the empiric initial treatment.

Objectives: To identify the most frequent microorganism group isolated from cultures of peritoneal fluid in patients with peritonitis as a consequence of continuous ambulatory peritoneal dialysis. To determine sensitivity, resistance bacterial rates and success with the empiric initial treatment.

Material and method: A descriptive cross-sectional study was made in patients with peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis in the Mexican General Hospital. Peritoneal fluid was centrifuged and sowed in different kinds of cultures, with incubation of 72 h at 37° C. Bacterial sensitivity and resistance was analysed by Microscan and Kirby-Bauer methods. We observed response to the empiric initial treatment.

Results: We identified 80 samples of peritoneal fluid. Gram-negative bacteria were isolated in 46.2% of the cases; *E. coli* in 6.23% and *Pseudomonas* sp in 11.25%. Gram-positive bacteria were isolated in 31.25%. *E. coli* was more sensitive to aminoglycosides, quinolones and glycopeptides, and had resistance to ceftazidime. *Pseudomonas* sp were resistant to most of the antibiotics. *S. epidermidis* had resistance to betalactamics and sensitivity to vancomycin. *S. aureus* had sensitivity to betalactamics and vancomycin.

Conclusions: Gram-negative bacteria isolation was most frequent in patients with peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis in the Mexican General Hospital. Resistance of gram negative and positive bacteria is increasing; nevertheless, sensitivity to vancomycin is high.

Key words: peritonitis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, sensitivity, bacterial resistance.

La incidencia de peritonitis relacionada con diálisis peritoneal depende de la población de pacientes, método de diálisis y factores de la técnica.¹

De acuerdo con la epidemiología anglosajona, alrededor del 60% de los pacientes cursan con peritonitis en el primer año de diálisis peritoneal; la peritonitis contribuye a la muerte del 5% de la población en riesgo.^{1,2}

Del 25 al 60% de las transferencias a hemodiálisis son por la manifestación de peritonitis debida a diálisis peritoneal.¹

Del 30 al 40% de los pacientes con peritonitis requieren hospitalización durante 6.5 días-paciente-año.^{2,3}

Los reportes de peritonitis fluctúan entre 0.40 y 1.71 episodios por año y se incrementan en pacientes mayores de 21 años de edad, no caucásicos y en los que tienen antecedente de infección peritoneal.

La infección del sitio de salida del catéter ocurre en 0.6 a 0.7 casos de diálisis al año y es responsable del 30 al 40% de las pérdidas de catéteres. En los pacientes con diálisis peritoneal los rangos de septicemia fueron de 5.7 casos en 1991, 9.27 en 1997 y 8.0 en el 2000.⁴

Existen diversos mecanismos causantes de peritonitis; sin embargo, entre los más comunes se encuentran: contaminación del catéter, infección del sitio de salida o del túnel cutáneo del catéter, traslocación bacteriana gastrointestinal y bacteremia.¹

Del 50 al 75% de las peritonitis se relacionan con organismos que infectan rutas peri o intraluminales. La contaminación del catéter por contacto es la causa principal y resulta en infecciones de la piel, sobre todo por estafilococos, estreptococos y difteroides.

Las bacterias grampositivas, en particular *Staphylococcus aureus*, se asocian con mayor frecuencia con las infecciones del sitio de salida o del túnel subcutáneo del catéter.^{2,3}

Los microorganismos que a menudo se identifican como causantes de las infecciones relacionadas con diálisis peritoneal son los grampositivos, en especial *Staphylococcus epidermidis* en 35% de los casos y *Staphylococcus aureus* en 22% de éstos.¹

Las bacterias gramnegativas se aprecian en 15 a 30% de los casos de peritonitis y se piensa que tienen su origen en el aparato gastrointestinal; sin embargo, ciertos microorganismos, como *Pseudomonas* o *Acinetobacter*, pueden ser contaminantes ambientales.¹

Los anaerobios se han aislado en 4 a 5% de los casos y rangos similares se han observado en las infecciones fúngicas (*Candida* en la mayor parte de los casos).

La peritonitis polibacteriana se ha reportado en 10% de los casos.¹

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia en la infección del túnel son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.³

En el 2004, Kanavanaugh y colaboradores⁵ presentaron una cohorte de pacientes escoceses expuestos a diálisis peritoneal continua ambulatoria o diálisis peritoneal automatizada, con seguimiento de 3.5 años. El agente causal aislado más a menudo en los casos de peritonitis fue *Staphylococcus epidermidis* (27.3 y 33.5% en diálisis peritoneal continua ambulatoria y automatizada, respectivamente). El siguiente en frecuencia fue *Staphylococcus aureus* (21.2 y 15.6% en diálisis peritoneal continua ambulatoria y automatizada, respectivamente); 13.5% fue *S. aureus* metilino-resistente.

Los organismos gramnegativos aislados constituyeron 14.5% en la diálisis peritoneal continua ambulatoria y 18% en la automatizada. En orden de frecuencia fueron: *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter* y *Campilobacter*. El porcentaje de hongos fue del 3.4 y 3.9%. Los cultivos negativos representaron 17.3%.

Baños y colaboradores⁶ realizaron un estudio transversal y descriptivo en el Hospital General de Ticomán, en pacientes con peritonitis y diálisis peritoneal continua intermitente por nefropatía diabética (n = 42). Encontraron que los cocos grampositivos son las

* Residente de cuarto año de medicina interna, servicio de medicina interna.

** Especialista en medicina interna. Médico adjunto del servicio de infectología. Profesor titular del curso universitario de posgrado en medicina interna.

*** Residente de segundo año de medicina interna, servicio de medicina interna.

**** Residente de cuarto año de ginecoobstetricia, servicio de ginecoobstetricia, Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Paredes Palma. Cerrada de Hidalgo número 9, Santa Cruz Acapulco, Xochimilco, DF, CP 16500.

Recibido: agosto, 2005. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

bacterias que se aíslan con mayor frecuencia en los cultivos, en especial *Staphylococcus coagulasa* negativos (30%), seguidos de *Staphylococcus aureus* (23.33%). En cuanto a los gramnegativos el primer lugar fue para *Pseudomonas aeruginosa* (16.6%), seguida por *Enterobacter* (10%).

Las Guías de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal recomiendan retirar el catéter en todos los pacientes en quienes no se vea mejoría en los cuatro a cinco días posteriores al inicio del tratamiento antibiótico adecuado.⁷

Las infecciones peritoneales debidas a los biofilmes generalmente son recurrentes y resistentes al tratamiento antibiótico convencional.⁸

El tratamiento empírico de la mayoría de los pacientes debe consistir en la administración intraperitoneal de cefalosporinas de primera generación, usadas con cada recambio, y de una dosis diaria de aminoglucósidos. Se han sugerido otros tratamientos alternativos, como una dosis única intraperitoneal de cefalosporinas de primera generación en combinación con posología oral. Asimismo, se ha propuesto el uso de ciprofloxacino oral como alternativa a los aminoglucósidos intraperitoneales.^{1,9,10}

La administración rutinaria de la vancomicina no es recomendable y sólo se prescribe una vez que se comprueba la existencia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente o en pacientes con peritonitis grave y antecedente de infección por dicho microorganismo.^{1,9,10}

En pacientes con adecuada reacción clínica y bioquímica, el tratamiento con antibiótico debe darse durante 14 a 21 días.^{1,9,10}

Por lo regular, los enterococos se tratan con un aminoglucósido más ampicilina.

En el caso de infección por *Pseudomonas* deben combinarse al menos dos agentes antipseudomonas y retirarse el catéter.^{1,9,11}

Mota y colaboradores¹² realizaron un estudio de casos y controles, al azar, para comparar la eficacia de cefepime contra cefotaxima en el tratamiento de pacientes con peritonitis y diálisis peritoneal continua ambulatoria. Ambos esquemas de tratamiento producen curación en 80% de los casos y no muestran diferencias con significado estadístico entre ellos.

En México, 60% de los pacientes con insuficiencia renal crónica y que requieren diálisis peritoneal están

dentro de un programa de diálisis; de éstos, 40% se realiza por vía peritoneal.

En el Hospital General de México cerca del 80% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal continúan con diálisis a través del peritoneo.

En México no se ha realizado un estudio que establezca no sólo la frecuencia de las infecciones y sus agentes causales, sino también la sensibilidad y resistencia a los antibióticos de uso convencional y el porcentaje de éxito con el tratamiento empírico actual.

El propósito de este estudio fue identificar los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los cultivos de líquido peritoneal de los pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria. Asimismo, determinar la sensibilidad, resistencia bacteriana y éxito del tratamiento empírico inicial.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron 441 expedientes de pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria, quienes desde el 1 de enero del 2002 al 30 de junio del 2005 acudieron al servicio de nefrología y medicina interna del Hospital General de México.

Los expedientes clínicos se obtuvieron del archivo general del hospital, previa autorización de las autoridades correspondientes.

Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de insuficiencia renal crónica; 2) pacientes expuestos a diálisis peritoneal con catéter rígido o blando; 3) pacientes con peritonitis, y 4) pacientes con expediente clínico completo.

Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes con peritonitis debida a otra causa no infecciosa; 2) pacientes que recibieron antibiótico una semana antes del cultivo, y 3) pacientes inmunosuprimidos (VIH, cáncer, desnutrición grave, etc.).

Se diagnosticó peritonitis si los resultados del estudio citológico eran: líquido peritoneal > 100 leucocitos/mm³, polimorfonucleares > 50% o leucocitos > 200 mm³. Asimismo, debía tener, por lo menos, un

dato clínico positivo: fiebre, dolor abdominal difuso, rebote positivo y líquido peritoneal turbio.

La peritonitis recurrente se definió como un episodio de peritonitis en las cuatro semanas posteriores a la suspensión del antibiótico, incluidas la reinfección y la recaída. La reinfección fue un suceso de peritonitis a las cuatro semanas de suspensión del antibiótico, causada por una bacteria diferente, mientras que la recaída fue un episodio de peritonitis a las cuatro semanas posteriores a la suspensión del antibiótico causada por el mismo tipo de bacteria.

La peritonitis resistente se define como la que no reacciona al tratamiento antibiótico durante cinco días y resulta en el retiro del catéter.

El tratamiento empírico se definió como aquel que se inició inmediatamente después de establecer el diagnóstico de peritonitis, con base o no en la tinción de Gram y antes de recibir el reporte de cultivo. Se consideró que hubo respuesta al esquema cuando en 72 h el recuento leucocitario en líquido peritoneal se redujo, hubo mejoría clínica y no hubo necesidad de cambiar antibiótico luego de tener el resultado del cultivo. Hubo falta de reacción cuando en 72 h no hubo mejoría clínica, se cambió el antibiótico y no hubo reducción del conteo leucocitario.

Las muestras de líquido peritoneal se obtuvieron, en todos los casos, por el personal de enfermería y se enviaron en transportes estériles al laboratorio de bacteriología del Hospital General de México. La muestra se centrifugó para concentrar los microorganismos, el sobrenadante se decantó y se inoculó mediante un asa metálica en cajas de Petri, con medios de cultivo Mac Conkey, manitol, gelosa sangre, gelosa chocolate y Sabouraud. Se incubaron alrededor de 48 a 72 h, a 37°C, para su interpretación.

La sensibilidad y resistencia bacterianas se determinaron con los métodos Microscan y Kirby-Bauer. Los puntos de corte fueron: < 8, sensible, 16 a 32, intermedio y > 64, resistente.

RESULTADOS

De los 441 expedientes revisados, 80 tuvieron reporte de al menos un episodio de peritonitis (18.14%); 46 fueron de pacientes del sexo masculino (57.5%).

De los 80 pacientes con peritonitis, 70 tuvieron un episodio aislado de la misma (87.5%) en al menos una ocasión, mientras que 10 tuvieron peritonitis recurrente (12.5%).

En el grupo de pacientes con peritonitis recurrente, 3 (30%) cursaron con reinfección y 7 (70%) con recaída.

Los rangos de edad oscilaron entre 18 y 71 años, con promedio de edad de 41.5 años.

La frecuencia de manifestación de acuerdo con el intervalo de edad fue: 24 pacientes entre 18 y 28 años (30%), 12 entre 29 y 39 años (15%), 15 entre 40 y 50 años (18.75%), 22 entre 51 y 61 años (27.5%) y 7 con más de 62 años (8.75%).

Las causas de insuficiencia renal crónica entre los sujetos con peritonitis fueron: 37 pacientes con nefropatía diabética (46.25%), 28 con glomerulonefritis crónica (35%), 7 con uropatía obstructiva (8.75%), 2 con hipoplasia renal congénita (2.5%), 2 con nefropatía gotosa (2.5%), 3 con nefropatía hipertensiva (3.75%) y 1 con nefrectomía postraumática (1.25%) (figura 1).

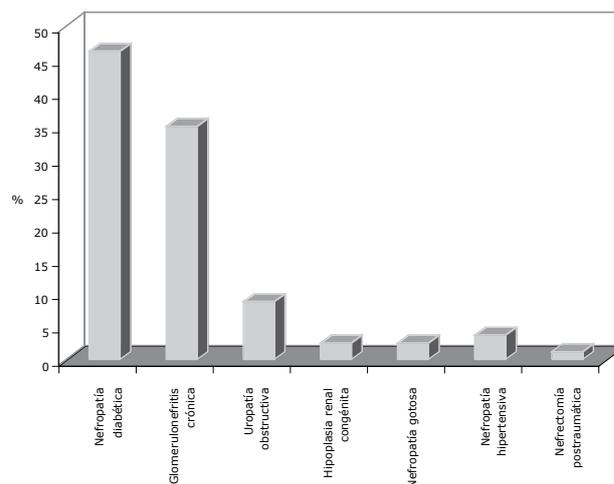


Figura 1. Causas de nefropatía en pacientes con peritonitis y diálisis peritoneal.

La frecuencia de peritonitis por intervalos de episodios dialíticos fue: 37 (46.25%) pacientes con intervalo entre 1 y 5 episodios, 16 (20%) entre 6 y 10 episodios, 13 (16.25%) entre 11 y 15 episodios, 9 (11.25%) entre 16 y 20 episodios, 4 (5%) entre 21 y 25 episodios y 1 (1.25%) con más de 26 episodios (figura 2).

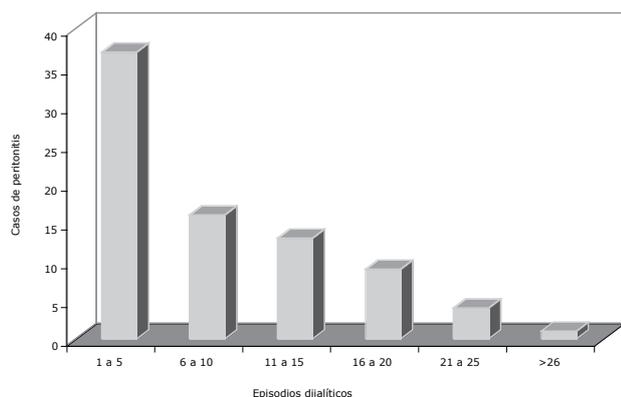


Figura 2. Frecuencia de peritonitis por intervalo de episodio dialítico.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: dolor abdominal difuso (94%), líquido turbio (77.5%), irritación peritoneal (39.65%), fiebre (27.58%) y náusea (10.34%) (figura 3).

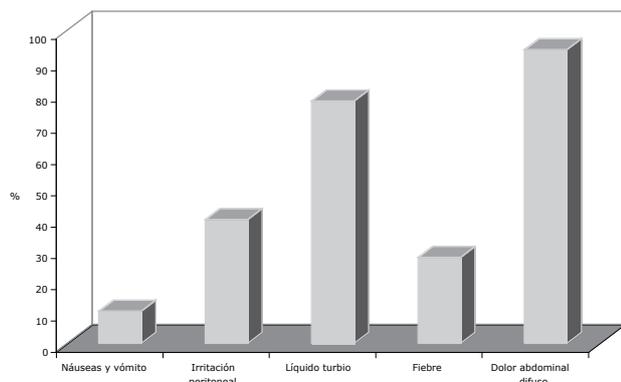


Figura 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes con peritonitis.

De los casos detectados con peritonitis, 25 se dializaron en el servicio de medicina interna (31.25%) y 55 en el de nefrología (68.75%).

Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia en los cultivos fueron los gramnegativos en 37 casos (46.25%), mientras que los grampositivos se aislaron en 25 casos (31.25%). Las muestras sin desarrollo fueron 15 (18.75%).

En el grupo de gramnegativos, las bacterias aisladas con mayor frecuencia en los cultivos de líquido peritoneal fueron las enterobacterias (75.67%) (figura 4), mientras que en el grupo de grampositivos los

microorganismos más aislados fueron los coagulasa negativos (64%) y positivos (36%) (figura 5).

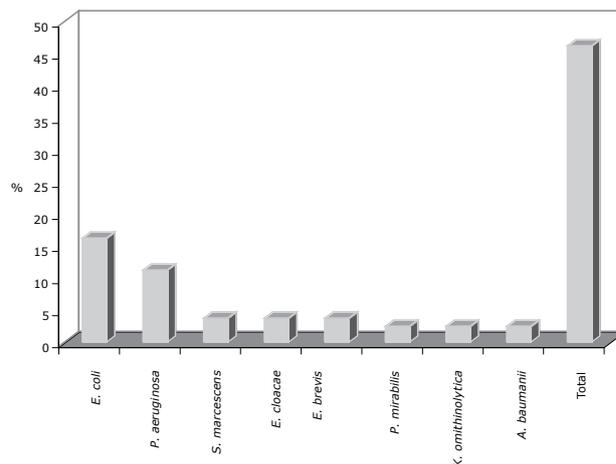


Figura 4. Bacterias gramnegativas aisladas.

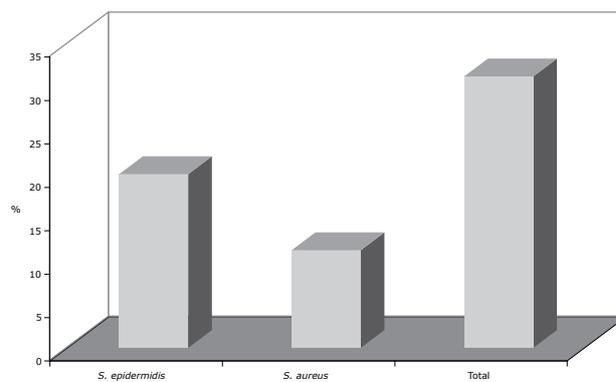


Figura 5. Bacterias grampositivas aisladas.

Por espécimen bacteriano específico el más frecuente fue: *Staphylococcus epidermidis* con 16 casos (20%), seguido de *Escherichia coli* con 13 (16.25%), *Staphylococcus aureus* con 9 (11.25%), *Pseudomonas aeruginosa* con 9 (11.25%), *Serratia marcescens* con 3 (3.75%), *Enterobacter cloacae* con 3 (3.75%), *Enterobacter brevis* con 3 (3.75%), *Proteus mirabilis* con 2 (2.5%), *Klebsiella omithinolytica* con 2 (2.5%) y *Acinetobacter baumannii* con 2 (2.5%).

Hubo tres casos de infecciones fúngicas por *Candida albicans* (3.75%). Se detectaron tres casos multibacterianos (3.75%) (figura 6).

El estudio de las sensibilidades y resistencias bacterianas se comportó de la siguiente manera:

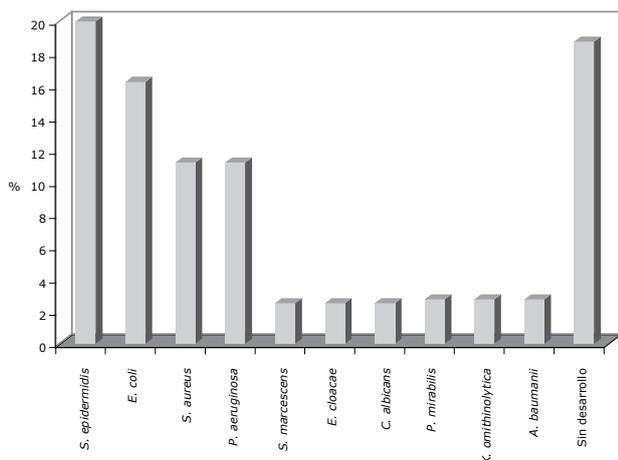


Figura 6. Microorganismos aislados con mayor frecuencia en los pacientes con peritonitis y diálisis peritoneal.

1. *Escherichia coli*

La amikacina y el imipenem tuvieron la mayor sensibilidad (100%), seguidos del cefepime (92.30%). Otras proporciones altas de sensibilidad se observaron para gentamicina (76.92%) y ofloxacino (69.23%).

El porcentaje más alto de resistencia fue para ciprofloxacino (84.61%), seguido del trimetoprim + sulfametoxazol (76.92%) y de la ceftazidima (61.53%).

El comportamiento completo de cada antibiótico se observa en la figura 7.

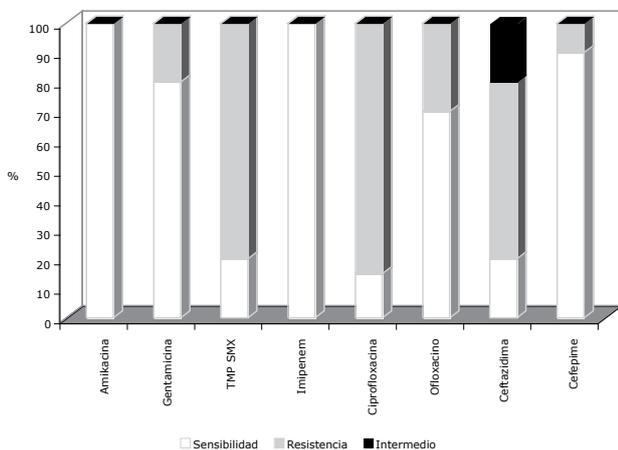


Figura 7. Sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli*.

2. *Pseudomonas aeruginosa*

El porcentaje más alto de sensibilidad (66.66%) fue para amikacina, meropenem e imipenem, seguidos de cefepime, ofloxacino y ciprofloxacino (55.55%).

El porcentaje más alto de resistencia fue para gentamicina (66.66%), seguida de ceftazidima (44.44%).

El comportamiento completo de cada antibiótico se observa en la figura 8.

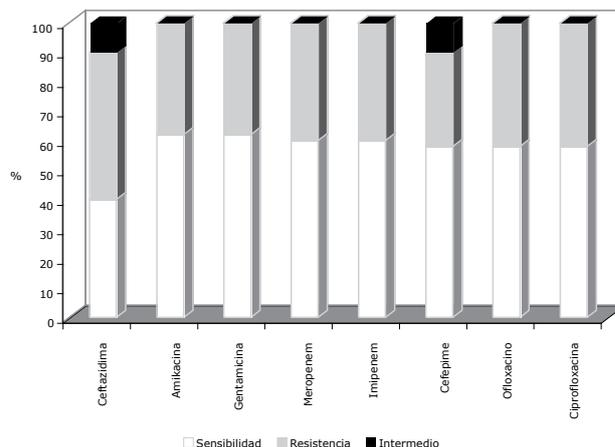


Figura 8. Sensibilidad y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

3. *Staphylococcus epidermidis*

La vancomicina tuvo el mayor porcentaje de sensibilidad (93.75%). Las cefalosporinas: cefalotina, cefazolina y ceftriaxona tuvieron sensibilidad del 62.5, 56.25 y 62.5%, respectivamente. La sensibilidad de la amoxicilina fue del 62.5%. La ampicilina fue la que obtuvo mayor porcentaje de resistencia (100%), seguida de la clindamicina (56%) y el imipenem (43.75%).

El comportamiento completo de cada antibiótico se observa en la figura 9.

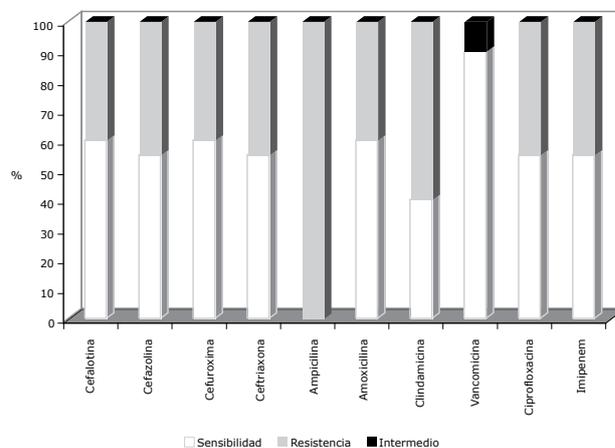


Figura 9. Sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus epidermidis*.

4. *Staphylococcus aureus*

La cefazolina, amoxicilina, vancomicina e imipenem tuvieron sensibilidad del 100%, mientras que la de la cefalotina y clindamicina fue del 77.7%.

La ampicilina tuvo el mayor porcentaje de resistencia (77.7%), seguida del ciprofloxacino (44.44%).

El comportamiento completo de cada antibiótico se observa en la figura 10.

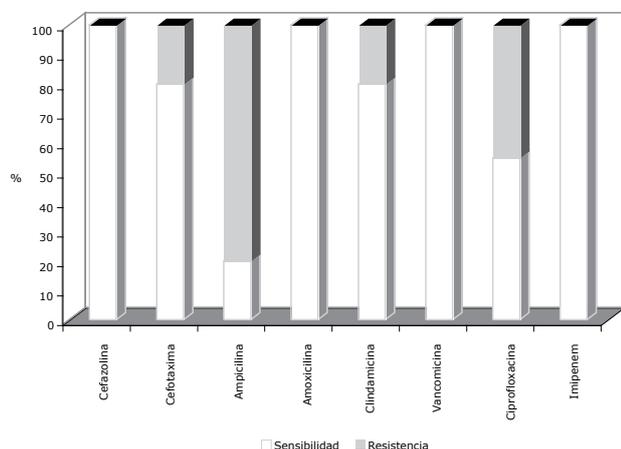


Figura 10. Sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*.

Los esquemas terapéuticos empíricos utilizados con mayor frecuencia fueron:

1. Dicloxacilina oral a razón de 500 mg cada 8 h en 28 pacientes (35%). La tinción de Gram reportó seis casos con bacterias grampositivas. Reaccionaron 14 (50%) pacientes y no lo hicieron otros 14 (50%).

2. Dicloxacilina + amikacina. La primera, vía oral a razón de 500 mg cada 8 h y la segunda en dosis ajustada de acuerdo con la función renal intravenosa en 14 pacientes (17.5%). La tinción de Gram reveló tres pacientes con bacterias grampositivas y un paciente con cocos grampositivos y bacterias gramnegativas. Hubo reacción en 8 pacientes (57.14%) y no la hubo en 6 (42.85%).

3. Cefalotina intravenosa a dosis de 1 g cada 12 h en 8 pacientes (10%). El reporte de la tinción de Gram fue de tres casos con cocos grampositivos. Reaccionaron 5 pacientes (62.5%) y no lo hicieron 3 de ellos (37.5%).

4. Vancomicina intravenosa a razón de 1 g semanal en 8 pacientes (10%). Con la tinción de Gram pudieron observarse dos casos con cocos grampositivos.

Hubo reacción en 5 pacientes (62.5%) y no la hubo en 3 (37.5%).

5. Cefalotina + amikacina. La primera, 1 g intravenoso cada 12 h y la segunda 250 mg intravenosos cada 24 h en 9 pacientes (11.25%). A ninguno de estos pacientes se les hizo tinción de Gram. Reaccionaron 6 pacientes (66.66%) y no lo hicieron 3 de ellos (33.33%).

6. Ceftriaxona + amikacina. La primera a razón de 1 g intravenoso cada 24 h y la segunda a dosis de 250 mg intravenosos cada 24 h en 4 pacientes (5%). La tinción de Gram reportó tres casos con cocos gramnegativos. Reaccionaron 4 pacientes (100%).

7. Ciprofloxacino oral a dosis de 500 mg cada 12 h en 5 pacientes (6.25%). Ninguno tuvo reporte de tinción de Gram. Se observó reacción en 2 pacientes (40%) y mala reacción en 3 de ellos (60%).

8. Ciprofloxacino + amikacina. El primero a razón de 500 mg vía oral cada 12 h y la segunda a razón de 250 mg intravenosos cada 24 h en 2 pacientes (2.5%). La tinción de líquido peritoneal reportó en ambos casos bacterias gramnegativas. Reaccionaron los 2 pacientes (100%).

9. Monoterapia con amikacina a dosis de 100 mg intravenosos cada 24 h en 2 pacientes (2.5%). La tinción de Gram reportó en ambos casos bacterias gramnegativas. Reaccionaron los 2 pacientes (100%) (figura 11).

El porcentaje general de reacción en todos los esquemas anteriores fue del 58.75% y sin reacción del 41.25%.

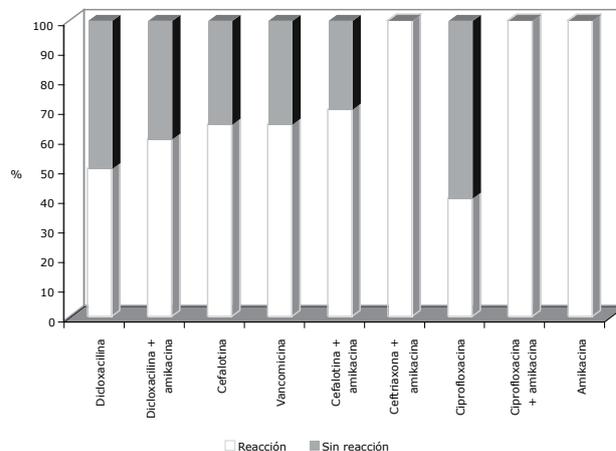


Figura 11. Respuesta clínica a los tratamientos empíricos.

En cuatro casos se retiró el catéter (5%).

DISCUSIÓN

Las bacterias encontradas con mayor frecuencia fueron las gramnegativas (46.25%). La prevalencia fue bastante elevada en comparación con la observada en otras series de casos, como las del año 2004 realizadas en Escocia por Kanavanaugh y colaboradores⁵ y en México por Baños y colaboradores.⁶ En ellas, la prevalencia de gramnegativos fue del 40 y 15.7%, respectivamente.

La bacteria gramnegativa aislada con mayor frecuencia en los cultivos de líquido peritoneal de los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal fue *Escherichia coli*, seguida de *Pseudomonas* sp, lo que coincidió con lo encontrado por Elizondo y colaboradores¹³ después de analizar 1,431 cultivos en el Hospital General de México de enero a julio de 1998.

A pesar de que en este estudio el grupo de bacterias predominantes fueron las gramnegativas, la especie bacteriana que se aisló con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis*, lo que coincide con lo reportado en las series internacionales.

En un estudio realizado en Hong Kong, por Szeto y colaboradores,¹⁴ y publicado en el 2001 se observó una prevalencia muy alta de *Pseudomonas* sp (13.5%), en comparación con otras series reportadas, en un periodo de seguimiento de 1995 a 1999.

A pesar del diseño retrospectivo del estudio, la mayor parte de los pacientes incluidos se trataron de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Nefrología, por lo que son representativos del curso clínico de los tratamientos recomendados en la actualidad.

Existen varias explicaciones para los resultados obtenidos. Primero, en el Hospital General de México, durante el mismo periodo de este estudio, los hemo y urocultivos realizados por cualquier causa aislaron *E. coli* y *Pseudomonas* (grupos bacterianos gramnegativos aislados con mayor frecuencia en el líquido peritoneal de los pacientes) en alrededor del 4.5 y 7%, respectivamente. Por lo tanto, la elevada prevalencia de infecciones en este hospital por dichas bacterias se descarta y no justifica lo encontrado.

Segundo, en el 2000 Gockal¹⁵ comprobó que existe

gran cantidad de factores de riesgo exógenos asociados con peritonitis por gérmenes gramnegativos debida a diálisis peritoneal, entre ellos: mal aseo de manos del operador de la diálisis, contaminación de los dispositivos y sustancias utilizadas para realizar la diálisis y mala técnica de colocación del catéter. Asimismo, comprobó la asociación de factores de riesgo endógenos, como: alteraciones intestinales (constipación, enfermedad intestinal diverticular y enteritis), enfermedad renal poliquística, tratamiento intensivo con inhibidores de la secreción gástrica y procedimientos dentales y quirúrgicos.

En ninguno de los pacientes en quienes se aisló un germen gramnegativo en el líquido peritoneal se observó algún factor de riesgo endógeno y en todos se describe una técnica aséptica y antiséptica adecuada en la realización de la diálisis. Sin embargo, por el diseño del estudio es imposible aseverar que sí fue de esta manera.

Por tal motivo, es necesario hacer un estudio posterior que relacione los factores de riesgo endógenos y exógenos en los pacientes con peritonitis por gramnegativos debida a diálisis peritoneal.

El análisis de sensibilidades y resistencias bacterianas a antimicrobianos da una orientación clínica en cuanto al tratamiento empírico inicial ideal.

Escherichia coli tiene elevada sensibilidad para amikacina, gentamicina, ciprofloxacino y ofloxacino, a pesar que en años recientes su uso ha sido intenso en el hospital como tratamiento empírico inicial para peritonitis debida a diálisis peritoneal. La persistencia de dicha sensibilidad puede ser una consecuencia del aumento de la administración de esquemas completos y de la supervisión del servicio de infectología del hospital.

En el caso de *Pseudomonas*, la sensibilidad antimicrobiana tiene índices pobres para la mayor parte de los antibióticos y sólo tiene ligero índice mayor de sensibilidad (60%) para meropenem, imipenem y amikacina. Esto último puede explicarse por el uso indiscriminado y mal prescrito de antimicrobianos antipseudomonas, a consecuencia de muestras mal tomadas de cultivos y falta de correlación clínica.

Quizá los tratamientos empíricos iniciales intensos, dirigidos en particular a bacterias grampositivas, han provocado mayor supervivencia de colonias de

Pseudomonas, con mayor índice de resistencia. Szeto y colaboradores¹⁴ observaron en 70% de los pacientes con peritonitis por *Pseudomonas* y antecedente de 30 días previos al inicio de la infección peritoneal con tratamiento antibiótico que la reacción al tratamiento con cefalosporina de tercera generación fue pobre en relación con los casos de peritonitis por *Pseudomonas* sin tratamiento antibiótico previo.

En este estudio cuatro casos con *Pseudomonas aeruginosa* en el cultivo de líquido peritoneal recibieron, durante tres semanas previas a la manifestación del cuadro de peritonitis, tratamiento antibiótico durante un episodio previo de peritonitis por otra bacteria diferente y tuvieron inadecuada reacción inicial al tratamiento.

En cuanto a la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias grampositivas, en especial de *Staphylococcus epidermidis*, los índices para cefalotina, cefuroxima y amoxicilina han disminuido de manera notable. Esto también se relaciona con su administración intensa durante el tratamiento empírico inicial, sin ser en muchas ocasiones una bacteria grampositiva la responsable de la peritonitis debida a diálisis peritoneal, el incumplimiento del esquema completo de tratamiento o, bien, su uso indiscriminado durante muchos años. Ejemplo de ello es la ampicilina, que fue resistente en 100% de los pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal.

La sensibilidad a la vancomicina fue cercana al 100% en los casos de *Staphylococcus epidermidis*, debido, quizá, al control estricto en su indicación por parte del servicio de infectología del hospital.

En una revisión de la bibliografía realizada por Jeffrey y Brandt² y Piraino¹⁶ se menciona que la sensibilidad mundial de la vancomicina para *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* sigue siendo alta, y que después del reporte de resistencia intermedia para vancomicina de un caso de *Staphylococcus aureus* en Japón,¹⁷ sólo se han reportado 13 casos más, de los cuales cinco han sido de peritonitis debida a diálisis peritoneal.¹⁸

En este estudio se identificó a un paciente con peritonitis debida a diálisis peritoneal, con cultivo positivo para *Staphylococcus epidermidis* y resistencia intermedia a vancomicina. El paciente tenía 40 años, nefropatía por uratos y estaba en su décimo quinto episodio dialítico; su evolución clínica fue mala hasta

llegar a la muerte.

En el caso de *Staphylococcus aureus* el comportamiento difiere de manera paradójica al de *Staphylococcus epidermidis*, puesto que la sensibilidad para todos los betalactámicos, que incluyen a las cefalosporinas y los carbapenems, es alta. La sensibilidad de la vancomicina fue del 100% en todos los casos.

La posible explicación de estos resultados es la mejor selección natural por parte del grupo de los *Staphylococcus epidermidis*, su mejor capacidad de trasmisión de plásmidos de resistencia o, bien, la baja prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes en el medio.

En el caso de las bacterias gramnegativas, en especial de *E. coli*, se observó alto índice de resistencia antimicrobiana para trimetoprim-sulfametoxazol, que al igual que la ampicilina su uso ha sido indiscriminado durante muchos años.

El índice de resistencia para ceftazidima es muy alto. Es un antibiótico que se ha utilizado bastante como tratamiento antipseudomonas combinado con un aminoglucósido en las infecciones intrahospitalarias; quizá esto explica el aumento del índice de resistencia para la mayor parte de las enterobacterias reportadas en el estudio. Otra causa es el uso indiscriminado y mal prescrito en muchas de las unidades médicas del hospital, a pesar de la vigilancia por parte del servicio de infectología.

Se observó aumento importante del índice de resistencia de *Staphylococcus epidermidis* para la mayor parte de los antibióticos betalactámicos, que incluyen a las cefalosporinas y los carbapenems. Las causas de estos hallazgos se relacionan con el uso intensivo del tratamiento empírico inicial dirigido, en particular, a las bacterias grampositivas en los pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal y a la trasmisión de cepas resistentes de paciente a paciente o de personal médico a paciente.

La mayor parte de los esquemas de tratamiento observados tuvieron un porcentaje aproximado de buena reacción del 60%, salvo la monoterapia con amikacina, la combinación de ciprofloxacino + amikacina y la combinación de ceftriaxona + amikacina, que tuvieron un porcentaje de buena reacción del 100%. Sin embargo, hay que considerar que las dos primeras combinaciones de antibióticos se aplicaron a dos

pacientes del total de casos detectados y el último esquema a cinco pacientes; todos tuvieron de base la tinción de Gram para la indicación.

Si bien es cierto que el diseño del estudio no permitió evaluar la eficacia entre cada esquema de tratamiento, sí evidenció que en quienes se utilizó una combinación de antibióticos, que cubría las bacterias gramnegativas y positivas, el porcentaje de buena reacción aumentó.

En los pacientes con tinción de Gram aumentó el porcentaje de reacción inicial.

De acuerdo con los resultados del estudio, en cuanto a los grupos bacterianos aislados con mayor frecuencia en la peritonitis debida a diálisis peritoneal, lo conveniente sería un esquema combinado que cubriera las bacterias grampositivas, pero sobre todo las gramnegativas.

La Asociación Británica de Nefrología señala que la frecuencia de manifestación de episodios de peritonitis debida a diálisis peritoneal debe ser menor a un episodio cada 18 meses.¹

Sin embargo, en este estudio se observó que la proporción de peritonitis en los 80 pacientes fue de un episodio en 36 meses. Si bien es cierto que este dato pudiera implicar que el tratamiento dialítico que ofrece el Hospital General de México supera los estándares internacionales, deben tenerse en cuenta varios puntos:

Primero, la limitación del diseño del estudio impide verificar si realmente en ningún caso se produjo otro episodio de peritonitis. Segundo, debe considerarse que el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria de dicho hospital en muchas ocasiones no puede realizarse en la cantidad de sesiones necesarias y estipuladas por las guías de la Sociedad Internacional de Nefrología, por la falta de recursos humanos y materiales. Por lo tanto, el número de diálisis realizadas con respecto a un programa completo de diálisis es mucho menor.

Por lo que se refiere a las peritonitis recurrentes, en una revisión realizada por Rodby¹¹ se señala que la mayor parte de las reinfecciones de peritonitis por diálisis peritoneal se deben a *Staphylococcus aureus* y que generalmente se relacionan con infección del túnel del catéter.⁹ En este estudio, de los pacientes con peritonitis recurrentes tres manifestaron reinfección debida a *Staphylococcus aureus* y los tres se relacionaron

con infección del túnel de entrada.

En el servicio de nefrología hubo 69.7% de todos los casos de peritonitis debida a diálisis peritoneal, a diferencia del 31.25% de los casos en el servicio de medicina interna. Este resultado es comprensible y esperado, puesto que el número de pacientes dializados en el servicio de nefrología del hospital es cuatro veces mayor por año que en el servicio de medicina interna.

Para definir si el servicio tratante es un factor de riesgo para desencadenar peritonitis debida a diálisis peritoneal tendría que hacerse un estudio prospectivo, controlado y al azar.

La frecuencia de manifestación fue mayor en los hombres, dato que pudiera ser revelador si se toma en cuenta que 68% de todos los pacientes incluidos en el programa de diálisis peritoneal del Hospital General de México son mujeres. Por lo regular, los hombres son más despreocupados en cuanto a las indicaciones médicas y tienen mayor actividad de contacto.

Los intervalos de edad más frecuentes en que se manifestaron los episodios de peritonitis fueron entre 18 y 28 años y de 51 a 61 años. En el caso de los jóvenes esto puede explicarse porque existe mayor actividad física de contacto, mayor exposición a fuentes de infección, irritabilidad ante las indicaciones médicas y variaciones importantes en el comportamiento. En el caso de las personas de edad avanzada la explicación puede relacionarse con la pérdida de la capacidad de auto-cuidado, depresión y demencias.

Puede concluirse que el grupo bacteriano que se aisló con mayor frecuencia en los cultivos de líquido peritoneal de los pacientes con peritonitis debida a diálisis peritoneal son las bacterias gramnegativas.

Deben realizarse estudios posteriores para determinar con exactitud si la existencia de bacterias gramnegativas en los cultivos de líquido peritoneal se debe a factores endógenos o exógenos asociados con los pacientes en diálisis peritoneal o, bien, si las bacterias gramnegativas han sufrido una sobrecolonización debida a la mejor transferencia de plásmidos de resistencia o a un tratamiento inicial empírico intenso, preferentemente hacia las bacterias grampositivas.

También puede concluirse que la sensibilidad bacteriana de *Escherichia coli* es muy alta para la mayor parte de aminoglucósidos, quinolonas y glucopéptidos; sin embargo, su resistencia a la ceftazidima está

en aumento.

Las cepas de *Pseudomonas* sp aisladas de los casos de peritonitis debida a diálisis peritoneal tuvieron altos índices de resistencia bacteriana para la mayor parte de los antibióticos.

Para *Staphylococcus epidermidis* los índices de resistencia son altos para la mayor parte de los betalactámicos, no así para la vancomicina, cuya sensibilidad aún se aproxima al 100%.

Staphylococcus aureus es sensible a la mayor parte de los betalactámicos y su sensibilidad para la vancomicina es del 100%.

REFERENCIAS

1. Tradle L, Brenan NG, Kliger A, Finkelstein FO. Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. *Semin Dial* 2003;16(6):428-37.
2. Jeffrey JA, Brandt CP. Vascular access chronic ambulatory peritoneal dialysis-related infection. *Prob Gen Surg* 2002;19(1):45-52.
3. Twardowsky JZ, Prowant BF. Current approach to exit-site infections in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1284-95.
4. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson TD, Alan JC. Septicemia in the United States dialysis population. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1038-45.
5. Kanavannah D, Gordon J, Prestcott RA. Peritoneal dialysis associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2584-91.
6. Baños GM, Cerda TF, Lozano JN, Rubio GA. Microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Med Int Mex* 2004;20:228-325.
7. Renal Association and Royal College of Physicians. Treatment of patients with renal failure: recommended standards and audit measures. 3rd ed. London, 2002.
8. Mrinal K. Biofilms and infections in dialysis patients. *Semin Dial* 2003;15(2):338-46.
9. Vas S, Oreopoulos DG. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:743-74.
10. Kane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gorkal R, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000;20:396-411.
11. Rodby R. Peritoneal dialysis catheter replacement: "Save the patient and not the catheter". *Semin Dial* 2003;16(1):72-75.
12. Mota HA, Robles AJ, Kaji KJ. Cefepima en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria. *Med Int Mex* 2004;20:173-7.
13. Elizondo AS, Rivera BC, Hidalgo LH. Sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México. *Med Int Mex* 2004;20:347-55.
14. Szeto C, Chow K, Leug C, Wong T, Moon A. Clinical course of peritonitis due to *Pseudomonas* species complicating peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;59:2309-15.
15. Gockal R. Peritoneal dialysis in the 21st century: an analysis of current problems and futures developments. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:104-16.
16. Piraino B. *Staphylococcus aureus* infections in dialysis patients: focus on prevention. *ASAIO J* 2000;12:S13-S17.
17. Smith LT, Pearson LM, Kenneth RW, Cruz C, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;240(7):493-501.
18. Monssen O. Clonal spread of *Staphylococcus* among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2000;57:613-8.

Prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en una muestra de población mexicana

Rodrigo Suárez Otero,* Jessica Gutiérrez Bernal*

RESUMEN

Antecedentes: los padecimientos cardiovasculares aumentan la mortalidad en países en desarrollo, entre sus principales factores de riesgo están la hipertensión arterial y el síndrome metabólico.

Objetivo: determinar la prevalencia de la hipertensión arterial y del síndrome metabólico de acuerdo con una nueva definición.

Participantes y método: a partir de una encuesta se evaluaron familiares adultos de los pacientes. Se tomaron en cuenta sus antecedentes y se midió: tensión arterial, peso, talla y perímetro abdominal. Al día siguiente, se midió: tensión arterial, glucosa venosa, colesterol, triglicéridos y colesterol HDL y LDL. Se consideró que la persona era hipertensa cuando las mediciones de tensión arterial sistólica y diastólica tenían cifras ≥ 140 ó ≥ 90 mmHg, respectivamente, o diagnóstico previo. Para el síndrome metabólico se tomaron los parámetros de la Federación Internacional de Diabetes.

Resultados: se evaluaron 247 personas: tres se eliminaron, 144 (59%) eran mujeres y 49 (20.1%) eran hipertensas. Las 36 restantes (14.7%) tuvieron concentraciones elevadas en la primera toma, pero sólo 22 (9%) se consideraron hipertensas con la segunda medición. La prevalencia de hipertensión en la población del estudio fue del 29.5% (IC95% 26.6 a 35.4): 31.3% (IC95% 23.3 a 39.2) en mujeres y 27% (IC95% 18.6 a 36.8) en hombres. La prevalencia del síndrome metabólico fue del 46.7% (IC95% 40 a 53): 56% (IC95% 47.8 a 64.7) en mujeres y 33% (IC95% 24 a 34.3) en hombres. Los factores de riesgo cardiovasculares fueron más frecuentes en hipertensos.

Discusión: en nuestro medio, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico tienen prevalencia alta y en este estudio están influenciadas por el grupo estudiado y los criterios para el diagnóstico. El síndrome metabólico supera la prevalencia reportada en estudios previos.

Palabras clave: hipertensión, síndrome metabólico, prevalencia.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular mortality is increasing in developing countries; hypertension and metabolic syndrome are major risk factors.

Objective: To determine the hypertension and metabolic syndrome prevalence according to the new definition.

Participants and methods: A cross-sectional survey in patient's relatives was done. We took clinical history, measured blood pressure, weight, height and waist circumference on first visit and scheduled a next day visit where we measured blood pressure, glucose, cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol. A person was considered hypertensive when systolic and diastolic pressure was ≥ 140 mmHg or ≥ 90 mmHg in both visits or a previous diagnosis. For diagnosis of metabolic syndrome, IFD classification was used.

Results: 247 individuals were studied, 3 were eliminated from analysis, 144 (59%) were female, 49 (20.1%) were known hypertensive, and 36(14.7%) showed high blood pressure on first visit but in only 22 (9%) it was confirmed on second. Prevalence in our sample was 29.5% (95% IC 26.6 a 35.4). 31.3% (95%CI 23.3 a 39.2) in women and 27% (95%CI 18.6 a 36.8) in men. The metabolic syndrome prevalence was 46.7% (95%CI 40 a 53), higher in women 56% (95%CI 47.8 a 64.7) than men 33% (95%CI 24 a 34.3). The cardiovascular risk factors were more prevalent among hypertensive individuals.

Discussion: Hypertension and metabolic syndrome are highly prevalent in our population, its prevalence is affected by characteristics of studied sample and diagnostic criteria used, the prevalence of metabolic syndrome is higher than in previous reports in Mexico.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, prevalence, Mexico.

* Servicio de Medicina Interna, Centro Médico del ISSEMYM.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Suárez Otero. Avenida Baja Velocidad 284, colonia San Jerónimo Chicahualco, CP 52170, Metepec, Estado de México. E-mail: suarezotero@yahoo.com
Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La hipertensión arterial es un padecimiento mundial. En el año 2000, 26.4% de la población adulta tenía este problema y se espera que para el año 2025 se incremente al 60%, lo que es un reto para los sistemas de salud.^{1,2} México no es la excepción, en el año 2000 la prevalencia reportada fue del 30.05%. Estos datos se corroboraron

en el 2004, cuando se encontró prevalencia del 30.4%, que se relacionó con otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad en 30% de los encuestados e hipercolesterolemia en 43.3%.^{3,4} En conjunto, estos dos padecimientos se consideran, junto con la hipertensión arterial, criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico por la Organización Mundial de la Salud y el Programa Nacional Estadounidense para la educación en colesterol (ATP III, por sus siglas en inglés).^{5,6} Recientemente esta definición cambió según el criterio de expertos de la Federación Internacional de Diabetes.⁷ A partir de esta nueva definición, la prevalencia real del problema puede variar respecto a reportes previos, sobre todo si se toma en cuenta que gran parte de la población mexicana tiene sobrepeso u obesidad. Los estudios de prevalencia de hipertensión arterial en México, al igual que otros en el mundo, se basan en dos o más mediciones en una sola ocasión, con lo que no se cumple la recomendación de las diferentes guías internacionales y nacionales que requieren dos mediciones separadas debido a la variación de las cifras de tensión arterial durante el día.^{1,8,9} El propósito de este trabajo fue determinar, con base en los criterios recomendados para el diagnóstico de hipertensión arterial y el síndrome metabólico, este último por la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de la hipertensión arterial y del síndrome metabólico en una población de individuos adultos que asisten a la unidad médica como acompañantes de pacientes.

PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal para familiares de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Centro Médico ISSEMYM de Metepec, Estado de México. Sólo se seleccionaron los familiares mayores de 18 años a quienes se invitó a participar voluntariamente en el estudio. Previo consentimiento informado se les realizó un interrogatorio clínico y exploración física. Después de reposar al menos durante cinco minutos, y con un manguillo adecuado para el perímetro del brazo del paciente, se midió la tensión arterial con esfigmomanómetro mercurial. Se hicieron dos mediciones, con intervalo mínimo de dos minutos entre ambas. En caso de diferencia mayor a 5 mmHg se tomó una tercera medición. La

talla y el perímetro de la cintura se midieron con una cinta flexible, que se ubicó a la mitad de la distancia entre el reborde costal inferior y la cresta iliaca; se pesaron con una báscula con estadiómetro. Los encuestados se citaron al día siguiente con ayuno mínimo de 12 horas y sin haber realizado actividad física intensa. Se les tomó de nuevo la tensión arterial y una muestra de sangre, de la cual se determinaron valores como: glucosa venosa, colesterol, triglicéridos y colesterol HDL y LDL. Estos valores se analizaron en un aparato automatizado Hitachi, modelo 917 (Roche Diagnostics, Germany). Sólo se excluyeron de la encuesta las pacientes embarazadas o con sospecha de embarazo; se eliminaron los que no acudieron al laboratorio ni a la segunda medición de la tensión arterial. Se consideró que el paciente era hipertenso cuando en ambas mediciones tuvo presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg, presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg o que refiriera diagnóstico previo de hipertensión. Estos últimos se clasificaron como controlados si su presión diastólica era menor de 90 y sistólica menor de 140 mmHg, excepto en diabéticos en los que se consideraron cifras de 80 y 130 mmHg, respectivamente. Para el diagnóstico de síndrome metabólico se consideró a las personas cuyo diámetro de cintura fue mayor o igual a 90 cm para el hombre y mayor o igual a 80 cm para la mujer, y que además cumplieran con al menos dos de los siguientes criterios: concentración de triglicéridos mayor a 150 mg/dL o tratamiento específico para esta anormalidad; colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico; tensión arterial sistólica mayor o igual a 130 mmHg o diastólica mayor o igual a 85 mmHg o tratamiento específico de hipertensión, y glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 100 mg/dL o diagnóstico previo. El protocolo se aprobó por el comité de investigación y ética de la institución.

Estadística

Basados en estudios epidemiológicos en México, se esperaba que 30% de los encuestados fueran hipertensos. Se calculó una muestra de 245 individuos por determinación de muestra para proporciones y se consideró suficiente para determinar la prevalencia del síndrome metabólico, con probabilidad de error del

5%. Los datos se describen con medidas de tendencia central y dispersión para las variables de estudio. Se determinaron proporciones e intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Se encuestaron 247 personas y se excluyeron tres de ellas: dos por no acudir a la toma de la muestra de sangre y una por no regresar a la segunda toma de la tensión arterial. De los 244 analizados, 144 (59%) fueron mujeres: cinco (2%) eran analfabetas, 37 (15.2%) estudiaron algún grado de primaria, 37 (15.2%) tuvieron estudios de secundaria, 54 (22.1%) de preparatoria y 111 (45.5%) estudios superiores.

Hipertensión arterial

En el cuadro 1 se señalan las características de las personas encuestadas. El 20.1% (49) se sabía hipertenso, pero sólo 77.6% (38) estaba en tratamiento. De los 11 que no recibían tratamiento, nueve tenían cifras de control para tensión arterial. Cinco refirieron el uso de al menos dos medidas no farmacológicas para el control de la tensión arterial: siete con dieta y seis con ejercicio. El resto refirió que el diagnóstico se había hecho con medición aislada de tensión arterial en una sola ocasión. De los sujetos que no se sabían hipertensos, 36 (14.7%) tuvieron tensión sistólica o diastólica elevada en la primera toma, pero en 14 (38.8%) no se corroboró en la medición a las 24 horas, por lo que no cumplieron con el criterio diagnóstico de hipertensión. Sólo 22 (9%) se consideraron hipertensos nuevos. La prevalencia total en esta población fue del

29.5% (IC 95% 26.6 a 35.4). El grupo de mujeres fue del 31.3% (IC 95% 23.3 a 39.2) y el de hombres del 27% (IC 95% 18.6 a 36.8) (p 0.56). Como es de esperarse, a mayor edad mayor es la prevalencia (figura 1). De los 49 pacientes que se sabían hipertensos al momento

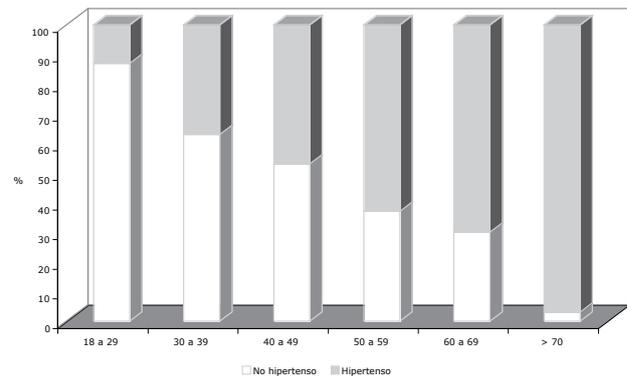


Figura 1. Distribución por grupos de edad.

de la encuesta, 17 (34.7% [IC95% 21.7 a 49.6]) estaban controlados; sin embargo, de 23 pacientes diabéticos, 13 (56%) se sabían hipertensos y sólo tres (23% [IC95% 5 a 53]) estaban controlados de acuerdo con los criterios definidos para este grupo. Los factores de riesgo agregado fueron más frecuentes en pacientes hipertensos que en los no hipertensos: sobrepeso, 44.4 vs 20.3% (p = 0.0001), obesidad central, 83.3 vs 66.6 % (p = 0.005), glucosa mayor o igual a 100 mg/dL o diabetes, 43.1 vs 29.7% (p = 0.031) y tabaquismo, 30.6 vs 22.7% (p = 0.036) (cuadro 2).

Cuadro 2. Comparación entre hipertensos y no hipertensos

	Hipertensos n = 72 (29.5%)	No hipertensos n = 172 (70.5%)	p
Sobrepeso (IMC > 25)	32 (44.4)	35 (20.3)	0.0001
Obesidad central*	60 (83.3)	114 (66.3)	0.005
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	42 (58.3)	93 (54.1)	0.32
Glucosa ≥ 100 mg/dL o diabetes	31 (43.1)	51 (29.7)	0.031
Tabaquismo actual	22 (30.6)	39 (22.7)	0.036
Sedentarismo**	38 (52.8)	92 (53.5)	0.51
Alcoholismo***	6 (8.3)	11(6.4)	0.38

* Obesidad central: ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres.

** Sedentarismo: actividad física recreativa menor a 120 minutos/semana.

*** Consumo actual de alcohol mayor a 60 g/día.

Cuadro 1. Características de los encuestados

Características	
Edad media en años (DS)	43.4 (14.5)
Sexo femenino n (%)	144 (59)
Peso en kg, media (DS)	71.6 (12.8)
Talla en m, media (DS)	1.6 (0.09)
Índice de masa corporal kg/m ² , media (DS)	27.6 (4.2)
Perímetro abdominal en cm, media (DS)	91.2 (12.3)
Glucosa venosa mg/dL, media (DS)	103.8 (40.1)
Triglicéridos mg/dL, media (DS)	177.5 (48.8)
Colesterol HDL en hombres mg/dL, media (DS)	42.7 (13.8)
Colesterol DHL en mujeres mg/dL, media (DS)	45.3 (12)
Comorbilidad con diagnóstico previo, n (%)	83 (24)
Diabetes mellitus, n (%)	24 (9.8)
Hipertensión arterial, n (%)	49 (20.1)
Dislipidemia, n (%)	29 (11.9)

Síndrome metabólico

De acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes, 114 pacientes (46.7% [IC95% 40 a 53]) cumplieron con los criterios del síndrome metabólico, aunque del total de la población en estudio 81 sujetos (33.2% [IC95% 27.5 a 39.3]) tenían tensión arterial elevada, 135 triglicéridos altos (55.3% [IC95% 49 a 61]), 149 colesterol HDL bajo (61% [IC95% 54 a 67%]) y 135 glucosa elevada (55.3% [IC95% 49 a 61]). La prevalencia de este trastorno fue mayor en mujeres, con 81 (56% [IC95% 47.8 a 64.7]), que en hombres, con 33 (33% [IC95% 24 a 343]), y la diferencia fue estadísticamente significativa. En el cuadro 3 se presenta el comparativo

Cuadro 3. Prevalencia por sexo del síndrome metabólico y sus componentes

	Mujeres n = 144	Hombres n = 100	p
Síndrome metabólico n (%)	81 (56.2)	33 (33)	0.0001*
Obesidad central n (%)	114 (79.1)	60 (60)	0.001*
Triglicéridos elevados (%)	84 (58.3)	51 (51)	0.15
Colesterol HDL bajo n (%)	99 (68.7)	50 (50)	0.002*
Tensión arterial elevada n (%)	47 (32.6)	29 (29)	0.32
Glucosa elevada n (%)	57 (39.5)	25 (25)	0.012*

* Diferencia estadísticamente significativa.

entre sexos, con los parámetros que constituyen el síndrome metabólico. La prevalencia es mayor cuando las personas tienen mayor edad y alcanza 50% a partir de la sexta década de la vida (figura 2). En el cuadro 4 se presenta un comparativo entre los parámetros utilizados y los criterios del Programa Nacional Estadounidense para la educación en colesterol.

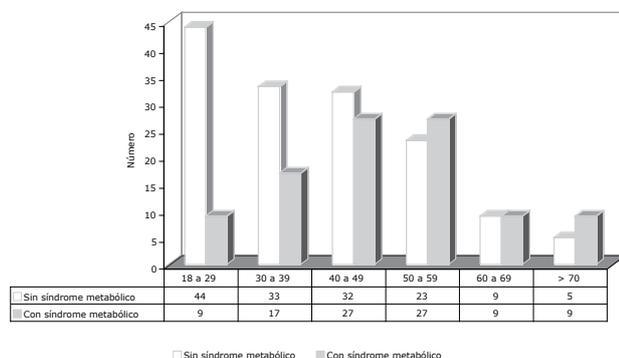


Figura 2. Prevalencia del síndrome metabólico por grupos de edad.

Cuadro 4. Prevalencia de acuerdo con el Programa Nacional Estadounidense para la Educación en Colesterol (ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (n = 244)

	ATP III	IDF	p
Síndrome metabólico n (%)	98 (40)	114 (46.7)	0.0001
Obesidad central n (%)	145 (59.4)	174 (71.3)	0.0001
Triglicéridos elevados n (%)	135 (55.3)	135 (55.3)	NA
Colesterol HDL bajo n (%)	149 (61)	149 (61)	NA
Tensión arterial elevada n (%)	81 (33.2)	81 (33.2)	NA
Glucosa elevada n (%)	49 (20.08)	92 (37.7)	0.0001

* NA= No aplica por ser mismas variables.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es uno de los factores causales modificables más importantes de las enfermedades cardiovasculares y su tratamiento adecuado reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio, ictus cerebral, insuficiencia renal terminal, entre otras.¹⁰⁻¹³ Su alta prevalencia la convierte en un problema de salud mundial. Más de una cuarta parte de la población en el mundo la padece y, como es evidente en este y otros estudios, no todos están diagnosticados. En este estudio, sólo 68% de estos pacientes sabía que tenía hipertensión arterial, de una prevalencia global del 29.5%. A partir de esta cifra, al eliminar a los pacientes en quienes no se corroboró hipertensión, y negaron tomar medicamentos o utilizar medidas no farmacológicas, fueron considerados como sobrediagnóstico de hipertensión o probable fenómeno de "bata blanca", con lo que la prevalencia es un poco menor (27.8%), lo que pone de manifiesto la necesidad de mediciones separadas o ambulatorias para confirmar el diagnóstico; sin embargo, estos pacientes deben ser vigilados o, en el caso de factores de riesgo concomitantes, deben someterse a alguna intervención médica.¹⁴ Al igual que en estudios nacionales previos, es evidente que un alto porcentaje de estos pacientes no están controlados, por lo que deben hacerse esfuerzos para incrementar la proporción de pacientes controlados y reducir los eventos finales mencionados. Es alarmante la alta prevalencia observada en este estudio de otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos, los cuales incrementan la posibilidad de tener un evento cardiovascular mayor

y hacen necesario el tratamiento integral y no sólo de la tensión arterial. Al respecto, en fechas recientes la Sociedad Americana de Hipertensión (ASH, por sus siglas en inglés) propuso una nueva clasificación de hipertensión arterial. En ella se recalca la coexistencia de factores de riesgo que influyen en el tratamiento, como: sobrepeso, tabaquismo, dislipidemia, etc.¹⁵ El síndrome metabólico no puede separarse de estas alteraciones. Al valorarse como enfermedad aislada, la prevalencia es mayor a la reportada en la población mexicana por otros autores (13.6 y 26.6% con los criterios de la OMS y Programa Nacional Estadounidense para la educación en colesterol, respectivamente) y a la reportada en Estados Unidos con los criterios del Programa Nacional Estadounidense para la educación en colesterol (23.7%); los nuevos criterios marcan un perímetro abdominal superior al de nuestra población.^{16,17} Al igual que en la hipertensión arterial, la relación que este trastorno tiene con la enfermedad coronaria y cerebrovascular se demuestra en varios estudios,¹⁷⁻¹⁹ de ahí la necesidad de valorar a los pacientes con obesidad central e insistir en el riesgo que representan estas alteraciones, en las cuales las medidas no farmacológicas, como el ejercicio y los cambios en la alimentación, son la piedra angular.^{20,21} La importancia de este estudio radica en las características de la muestra, que si bien no alcanza las dimensiones de estudios recientes publicados en México,^{3,4} tiene el tamaño adecuado para confirmar los datos de los estudios mencionados. El nivel de educación en nuestro grupo puede afectar la prevalencia del síndrome metabólico. Este estudio también pone de manifiesto el riesgo de nuestra población, con base en los parámetros de la Federación Internacional de Diabetes. Con sólo revisar las características generales de la población estudiada se deduce que nuestra población tiene alto riesgo, con niveles medios de obesidad central, triglicéridos, colesterol HDL, etc., fuera del rango recomendado. El reto de los sistemas de salud en México, y del personal que participa en ellos, es insistir en las medidas no farmacológicas para reducir el riesgo.

REFERENCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Blanck HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension analysis of world wide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
- Velásquez O, Rosas M, Lara A, et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
- Lara A, Rosas M, Pastelín G, et al. Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:231-45.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf Acceso junio 21, 2005.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- International Diabetes Federation. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: International Diabetes Federation, 2004. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf Acceso mayo 2, 2005.
- Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Rosas M, Pastelín G, Martínez J, Herrera-Acosta J, Attie F. Hipertensión Arterial en México: guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:134-57.
- Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension. *Hypertension* 1989;13:136-44.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Hankey GJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for stroke prevention. *Stroke* 2003;34:354-6.
- Pierdomenico SD, Mezzetti A, Lapenna D, et al. 'White-coat' hypertension in patients with newly diagnosed hypertension: evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. *Eur Heart J* 1995;16:692-7.
- Giles TD. The new definition of hypertension. Program and abstracts from the 20th Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension; May 14-18, 2005; San Francisco, California.
- Aguiar-Salinas CA, Rojas R, Gómez Pérez FJ, et al. High

- prevalence of metabolic syndrome in Mexico. Arch Med Res 2004;35:76-81.
17. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002;287:356-9.
 18. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2005;109:42-46.
 19. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke and transient ischemic attack. Stroke 2005;36:1366-71.
 20. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? Sports Med 2004;34:371-418.
 21. Grupo de Estudio del Síndrome Metabólico. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. Rev Mex Cardiol 2002;13:4-30.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección

www.cmim.org



Actividad física en estudiantes universitarios: prevalencia, características y tendencia

Joaquín J. López Bárcena,* Marcela G. González de Cossio Ortiz,** María Cristina Rodríguez Gutiérrez***

RESUMEN

Antecedentes: la Organización Mundial de la Salud señala que la falta de actividad física está entre los primeros diez factores de riesgo relacionados con incapacidad y defunción. En México, la Encuesta Nacional de Salud 2000 muestra datos de incremento de obesidad en adolescentes. La actividad física, definida como el ejercicio dinámico de grandes grupos musculares durante al menos 20 minutos, tres veces por semana, influye en el bienestar físico y mental.

Objetivo: identificar las características de la actividad física en los estudiantes que ingresan a la Universidad Nacional Autónoma de México.

Participantes y métodos: el Examen Médico Automatizado, que es un instrumento de autorrespuesta que explora condicionantes de salud, como: biológicos, psicológicos, de estilos de vida y del entorno, se aplicó a alumnos de primer ingreso de las generaciones 2002, 2003 y 2004.

Resultados: se estudiaron 146,793 alumnos; 73,699 de bachillerato, 61,801 de licenciatura y 11,293 de cuarto año de licenciatura. Del total, 46% fueron hombres. Tienen actividad física efectiva: en bachillerato, 69.9% de los hombres y 44.9% de las mujeres; los que iniciaron licenciatura, 57.5% de los hombres y 35.2% de las mujeres, y los de cuarto año de licenciatura, 48% de los hombres y 33% de las mujeres. El ejercicio más común es caminar, trotar o correr; en el caso de las mujeres es bailar y ejercicios rítmicos aeróbicos.

Conclusiones: en comparación con otros países, la actividad física de nuestros estudiantes es menor, sobre todo en las mujeres. Es necesario desarrollar programas de actividad física para la formación integral universitaria, principalmente en las mujeres, y evitar la disminución conforme se avanza en los estudios; deben incluirse en los espacios curriculares y orientar el uso del tiempo libre hacia actividades físicas.

Palabras clave: actividad física, factores de riesgo, sedentarismo, salud del adolescente y adulto joven, prevención del síndrome metabólico, salud de estudiantes.

ABSTRACT

Background: The World Health Organization has indicated that lack of physical activity is among the first ten risk factors related to disability and mortality. In Mexico, the national health inquiry for the year 2000 indicates an increase in teenage obesity. Physical activity, defined as the dynamic exercise of great muscle groups for a minimum of 20 minutes, 3 times a week, has an impact on organic and mental well being.

Objective: To identify characteristics of physical activity in students who enroll at the National Autonomous University of Mexico (UNAM).

Participants and methods: The Automated Medical Exam, a self applied instrument that explores health determinants (biological, psychological, environmental, and related to life style), was applied to students enrolled in the classes of 2002, 2003, and 2004.

Results: The study included 146,793 students: 73,699 preparatory school students, 61,801 students in the first year of bachelor's degree studies, and 11,293 students in the fourth year of bachelor's degree studies; 46% were males. The percentage of students (males and females, respectively) who report effective physical activity are: 69.9% and 44.9% in high school; 57.5% and 35.2% in the first year of bachelor's degree studies; 48% and 33% in the fourth year of bachelor's degree studies. The most common type of exercise is walking, jogging, or running. For women, the most common kinds of exercise are dancing and rhythmic aerobics.

Conclusions: When compared to other countries, the physical activity of our students is lower, especially among women. It is necessary to develop physical activity programs for an integral university education, mainly in women, avoiding the lowering of physical activity as they move higher in the educational level. Exercise must be included in curricular scenarios, and use of leisure time must be oriented towards physical activity.

Key words: physical activity, risk factors, sedentarism, adolescent health, young adult health, metabolic syndrome prevention, student health.

En América Latina, 70% de las muertes prematuras en adultos son consecuencia de problemas de salud que son prevenibles. La mayor parte de los padecimientos crónicos se debe a estilos de vida no saludables adquiridos en la adolescencia.¹

La formación del individuo en el cuidado de su salud, para lograr y mantener el bienestar físico y mental, trasciende a lo social. La alimentación desequilibrada y la falta de actividad física contribuyen a la aparición de trastornos como el síndrome metabólico, el cual es común en gran cantidad de personas con obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial.² Este padecimiento genera altos costos en atención por consultas, medicamentos e incapacidades que afectan la productividad.

En un estudio de la OMS,³ los datos preliminares indican que la inactividad física o el sedentarismo se encuentran entre los diez primeros factores de riesgo relacionados con enfermedades y defunción. Más de dos millones de muertes anuales se atribuyen a la inactividad física, y entre 60 y 85% de los adultos de todo el mundo no realizan suficiente actividad física.

Los niños tienen mayor actividad física que los adultos, pero en la adolescencia se reduce notablemente.^{4,6}

En Estados Unidos es más frecuente la diabetes tipo 2 y la obesidad relacionadas con aumento del sedentarismo en niños y adolescentes, y en mujeres que dedican su tiempo libre a actividades con gasto energético inferior a las tareas cotidianas. Por ello, la oficina responsable de la prevención en la salud consideró a las mujeres adolescentes un grupo prioritario

para promover la actividad física. En otros países se señaló la necesidad de que los jóvenes realicen, por lo menos tres veces por semana, de 30 a 60 minutos de actividad física.⁷

En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2000⁸ indican que la obesidad y el sobrepeso son los principales problemas de salud en los adolescentes. En el grupo de 15 años, 11% de los hombres y 12.8% de las mujeres padecen obesidad, y aumenta a 17.4% a los 19 años en ambos sexos. La prevalencia de sobrepeso es del 13.1% en hombres y 28% en mujeres de 15 años de edad, y del 29.5% de hombres y 33.1% de mujeres a los 19 años de edad.

A partir del planteamiento de John Locke, la relación entre salud mental y física se reitera en la bibliografía médica. Quedó demostrado que la actividad física está relacionada con: disminución de la ansiedad y depresión, aumento de la autoestima, mejoría académica,⁹ disminución del uso de alcohol, tabaco y marihuana, y la percepción de una vida más satisfactoria.¹⁰ La actividad física es decisiva en estos comportamientos, que son determinantes para la calidad de vida.

La actividad física se define como el conjunto de tareas motoras propias de una persona, que se realizan como parte de su actividad doméstica, laboral, escolar, recreativa y profesional.

La actividad física regular se define como el ejercicio dinámico que hace intervenir a grandes grupos musculares durante al menos 20 minutos, tres veces por semana, con intensidad del 60% del consumo máximo de oxígeno. Ésta es una de las formas más sencillas de mejorar la salud y mantenerse sano. Tiene la facultad de prevenir y controlar ciertas enfermedades, como: padecimientos cardiovasculares, diabetes, obesidad y osteoporosis. La actividad física aumenta la energía y ayuda a reducir el estrés, las concentraciones altas de colesterol y la tensión arterial. También, disminuye el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, especialmente el de colon.¹¹

La actividad física, a través de los juegos, el deporte y otros ejercicios organizados, se considera un factor de protección.¹² Ofrece a los jóvenes la posibilidad de expresarse, de adquirir confianza en sí mismos y de tener sentimientos de éxito. También, favorece las relaciones y la integración social por medio del deporte

* Secretario general de la Facultad de Medicina.

** Subdirectora de Investigación y Desarrollo Humano de la Dirección General de Servicios Médicos.

*** Directora de Medicina del Deporte. Dirección General de Actividades Deportivas y Recreativas. Universidad Nacional Autónoma de México

Correspondencia: Dr. Joaquín J. López Bárcena. Secretaría General de la Facultad de Medicina, Edificio B, primer piso, Ciudad Universitaria. Avenida Universidad 3000, colonia Copilco, CP 04510. E-mail: joalob@servidor.unam.mx, marceg@servidor.unam.mx, mrodrigu@servidor.unam.mx. Tel. 5623-2403, 5616-1104, fax: 5623-2155.

Recibido: octubre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

en equipo que, si se orienta adecuadamente a través de la competencia, genera vínculos sociales. El individuo establece metas personales y los entrenadores de los jóvenes pueden fomentar la adopción de comportamientos saludables para prevenir el consumo de tabaco, alcohol, drogas y la solución de conflictos por medios violentos.

La actividad física competitiva compromete al individuo ante su grupo, por lo tanto, la persona se siente responsable de mantener su rendimiento y de cuidar su salud con mejor alimentación y descanso adecuado, lo que repercute en un talante más amigable y tolerante. También, se observó que los niños y adolescentes físicamente activos suelen obtener mejores resultados académicos.¹³

En la Universidad Nacional Autónoma de México, la Dirección General de Actividades Deportivas y Recreativas tiene como propósito formar integralmente a los estudiantes universitarios mediante la promoción de la cultura física. En esta Dirección se fomenta la práctica de la actividad física, competitiva y de recreación, para estudiantes y la comunidad universitaria. También, fomenta las ventajas de la actividad física y emite recomendaciones para realizarla de forma segura.

En la UNAM se practican 44 disciplinas deportivas en las diferentes instalaciones de Ciudad Universitaria y en las escuelas periféricas. Además de fomentar la actividad física en toda la comunidad universitaria, con programas de acondicionamiento físico general, la UNAM cuenta con diferentes instalaciones deportivas para la práctica individual, como: natación, gimnasia y atletismo, y colectiva, como: fútbol, voleibol, baloncesto, tenis y frontón. También promueve la actividad física en deportes organizados y programas lúdicos.

En el 2002 se atendieron 162,658 usuarios y en el 2003, 198,028. Se calcula que aproximadamente 25% de los usuarios son estudiantes que utilizan regularmente las instalaciones deportivas.

La Dirección General de Servicios Médicos de la UNAM realiza, desde el 2002, el Examen Médico Automatizado, el cual es un instrumento estructurado, validado y sistematizado que evalúa integralmente el estado de vulnerabilidad de la salud,¹⁴ como: balance de daños, factores de riesgo y de protección. La

evaluación de los estudiantes universitarios (en su mayoría adolescentes o adultos jóvenes) es individual y colectiva.

El Examen Médico Automatizado se enfoca a las siguientes áreas de intervención prioritaria: trastornos nutricionales (obesidad y desnutrición grave), trastornos de la conducta alimentaria (anorexia y bulimia), riesgo de síndrome metabólico (por hipertensión arterial o diabetes), consumo de sustancias adictivas (lícitas e ilícitas), sexualidad y reproducción (infección de transmisión sexual y embarazo no planeado), antecedentes de lesiones relevantes (por accidentes y violencia), trastornos psicoafectivos (depresión y suicidio), entorno (escolar, familiar y comunitario), enfermedades subagudas y crónicas vigentes y padecimientos previos.

OBJETIVO

Identificar las características de la actividad física de los estudiantes que ingresan y egresan de la UNAM, y analizar los cambios de la transición del bachillerato a la licenciatura. También, las diferencias por sexo y las posibles implicaciones del uso del tiempo libre en relación con la actividad física.

PARTICIPANTES Y MÉTODO

Se utilizó el Examen Médico Automatizado con las baterías estructuradas para identificar daños previos, factores de riesgo y de protección que exploran los condicionantes de salud biológicos, psicológicos, de estilos de vida y del entorno que más intervienen en la vida de los adolescentes y adultos jóvenes. Para este estudio se utilizaron solamente las baterías de actividad física y sedentarismo.

Las pruebas no incluyeron los condicionantes epidemiológicos, biológicos, de salud, psicológicos, del entorno y de estilos de vida. En estos últimos se exploran los aspectos relativos a alimentación, tiempo libre y actividad física.

El Examen Médico Automatizado se aplicó a tres generaciones de primer ingreso (2002, 2003 y 2004) al bachillerato y licenciatura, y a dos generaciones de alumnos que cursaban el cuarto año de la licenciatura (egreso) en los años 2002 y 2003. Se realizó un control

de calidad consistente y se eliminaron los exámenes que los alumnos no llenaron adecuadamente.

Se estableció como variable discriminadora para los alumnos con actividad física efectiva la práctica de deporte o ejercicio cuando menos 20 minutos, tres días a la semana y que les provocara sudor intenso. En este subgrupo se identificó el tipo de actividad física y a quienes contestaron negativamente se les preguntaron las causas de su falta de actividad. También se distinguió la forma en que pasan el tiempo libre y a los alumnos de la generación 2002 se les preguntó cuánto tiempo pasaban ante la computadora o los videojuegos.

Las cédulas se procesaron primero por medio del lector óptico y después con programas de cómputo para bases de datos (Clipper y Fox) para las generaciones 2002, 2003 y 2004. Se utilizó el sistema informático diseñado para el Examen Médico Automatizado (SIREMA) cuya plataforma es Visual Fox.

Se realizó el análisis de confiabilidad del instrumento en las baterías de estudio y el análisis de variancia para identificar diferencias en los grupos de estudio respecto al año y género, y a la generación y edad. Se compararon entre sí las generaciones de alumnos de ingreso y egreso. Los promedios se obtuvieron al conjuntar generaciones y niveles de estudio.

Se utilizaron porcentajes y razones para calcular la cobertura, los grupos de estudio y los subgrupos. Se usó la prueba de la ji al cuadrado para analizar las diferencias en la prevalencia de los comportamientos en cada uno de los niveles escolares con sus similares de cada año con SPSS v.11.

RESULTADOS

Los resultados de los exámenes de 146,793 alumnos en los años 2002, 2003 y 2004, que conformaron los grupos de estudio de ingreso y egreso, indican que la prevalencia de obesidad es del 10% para toda la población universitaria (UNAM), del 5.5% para los que ingresan a la secundaria, del 8.5% para los que ingresan al bachillerato, del 10.5% para los que ingresan a licenciatura y del 13.5% para los que cursan el cuarto año de licenciatura. Al igual que la obesidad, el sobrepeso y la tendencia a consumir alimentos altos en grasa, sales y carbohidratos se incrementan conforme aumenta la edad de los alumnos.

El instrumento mostró confiabilidad interna con alfa de Cronbach de .80 a .85 en las variables correspondientes a actividad física y tiempo libre, y de .70 a .75 para las de sedentarismo.

Población y grupos de estudio

La proporción de alumnos que realizaron el examen para los años 2002, 2003 y 2004 fue del 76.4, 78.4 y 84.3%, respectivamente, del total de alumnos inscritos. La proporción de mujeres en cada generación fue del 54.6, 52.7 y 53.9%, respectivamente, para ingreso 2002, 2003 y 2004, y del 58 y 61% para los grupos de cuarto año inscritos en 2002 y 2003. Los promedios de edad fueron de 15.5 años para ingreso a bachillerato, 18.7 para ingreso a licenciatura y de 23.9 para cuarto año de licenciatura (cuadro 1).

Cuadro 1. Examen Médico Automatizado de la UNAM. Población y grupos de estudio* por nivel académico y género

Generación (universo)	Grupos de estudio: total y % respecto al universo**	Grupos de estudio por año, nivel académico y género			
		Nivel	Total	Hom- bres	Muje- res
Ingreso					
Subtotal	135,500	Bachi- llera- to	73,699 54.4%	62,666 46.2%	72,834 53.8%
		Licen- ciatu- ra	61,801 45.6%		
Egreso					
Subtotal	11,293	4º año licen- ciatu- ra	11,293	4,496 40%	6,797 60%
Todos los grupos de estudio					
Total	146,793	Primer ingre- so	Egreso 7.7%	67,162 46%	79,631 54%
			92.3%		

* Grupo de estudio. Son los alumnos que presentaron el examen y lo llenaron adecuadamente en los identificadores personales y en las baterías exclusivas de género.

** Universo. Es el total de alumnos que realizaron el trámite de inscripción y se incluyeron en las bases de datos; osciló entre 68 y 70 mil alumnos de nuevo ingreso y entre 25 y 27 mil de cuarto año de licenciatura.

Fuente: Bases de datos de la Dirección General de Servicios Médicos (DGSM) UNAM. EMA 2002, 2003 y 2004.

En cuanto al género, reportan realizar ejercicio físico en las tres generaciones de estudio casi 70% de los hombres de ingreso a bachillerato, alrededor del 55% de los de ingreso a licenciatura y menos del 50% de los alumnos del cuarto año de licenciatura.

De las mujeres que ingresan a bachillerato, son activas poco más del 40% y de las que ingresan a licenciatura poco más del 35%. El 30% de las que están en cuarto año de la carrera realizan ejercicio efectivo.

Los hombres realizan más ejercicio que las mujeres, la diferencia es de entre 21 y 27% respecto a sus propios grupos de género. Los niveles escolares se relacionan con la edad. Los de menor edad tienen más actividad física que los otros dos grupos.

Los grupos de mayor nivel académico realizan menos ejercicio. El grupo activo de cuarto año de licenciatura es menor que el de ingreso a licenciatura en los hombres y en las mujeres (cuadro 2).

En general, el ejercicio efectivo lo realizan 53.3% de los alumnos cuando entran al bachillerato, 43% de los que llegan a licenciatura y 38% de los que alcanzan el cuarto año de la carrera.

Más mujeres reportaron no realizar deporte o ejercicio, las diferencias con los hombres son del 10%, salvo en cuarto año de licenciatura donde se incrementa a 20%.

Con respecto a los alumnos de ingreso al bachillerato, los de ingreso a licenciatura son 10% más inactivos. Los de cuarto año de licenciatura tienen 17% más inactividad con respecto a los que inician la licenciatura.

Causas de inactividad física

La principal causa para no realizar deporte o ejercicio es la falta de tiempo, principalmente entre las mujeres, con diferencia promedio del 10%. La falta de recursos

Cuadro 2. Examen Médico Automatizado de la UNAM. Alumnos que realizan actividad física efectiva. Prevalencia por año, nivel y género

Generación	Nivel académico	Realizan actividad	Hombres		Mujeres	
			Núm.	%*	Núm.	%*
2002	Ingreso bachillerato	11,592	6,773	68.3	4,819	41.5
	Ingreso licenciatura	7,001	4,052	57.5	2,949	33.8
2003	Ingreso bachillerato	11,903	6,641	69.6	5,262	42.3
	Ingreso licenciatura	9,859	5,734	54.2	4,125	34.9
2004	Ingreso bachillerato	15,689	8,845	65.9	6,844	44.9
	Ingreso licenciatura	10,294	5,726	54.0	4,568	35.2
Subtotal		66,338	37,771	57	28,567	43
2002	4° año licenciatura	1,544	865	48.8	689	28.1
2003	4° año licenciatura	2,708	1,287	47.2	1,421	32.7
Subtotal*		4,252	2,152	50	2,110	50
Total*		70,590	39,923	56.5	30,677	43.5

* Este porcentaje se estableció en relación con la respectiva población de hombres o mujeres.

Fuente: EMA, bases de datos 2002, 2003 y 2004. DGSM, UNAM.

Tipo de ejercicio

Los ejercicios que más realizan los alumnos de los tres niveles académicos son: correr, trotar y caminar, seguido de otros deportes o ejercicios. Las actividades que las mujeres prefieren, a diferencia de los hombres, son bailar y los aeróbicos (hasta cinco veces más). El levantamiento de pesas lo prefieren los hombres (de dos a tres veces más). El fútbol lo practican la quinta parte de los hombres que ingresan al bachillerato y la décima de los que están en cuarto año de licenciatura, y entre 4 y 13% de las mujeres. En todos los tipos de actividades se observa decremento conforme aumenta la edad de los alumnos.

es similar en ambos sexos y ligeramente mayor en las mujeres.

La mayoría de los alumnos dice tener dos o más horas de tiempo libre al día. Los hombres tienen más tiempo libre que las mujeres y esta situación aumenta en cada nivel académico.

La actividad más frecuente de los hombres durante su tiempo libre es escuchar música y, en segundo lugar, las actividades físicas. Una tercera parte prefiere ver televisión, entretenerse con videojuegos o descansar. Entre 16 y 20% utiliza más su tiempo libre con las computadoras y casi 10% toca instrumentos, pasean o leen. En último lugar eligen bailar.

La mayoría de las alumnas prefiere escuchar música, ver televisión y descansar. En cuarto lugar, con menos del 20%, prefieren realizar deporte o ejercicio, y en quinto lugar bailar. Entre 10 y 15% usan la computadora, van al cine o a los centros comerciales. En último lugar eligen tocar instrumentos musicales (cuadro 3).

El clima en la Ciudad de México permite el ejercicio al aire libre casi todo el año y los alumnos, por lo general, no tienen limitaciones físicas. Los factores que influyen en esta población para la actividad física regular y efectiva parecen estar más relacionados con los estilos de vida individuales que con las condiciones externas.

Cuadro 3. Examen Médico Automatizado de la UNAM. Tiempo libre: lo que más hacen

<i>Lo que más hacen</i>	<i>Ingreso bachillerato</i>		<i>Ingreso licenciatura</i>		<i>4º año licenciatura</i>	
	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>
Escuchar música	56.5	63.5	53.8	59.5	46	51
Deporte o ejercicio	43	19	34.4	16.4	29	15
Ver televisión o videojuegos	34.4	33	25.7	23.1	26	22
Descansar	30.2	30.6	32	36.2	34	42
Entretenerse con la computadora	16	12.6	18.6	11.5	20	11
Tocar instrumentos musicales	9.5	3.6	9.8	2.4	8.4	2
Ir al cine o pasear por centros comerciales	8.5	10.6	10.3	14	11	15
Leer libros	7.5	14.1	16	20	21	21
Bailar	5.4	17	5.5	16	6	12

Fuente: Examen Médico Automatizado 2002, 2003 y 2004. Bases de Datos y Reportes Ecológicos. DGSM, UNAM.

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra, en un número significativo de jóvenes universitarios, la frecuencia y tipo de actividad física en diversas edades, géneros y niveles de escolaridad.

Se utilizó el instrumento de autorrespuesta, el cual permite distinguir satisfactoriamente las variables mencionadas. La frecuencia y duración de la actividad física, aunque se valoró indirectamente, es similar a la observada en otros estudios con instrumentos también de autorrespuesta, a los cuales se les aplicó un proceso de evaluación contrastada para confirmar la validez y la confiabilidad de la prueba.^{15,16}

La población estudiada corresponde a alumnos de diferentes generaciones, por lo que el análisis de tendencia por edades y grupos no refleja una evolución longitudinal; sin embargo, permite sustentar la validez y confiabilidad de los resultados y, con ello, las inferencias en el análisis de tendencia. Para esto es necesario considerar el gran número de individuos en cada grupo etario, el lapso de tres años que transcurrió durante la obtención de los datos en las tres generaciones, la similitud en el entorno escolar y social, y la estandarización del instrumento.

La UNAM cuenta con suficientes espacios y recursos para actividades físicas gratuitas para los alumnos.

La actividad física repercute favorablemente en la salud de los individuos, en los aspectos fisiológicos y en el estado de ánimo. A su vez, esto mejora las relaciones interpersonales y el rendimiento en las actividades intelectuales.¹⁷ Estas ventajas son significativas para la población de jóvenes, ya que son un grupo etario de la comunidad que tiene gran potencial de desarrollo económico y social para el país.

En este estudio, la proporción de alumnos que realiza actividades físicas efectivas es baja, ya que en los más jóvenes es menor a 70% y en la licenciatura es menor a 50%. Estas cifras son aún más bajas en las mujeres. Destaca también la preferencia que tienen, en general, por actividades de tipo individual, como: correr, trotar o caminar en el caso de los hombres, y de bailar o de ejercicios aeróbicos en el caso de las mujeres. Se nota menor preferencia por las actividades colectivas organizadas en las que se requiere interacción con intereses de otros individuos, mayor disciplina, horarios más rígidos y mayor disponibilidad de tiempo. Esto refleja una correlación inversa con la edad, es decir, que la actividad física individual y la colectiva disminuyen progresivamente conforme el individuo avanza en los niveles educativos, lo cual se observa en las tres generaciones estudiadas, independientemente del género. El argumento más frecuente para explicar esta baja actividad física en los

estudiantes está relacionado con el factor tiempo. Sin embargo, al explorar la disponibilidad y utilización del tiempo libre se observa que en el bachillerato y en la licenciatura poco más del 50% dispone por lo menos de dos horas libres y el grupo de alumnos del bachillerato hasta de tres y cuatro horas, que utilizan más de la mitad en escuchar música, es decir, una actividad sedentaria. En otros estudios¹⁸ de poblaciones escolares similares se observó participación mayor del 70% de los hombres en actividades que requieren mayor esfuerzo físico y que son colectivas, pero concuerdan los datos al identificar menor actividad en las mujeres y disminución progresiva de la actividad física con la edad.

Si se toma en cuenta la definición de actividad física efectiva de este estudio, que los recursos para realizarla son asequibles para los alumnos de esta universidad y que hay disponibilidad de tiempo, puede plantearse que el problema es de tipo educativo y que es necesario fomentar más la cultura por la actividad física al destacar las ventajas. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos¹⁹ establecieron las recomendaciones para incrementar la actividad física en la población en general. El grupo de trabajo de servicios preventivos publicó metas para el año 2010, entre las que se identifica, para los adolescentes, incremento del 30% de la frecuencia actual para actividad física vigorosa tres veces por semana durante 20 minutos, y el incremento del 27 al 35% en actividad física moderada (30 minutos cinco a siete días de la semana).²⁰

CONCLUSIÓN

Debe fomentarse más la práctica de la actividad física para garantizar mejor calidad de vida, ya que nuestro sistema de salud se enfrentará con la dificultad que representa el incremento progresivo de los padecimientos crónicos y degenerativos, cuya prevención puede iniciarse desde la adolescencia.

Es necesario impulsar las campañas que recalquen la importancia de la actividad física, sustentadas en las ventajas en la salud física y mental. Esto con el propósito de incrementar la actividad física actual en nuestros jóvenes en 30% durante los próximos cinco años.

En el ámbito universitario consideramos necesario incluir asignaturas complementarias en los planes de estudio que propicien la actividad física (moderada e intensa), y destacar la importancia de la prevención primaria de enfermedades crónico-degenerativas, trastornos del estado de ánimo y adicciones.

Para lograr estas acciones colectivas y efectivas se requieren la conciencia y la suma de voluntades individuales e institucionales.

REFERENCIAS

1. OPS-OMS, Fundación Kellog. Programas de salud para adolescentes en América Latina, Grupo de estudio sobre adolecencia OMS/UNICEF/1996.
2. US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: A report of the Surgeon General. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1996.
3. World Health Organization. Health and health behavior among young people. Copenhagen: WHO Regional Publications, 2000.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for school and community programs to promote lifelong physical activity among young people. *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-36.
5. Caspersen C, Perira M, Curran K. Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross sectional age. *Med Sci Sports Exer* 2000;32:1601-9.
6. Kimm S, Glynn N. Decline in physical activity in black and white girls during adolescence. *N Engl J Med* 2002;347:709-15.
7. Cavi N, Biddle S, et al. Health enhancing physical activity for young people: Statement of the United Kingdom Expert Consensus Conference. *Pediatr Sci* 2001;13:12-25.
8. Encuesta Nacional de Salud (ENSA) México, Cuestionario para adolescentes 2000.
9. Field T, Diego M, Saunders CE. Exercise is positively related to adolescent's relationships and academics. *Adolescence* 2001;36(141):105-10.
10. Valois RF, Zullig KJ, Huebner ES, Drane JW. Physical activity behaviors and perceived life satisfaction among public high school adolescents. *J Sch Health* 2004;74(2):59-65.
11. Zieske A, Malcom G, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: The PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:213-7.
12. Maddaleno M, Munist C, Serrano V. La salud del adolescente y del joven. Washington: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 1995.
13. Stone E, Mc Kensie T, Welk GJ, Booth ML. Effects of physical activity interventions in youth: Review and synthesis. *Am J Prev Med* 1998;15:298-315.
14. Burak SD. Adolescent's integral health: a conceptual and epidemiological framework. Program for Adolescent's Integral Health. PWR Venezuela. Pan American Health Organization/ World Health Organization. September 1997.
15. Booth ML, Okely AD, Chey T, Bauman A. The reliability and validity of the physical activity questions in the WHO health behavior in schoolchildren (HSBC) survey: a population study. *Br J Sports Med* 2001;35:263-7.

16. Kohl HW, Fulton J, Caspersen C. Assessment of physical activity among children and adolescents: A review and synthesis. *Prev Med* 2000;31:54-76.
17. Sallis J, Patrick K. Physical Activity Guidelines for Adolescents: Consensus Statement. *Ped Ex Sci* 1994;6:302-16.
18. Holmen TL, Barret-Connor E, Clausen J, Holmen J, Bjermer L. Physical exercise, sports, and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents. *Eur Respir J* 2002;19:8-15.
19. Increasing Physical Activity. A report on Recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2001;50:RR18.
20. Behavioral Counseling in Primary Care to Promote Physical Activity. Recommendations and Rationale. US Preventive Services Task Force, Guidelines from Guide to Clinical Preventive Services. *Ann Intern Med* 2002;137(3):205-7.

Colegio de Medicina Interna de México

Sesiones mensuales

26 de julio
30 de agosto
27 de septiembre
25 de octubre

Auditorio Bernardo Sepúlveda del Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Disfunción ventricular en pacientes con cirrosis hepática

Aldo Torre Delgadillo,* Lilia Castillo Martínez,***** Arturo Orea Tejeda,***** Verónica Rebollar González,**
Marco Olivera Martínez,* Víctor Jiménez Díaz,** David Hernandez Ramírez,* Thierry Hernandez Gilsoul,**
David Kershenobich Stalnikowitz*

RESUMEN

Antecedentes: las anomalías cardiopulmonares son frecuentes en los pacientes con estadios avanzados de enfermedad hepática y pulmonar. Varios estudios han demostrado algún grado de hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y respuesta sistólica anormal al estrés, sin relación alguna con el origen de la enfermedad hepática.

Objetivo: conocer las características ecocardiográficas de los pacientes con cirrosis hepática y su relación con el origen, la clasificación de Child-Pugh y la frecuencia del síndrome hepatopulmonar.

Pacientes y método: se incluyeron 120 pacientes con cirrosis hepática y se les clasificó en cuatro grupos de 30 pacientes cada uno: cirrosis hepática alcohol-nutricional, cirrosis biliar primaria, cirrosis autoinmunitaria y cirrosis postnecrótica. Se dividieron de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. A todos se les realizó un ecocardiograma.

Resultados: el aumento del diámetro sistólico final en la distancia de la onda E de la válvula del tabique mitral-interventricular y la mayor apertura de la válvula mitral se correlacionaron con los peores estadios de la clasificación de Child-Pugh. En los casos con cirrosis hepática alcohol-nutricional se encontraron las mayores dimensiones sistólicas finales del ventrículo izquierdo, el mayor diámetro del ventrículo derecho y su relación con el izquierdo. Veinte pacientes (16%) manifestaron síndrome hepatopulmonar.

Conclusión: el crecimiento de las cavidades derechas del corazón en la cirrosis se debe, quizá, al aumento de la precarga. La fracción de expulsión en reposo está conservada; sin embargo, el aumento del diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo puede disminuir la reserva contráctil.

Palabras clave: cirrosis hepática, síndrome hepatopulmonar, disfunción ventricular izquierda.

ABSTRACT

Background: Cardiopulmonary abnormalities are frequent in patients with advanced stages of liver and lung diseases. Several studies have shown some degree of increased ventricular wall thickness, diastolic dysfunction, and abnormal systolic response to stress, without any relation to the etiology of the hepatic disease.

Objective: To know the echocardiographic profile of patients with hepatic cirrhosis and its relation with the etiology, the Child-Pugh classification and the hepatopulmonary syndrome frequency.

Patients and method: 120 patients with liver disease were consecutively included in four groups of 30 patients each one: alcoholic-nutritional hepatic cirrhosis, primary biliary cirrhosis, autoimmune cirrhosis, and post-necrotic cirrhosis. They were divided accordingly to the Child-Pugh classification. A contrast echocardiogram was obtained in all cases.

Results: An increase in the end systolic diameter "E" wave-interventricular septum distance of the left ventricle and the higher mitral valve opening correlated with the worst functional Child-Pugh classification. In alcoholic nutritional hepatic cirrhosis we found the biggest left ventricle end systolic dimensions, as well as right ventricle diastolic diameter and right/left ventricle rate. Hepatopulmonary syndrome was found in 20 patients (16.7%).

Conclusion: Right cardiac chamber enlarged in cirrhosis is probably the consequence of an increased preload. Left ventricle ejection fraction at rest is preserved, however, the increased left ventricle end systolic diameter could mean a reduction of the contractile reserve, as can be observed in our cases.

Key words: hepatic cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, left ventricular dysfunction.

* Departamento de Gastroenterología.

** Clínica de Insuficiencia Cardíaca.

*** Departamento de Cardiología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

E-mail: artorea@yahoo.com.mx, artorea@ameppic.org

Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las anomalías cardiopulmonares son frecuentes en los pacientes con estadios avanzados de enfermedad hepática y pulmonar. El síndrome circulatorio hiperdinámico en los pacientes cirróticos se asocia con varias alteraciones cardiovasculares estructurales y funcionales.¹⁻³

Varios estudios han demostrado ligero aumento del grosor de la pared ventricular, disfunción diastólica y respuesta sistólica anormal al estrés, independientemente del origen de la cirrosis.^{2,4,5} A partir de 1884 se describieron las alteraciones funcionales hepáticas y pulmonares en los pacientes cirróticos, como el caso de una mujer con cirrosis hepática y cianosis.⁶ Los pacientes cirróticos cursan con síndrome hepatopulmonar, que se distingue por hipoxemia y cortocircuitos intrapulmonares anatómicos.⁷⁻¹⁰

La asociación entre daño hepático grave y grado de hipoxemia es importante y frecuente en los pacientes en estadio C de Child-Pugh.^{9-11,12} Sin embargo, la asociación entre la gravedad de anomalías cardíacas y la clasificación de Child-Pugh, el origen de la cirrosis y la gravedad del síndrome hepatopulmonar no es clara.¹³⁻¹⁶

El propósito de este estudio fue conocer las características ecocardiográficas de los pacientes con cirrosis hepática y su relación con el origen, la clasificación de Child-Pugh y la frecuencia del síndrome hepatopulmonar.

PACIENTES Y MÉTODO

Población de estudio

Se incluyeron 120 pacientes con cirrosis hepática, quienes asistieron al Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se clasificaron en cuatro grupos de 30 pacientes cada uno: cirrosis hepática alcohol-nutricional (CHAN), cirrosis biliar primaria (CBP), cirrosis autoinmunitaria (CHAI) y cirrosis postnecrótica (CPN). Asimismo, se les dividió de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh.

Todos tenían historia clínica completa, muestras de sangre arterial para gasometría y al menos tres de las siguientes características para definir la existencia del síndrome hepatopulmonar: platipnea, ortodeoxia, os-

teoartropatía hipertrófica, numerosas teleangiectasias y hemoglobina > 10 g/L.

Se excluyeron los pacientes con índice de masa corporal ≥ 40 , enfermedad pulmonar o cardíaca y tabaquismo durante los 12 últimos meses.

Estudio ecocardiográfico

A todos los pacientes se les hizo un ecocardiograma de contraste, bidimensional, de ángulo amplio, con el sujeto en decúbito lateral izquierdo. Se utilizó un equipo HP Sonos 5000 Ultrasound Imaging System. Todos los estudios se grabaron en cinta de video de 3/4, en una videocasetera equipada con módulo de búsqueda retrógrada, cuadro por cuadro, con avance bidireccional para análisis y con una velocidad de la cinta de video de aproximadamente 60 cuadros por segundo. Se obtuvieron múltiples vistas y dos de ellas se seleccionaron para las mediciones: vista apical de dos y cuatro cámaras. El eje largo del ventrículo izquierdo se midió al final de la diástole como el eje mayor en cualquiera de las dos vistas apicales. El área diastólica final del ventrículo izquierdo se midió con el mayor de todos los ejes cortos del ventrículo izquierdo. Las mismas medidas se realizaron al final de la sístole para calcular el volumen sistólico final. El ventrículo izquierdo se midió considerando el promedio de todos los volúmenes finales diastólicos y sistólicos.

Para demostrar los cortocircuitos intrapulmonares se obtuvieron imágenes después de administrar una solución salina agitada como medio de contraste. Se consideró la existencia del síndrome hepatopulmonar cuando el medio de contraste apareció en el atrio izquierdo después de tres a seis ciclos cardíacos posteriores a la inyección endovenosa.

El cardiólogo que realizó el ecocardiograma desconocía el diagnóstico, características clínicas y tratamiento de los pacientes.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como promedio \pm desviación estándar. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student, para las muestras independientes. Para comparar más de dos grupos se utilizó el análisis de variancia de una vía (ANOVA) y para el análisis *post hoc* la prueba LSD. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$. El análisis

estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0 (SPSS for Windows, Chicago SPCC Inc).

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra las características demográficas por causa. En los pacientes de edad avanzada fue más frecuente la cirrosis postnecrótica.

Cuadro 1. Características demográficas

Variables	CBP	CHAN	CHAI	CPN	Total
Sexo (F/M)	29/1	1/29	22/8	24/6	76/44
Edad (años)	45.2	54.9	44.1	57.3 *	48.5

$p < 0.0001$.

En la cirrosis hepática alcoholo-nutricional la dimensión sistólica final del ventrículo izquierdo fue estadísticamente mayor, al igual que la dimensión diastólica del ventrículo derecho y la relación de ambos ventrículos (VD/VS). Los pacientes con cirrosis autoinmunitaria tuvieron el menor grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (cuadro 2).

Cuadro 2. Parámetros ecocardiográficos por causa

Parámetro	CBP	CHAN	CHAI	CPN
DDFVI (mm)	43.9 ± 54.9	45.5 ± 7.0	46.4 ± 6.0	43.9 ± 6.7
DSFVI (mm)	26.2 ± 3.2	29.3 ± 5.6*	28.1 ± 3.7	26.9 ± 7.0
Tabique interventricular (mm)	11.0 ± 2.1	11.2 ± 2.2	9.9 ± 2.0**	11.8 ± 3.5
Pared posterior (mm)	9.7 ± 1.3	10.2 ± 1.9	9.2 ± 1.6**	10.3 ± 1.4
Fracción de acortamiento (%)	39.7 ± 4.9	36.8 ± 7.8	37.7 ± 6.7	37.3 ± 8.4
Fracción de expulsión (%)	67.2 ± 4.9	62.8 ± 7.5	65.8 ± 6.4	62.0 ± 7.4
Apertura válvula aórtica (mm)	15.8 ± 2.5	19.2 ± 6.2	18.6 ± 2.6	15.7 ± 2.5
Relación atrio izquierdo/aorta	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.4
DDVR (mm)	19.0 ± 4.1	26.7 ± 6.5	26.0 ± 8.3	21.0 ± 5.4
Relación VD/VI	40.7 ± 13.2	45.5 ± 5.8	41.3 ± 4.9	44.6 ± 10.5
Apertura válvula mitral (mm)	20.0 ± 3.1	19.9 ± 3.6	21.0 ± 2.5	18.2 ± 4.9***
DE-IVS (mm)	5.5 ± 1.8	7.1 ± 2.7	5.5 ± 0.9	5.2 ± 1.8
Presión arteria pulmonar (mmHg)	35.8 ± 8.8	37.0 ± 9.2	34.2 ± 7.8	42.2 ± 9.3

DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; DDVR: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE-IVS: distancia onda E tabique interventricular.

*CHAN vs PBC y CPN, $p < 0.05$; **CHAI vs CHAN y CPN, $p < 0.05$; ***CPN vs CBP y CHAI.

No se encontró aumento de las dimensiones sistólicas y diastólicas del tabique interventricular o de la pared posterior-grosor del tabique interventricular cuando se hizo la comparación de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. La cirrosis biliar primaria tuvo la mayor fracción de acortamiento de la población, pero sin diferencias estadísticamente significativas en la fracción de expulsión (cuadro 2).

Se apreció clara tendencia en la distancia de la onda E al tabique interventricular (DE-SIV) y se observó que los mayores valores se correlacionaron con las peores clases funcionales de Child-Pugh. A pesar de dichos hallazgos, en esos subgrupos se encontró la mayor apertura de la válvula mitral. Las dimensiones del atrio izquierdo y la relación aurícula izquierda-aorta también se correlacionaron con la peor clasificación funcional de Child-Pugh. La presión de la arteria pulmonar mostró ligero aumento en todos los grupos, sin alcanzar significado estadístico; también hubo tendencia a ser mayor en los pacientes con peor clasificación de Child-Pugh (cuadro 3).

El síndrome hepatopulmonar se encontró en 20 de 120 pacientes (16.7%), quienes comparados con los que no lo tuvieron mostraron ventrículo izquierdo con mayores dimensiones diastólicas y mayor apertura de la válvula mitral. El resto de los parámetros ecocardiográficos fue similar en ambos grupos (cuadro 4).

De acuerdo con la gravedad de la cirrosis, la prevalencia del síndrome hepatopulmonar fue mayor

en los casos en estadio C de Child-Pugh (10/20, en especial en los pacientes con cirrosis autoinmunitaria, 5/10).

DISCUSIÓN

El síndrome circulatorio hiperdinámico en pacientes cirróticos se asocia con anomalías cardiopul-

Cuadro 3. Parámetros ecocardiográficos de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh

Parámetro	Child-Pugh		
	A	B	C
DDFVI (mm)	43.5 ± 5.6	45.4 ± 5.5	45.9 ± 7.3
DSFVI (mm)	25.8 ± 5.0*	28.7 ± 5.4	28.0 ± 5.1
Septum interventricular (mm)	11.7 ± 3.5	10.4 ± 2.2	10.8 ± 1.8
Pared posterior (mm)	10.0 ± 1.5	9.8 ± 1.7	9.8 ± 1.6
Fracción de acortamiento (%)	38.6 ± 6.7	36.9 ± 7.6	38.1 ± 7.0
Fracción de expulsión (%)	64.3 ± 6.3	64.5 ± 7.5	64.5 ± 6.9
Apertura válvula aórtica (mm)	16.7 ± 2.9	17.2 ± 4.0	18.1 ± 5.0
Relación atrio izquierdo/aorta	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4
DDVR (mm)	21.4 ± 6.0	24.0 ± 7.0	24.1 ± 7.7
Relación VD/VI	46.6 ± 9.0	44.6 ± 9.3	37.8 ± 7.3**
Apertura válvula mitral (mm)	19.1 ± 3.8	18.5 ± 3.2	21.8 ± 3.5**
DE-IVS (mm)	5.0 ± 1.3	5.6 ± 1.9	6.8 ± 2.3**
Presión arteria pulmonar (mmHg)	35.8 ± 9.2	36.7 ± 9.6	39.5 ± 8.5

DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; DDVR: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE-IVS: distancia onda E septum interventricular.

* A vs B y C, $p < 0.05$, **C vs A y B, $p < 0.0001$.

monares, sobre todo en quienes cursan con estadios avanzados de enfermedad hepática, que se expresa con aumento del gasto cardiaco y disminución de las resistencias periféricas.^{1,3} Varios estudios han demostrado ligero aumento del grosor de la pared ventricular, disfunción diastólica y respuesta anormal al estrés, independientemente del origen de la cirrosis.^{2,4,5}

Aunque la asociación de la enfermedad hepática crónica, la cianosis y la osteoartropatía hipertrófica se describió hace más de 100 años, no fue sino hasta hace poco que el síndrome hepatopulmonar generó interés. Del 5 al 29% de los pacientes con enfermedad hepática crónica manifiestan una variante prácticamente asintomática.

El síndrome hepatopulmonar sintomático ocurre en alrededor del 15% de los pacientes en estadio terminal de la enfermedad hepática.¹⁶⁻¹⁹

La heterogeneidad de los criterios diagnósticos de dicho síndrome se considera una explicación de esta amplia prevalencia.^{7,11,15} En la población de estudio se encontró síndrome hepatopulmonar en 16.7% de los casos con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática.

Cuadro 4. Parámetros ecocardiográficos con o sin síndrome hepatopulmonar (SHP)

Parámetro	Con SHP	Sin SHP	p
DDFVI (mm)	47.5 ± 5.4	44.4 ± 6.3	< 0.05
DSFVI (mm)	28.7 ± 5.5	27.3 ± 5.2	NS
Septum interventricular (mm)	10.5 ± 1.7	11.1 ± 2.7	NS
Pared posterior (mm)	9.8 ± 1.1	9.9 ± 1.7	NS
Fracción de acortamiento (%)	39.1 ± 6.5	37.6 ± 7.2	NS
Fracción de expulsión (%)	64.7 ± 7.4	64.4 ± 6.8	NS
Apertura válvula aórtica (mm)	18.4 ± 5.9	17.1 ± 3.5	NS
Relación atrio izquierdo/aorta	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3	NS
DDVR (mm)	24.5 ± 7.2	22.9 ± 7.0	NS
Relación VD/VI	41.5 ± 5.1	43.3 ± 10	NS
Apertura válvula mitral (mm)	22.4 ± 2.8	19.2 ± 3.7	< 0.0001
DE-IVS (mm)	6.5 ± 2.3	5.7 ± 1.9	NS
Presión arteria pulmonar (mmHg)	37.5 ± 8.3	37.6 ± 9.8	NS

DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; DDVR: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE-IVS: distancia onda E septum interventricular.

La mayoría de los pacientes se clasificó en estadio C de Child-Pugh y casi la mitad tuvo diagnóstico primario de cirrosis hepática alcohol-nutricional. En esta enfermedad varios factores pueden dañar de manera funcional y estructural el sistema cardiovascular y, a su vez, afectar la función sistólica, diastólica o ambas.^{10,12,20-28}

Algunos factores de crecimiento de origen hepático, como el factor de crecimiento hepático y el factor de crecimiento vascular endotelial, estimulan el crecimiento de pequeños vasos pulmonares.^{15,29} No obstante, el grado de cortocircuito intrapulmonar y la circulación hiperdinámica se han correlacionado pobremente con el grado de enfermedad hepática.^{15,30}

En los pacientes con cirrosis hepática la circulación hiperkinética se distingue por el aumento del gasto cardiaco y del trabajo del ventrículo izquierdo. Se han encontrado concentraciones elevadas de troponina I cardiaca en 32% de los pacientes con cirrosis hepática y se ha considerado expresión de daño cardiaco subclínico.³¹

A pesar de que el gasto cardiaco aumenta en condiciones basales, ante el esfuerzo físico o farmacológico, la respuesta contráctil del corazón es anormal. Por lo

tanto, la cirrosis, por sí misma, independientemente del efecto del alcohol, puede estar asociada con un tipo de insuficiencia cardiaca de alto gasto, es decir, con la cardiomiopatía cirrótica;³² es posible que un síndrome hepatopulmonar no diagnosticado se manifieste en estos casos. En la población de estudio los pacientes sin síndrome hepatopulmonar tuvieron una distancia E-septal anormal, a pesar de la mayor apertura de la válvula mitral. Esto como manifestación del aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo.

Durante el ejercicio y otras formas de estrés, los requerimientos titulares de oxígeno están aumentados. En los pacientes con cirrosis, durante el ejercicio, la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la presión de la arteria pulmonar aumentan. Sin embargo, el volumen latido no cambia o disminuye en algunos casos, lo que representa una respuesta anormal con elevación de las presiones de llenado.^{4,33}

Es posible que el óxido nítrico desempeñe un papel central en la regulación de la función miocárdica contráctil; se le ha implicado en diversos tipos de insuficiencia ventricular, incluida la cardiomiopatía isquémica.³³ Inhibe el sistema beta adrenérgico³⁴ y existe una sobreproducción del mismo en los casos de cirrosis,³⁵ con concentraciones significativamente aumentadas de sus productos metabólicos finales.³⁶ Dichas concentraciones pueden resultar por el predominio de la actividad de la óxido nítrico sintetasa constitutiva, generada por mayor estrés por fricción debido a la circulación hiperdinámica.³⁷ Más aún, la actividad de la óxido nítrico sintetasa inducible, estimulada por las citocinas circulantes (interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa), es un mecanismo adicional que aumenta las concentraciones de óxido nítrico.³⁸

Se ha propuesto que los cortocircuitos arteriovenosos inactivos preexistentes se abren en respuesta a un intenso estímulo vasodilatador.^{39,40}

Las concentraciones elevadas de catecolaminas pueden participar en la disfunción cardiaca de la cirrosis; independientemente del origen de ésta se han encontrado concentraciones séricas elevadas de las mismas.⁴¹ Esto puede ayudar a explicar por qué un peor estadio de Child-Pugh se correlaciona con: mayor dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo, mayor apertura de la válvula mitral y mayor diámetro diastólico del ventrículo derecho, quizá como un hallazgo temprano

de disfunción ventricular subclínica, antes de que la función sistólica se deteriore, con aumento de las concentraciones del propéptido natriurético B (pro-BNP) y del péptido natriurético B (BNP). Esto en estrecha correlación con la clasificación de Child-Pugh y las concentraciones de albúmina sérica.^{38,42}

Aunque la función sistólica ha sido bastante estudiada, no fue sino hasta hace poco que la función diastólica en cirrosis también despertó interés.^{4,43}

Las fístulas arteriovenosas sistémicas pueden ser la causa de la insuficiencia cardiaca de alto gasto, en especial en el síndrome hepatopulmonar, el gasto elevado en reposo, el diámetro diastólico, la velocidad de contracción parietal del ventrículo izquierdo y, quizá, en la hipertrofia miocárdica que puede manifestarse en pacientes con cirrosis hepática. Estos cambios por lo regular son reversibles después del trasplante hepático,^{4,29,44} aunque en casos avanzados pueden ser la causa, al menos de manera parcial, de una forma terminal de daño cardiaco denominado cardiomiopatía cirrótica, en particular en sitios donde el trasplante hepático no es accesible.

Limitaciones del estudio

No se realizó un estudio hemodinámico en reposo y ejercicio que permitiera establecer diferencias entre los grupos y entre los casos con y sin síndrome hepatopulmonar. Sin embargo, pudo observarse que el crecimiento del ventrículo izquierdo tuvo correlación con la gravedad de la cirrosis (clasificación de Child-Pugh) y con la manifestación del síndrome hepatopulmonar. A pesar de ello, las características ecocardiográficas de los grupos permitieron inferir el patrón hemodinámico de los pacientes con un procedimiento no invasor y con menor riesgo y costo.

REFERENCIAS

1. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:1-14.
2. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
3. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
4. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42(1):68-74.

5. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326-32.
6. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschagel formigen fingerendphalangen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884;34:1457.
7. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-9.
8. Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:991-1002.
9. Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG, Mastai R, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1085-92.
10. Mal H, Burgiere O, Durand F, Fartoukh M, et al. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;31:360-4.
11. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-9.
12. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
13. Vachier F, Moreau R, Hadengue A, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997;27:492-5.
14. Caruso G, Catalano D. Esophageal varices and hepato-pulmonary syndrome in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:262-3.
15. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
16. Rodríguez-Roisin R. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities (editorial). *Thorax* 1992;47:897-902.
17. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-8.
18. Torregrosa M, Genesca J, González A, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001;71:572-4.
19. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
20. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, et al. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1379-85.
21. Schenk P, Madl C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133(9):701-6.
22. Herve P, Lebrec D. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
23. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic). *J Clin Gastroenterol* 1998;27:232-5.
24. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, et al. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest* 1991;99:1027-9.
25. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-8.
26. Aller R, Moya JL, Moreira V, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999;44:1243-8.
27. Rolla G, Brussino L. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375-8.
28. Naschitz J, Slobodin G, Lewis R, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;140:111-20.
29. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42.
30. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.
31. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:600-8.
32. Ma A, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
33. Binah OS, Bomzon A, Blendis LM, Mordechowitz D, Better OS. Obstructive jaundice blunts myocardial contractile response to isoprenalina in the dog: a clue to susceptibility of jaundiced patients to shock? *Clin Sci* 1985;69:647-53.
34. Ballingand JL, Kelly RA, Marsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:347-51.
35. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1343-50.
36. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997;26:75-80.
37. Sogni P, Smith AP, Gadano A, Lebrec D, Higenbottam TW. Induction of nitric oxide synthase II does not account for excess vascular nitric oxide production in experimental cirrhosis. *J Hepatol* 1999;26:1120-7.
38. Jiménez W, Arroyo V. Origins of cardiac dysfunction in cirrhosis. *Gut* 2003;52:1392-4.
39. Del Gercio LRM, Commaraswamy RP, Fénix NR, et al. Pulmonary arteriovenous admixture and the hyperdynamic cardiovascular state in surgery for portal hypertension. *Surgery* 1964;56:57-74.
40. Johnson G, Dart CH, Peters RM, et al. Hemodynamic changes with cirrhosis of the liver: control of arteriovenous shunts during operation for esophageal varices. *Ann Surg* 1996;163:692-703.
41. Braillon A, Gaudin C, Poo JL, Moreau R, et al. Plasma catecholamine concentrations are a reliable index of sympathetic vascular tone in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;15:58-62.
42. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511-7.
43. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
44. Sherlock S. The liver in circulatory failure. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993;p:1431.

Alteraciones morfológicas de la lengua en pacientes con enfermedades sistémicas

Gabriela Frías Ancona,* Sagrario Hierro Orozco,** Ixchel Flores Aldape,*** Jimena Muciño Bermejo,*** Guillermo Bravo Mateos,*** Alejandro Díaz Arumire,*** Hilda Durán Álvarez,*** Emmanuel Hernández Vivanco,*** Brenda Márquez Ramírez,*** Mara Núñez Toscano,*** Wendy Picasso Cisneros,*** María de los Ángeles Torres González***

RESUMEN

Antecedentes: en la cavidad bucal se manifiesta, simultáneamente con otros padecimientos, gran número de enfermedades sistémicas, especialmente en la lengua. El estudio de este órgano puede ser de gran ayuda para el diagnóstico.

Objetivos: explorar cuidadosamente la lengua de pacientes con enfermedades sistémicas y describir los hallazgos con ayuda de un glosario establecido previamente. Esto permitirá conocer y definir si existen características específicas en la lengua de cada uno de los padecimientos sistémicos más frecuentes en México. En la segunda fase se compararán los datos con pacientes sanos y se definirá si existe relación directa entre la enfermedad y los cambios en la lengua.

Pacientes y método: estudio prospectivo, longitudinal, observacional, abierto y transversal en 162 pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, los cuales tenían algún padecimiento sistémico; no importó el sexo, la edad o el servicio que los trató. Se dividieron en 14 grandes grupos de acuerdo con los órganos afectados. Se definieron las siguientes variables: enfermedad sistémica, edad, sexo, grado de alcoholismo y tabaquismo, estado odontológico y morfología de los hallazgos en la lengua, los cuales se estandarizaron de acuerdo con el glosario.

Resultados: las enfermedades más frecuentes, concomitantes con alteraciones en la lengua, fueron las relacionadas con cardiopatías, diabetes mellitus, enfermedades gastrointestinales (incluidas las hepáticas) y el gran grupo de pacientes oncológicos y hematológicos.

Conclusiones: la exploración de la cavidad bucal es indispensable y deberá ser detallada y rutinaria.

Palabras clave: alteraciones de la lengua, enfermedades sistémicas.

ABSTRACT

Background: A lot of systemic diseases can affect oral cavity with tongue alterations.

Objectives: To explore the tongue of patients with systemic diseases and describe such findings using a glossary previously established in order to know if there are specific characteristics of each systemic illness and then to compare our findings to healthy patients and define if there are direct relations between disease and tongue changes.

Patient and methods: In a prospective, longitudinal, observational, open and transversal study 163 subjects were included. Through very specific examination we explored them with any kind of systemic disease. No matter age or sex, we took care of alcoholism, number of cigarettes, visits to dentistry and their systemic disease.

Results: Although it cannot be said that there is a direct relationship between the tongue alterations and their systemic diseases, at this moment, we found 53 patients (34%) with tongue manifestations so we do believe the tongue should be always studied as well as the oral cavity, and may be extremely helpful in difficult diagnoses.

Conclusions: The study of oral cavity is essential and it must be done in detail and routinely.

Key words: tongue alterations, systemic diseases.

* Médica adscrita al servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Profesora titular de la Cátedra de Dermatología de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

** Jefa del servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Estudiante del sexto semestre de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dra. Gabriela Frías A. Héroes de 47 número 86A, colonia San Mateo, CP 04120, México, DF.

E-mail: saganga@yahoo.com

Recibido: diciembre, 2004. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las enfermedades de la boca siempre son relegadas y llegan a pertenecer al "terreno de nadie". Los odontólogos son los encargados de la salud dental, el parodontista de las encías y el dermatólogo de las mucosas; sin embargo, la lengua se dejó a un lado.

Son muchos y diversos los padecimientos sistémicos con manifestaciones bucales y son de especial interés los que afectan a la lengua.

La lengua es un órgano necesario para hablar, gustar y masticar, entre otras funciones. En su mayor parte

está compuesta por músculo estriado con disposición compleja, el cual recibe inervación del XII par craneal o hipogloso, y provee motilidad al órgano. Su parte posterior está inervada por el IX par o glossofaríngeo.

En la mucosa lingual, especialmente en su cara superior o dorso, se encuentran pequeñas salientes llamadas papilas gustativas con diferentes formas: filamentosas, caliciformes y fungiformes en su cara lateral.

OBJETIVO

A partir de la hipótesis de que los padecimientos de la lengua pueden acompañar a las enfermedades cutáneas y a las manifestaciones extracutáneas, es importante observar a pacientes con diversos padecimientos sistémicos, hospitalizados y de consulta externa, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y transversal en 163 personas. Se incluyeron todos los pacientes, sin importar sexo, edad u ocupación, con alguna enfermedad sistémica, que estuvieran dispuestos a cooperar. Se excluyeron los pacientes incapaces de cooperar por sus condiciones generales o por no padecer enfermedades sistémicas. El criterio de eliminación fue la defunción.

Se exploró la cavidad bucal de cada paciente, se elaboró una hoja de recolección de datos y se llevó un registro fotográfico de cada uno de ellos.

Las variables fueron las siguientes: edad, sexo, alcoholismo y tabaquismo. Este último se dividió de la siguiente manera: más de 10 cigarros se consideró intenso, de 4 a 9 cigarros medio y de 1 a 3 cigarros leve.

La dieta se dividió en: blanda, para pacientes con diabetes, hiposódica, sin restricciones y sin irritantes.

El estado dental se registró como: con o sin caries, uso de prótesis, higiene cotidiana y visitas regulares al dentista.

Los padecimientos sistémicos se dividieron por aparatos y sistemas. Sólo en el grupo de enfermedades endocrinológicas se registraron por separado los pacientes diabéticos.

RESULTADOS

Para el estudio se tomaron en cuenta 163 pacientes, se excluyeron ocho por diversas causas, como: gravedad del padecimiento, incapacidad para obedecer indicaciones o negación a cooperar. El total de la población fue de 155 (100%), 83 fueron mujeres (53.5%).

El 52.2% del total, es decir 81 pacientes, perteneció al grupo de edad entre 40 y 50 años. La prevalencia de alcoholismo fue de 61 pacientes (39.6%): 45 sin secuelas graves y 16 con afectación sistémica grave.

De los pacientes, 82 eran no fumadores (52.9%), 35 (22.6%) tenían tabaquismo leve, 23 (14.8%) tabaquismo moderado y 15 (9.7%) tabaquismo intenso.

En cuanto a la dieta, 97 pacientes (65.2%) no tenían restricciones, 9.7% tenían una dieta sin irritantes, 9.7% dieta blanda y 8.5% dieta especial para diabético. El 7% no se registró en la hoja de recolección de datos.

El 78.7% de los pacientes no había tenido control odontológico en los últimos seis meses o más. El 23% utilizaba prótesis dentales por más de cinco años.

La distribución de las enfermedades por aparatos y sistemas se muestra en el cuadro 1 y los hallazgos de la lengua en los cuadros 2 y 3.

Cuadro 1. Padecimientos sistémicos de la población estudiada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

<i>Enfermedad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Cardiovascular	17	11
Diabetes mellitus	31	20
Hipofisaria	4	2.8
Tiroidea	8	5.2
Del hígado y las vías biliares	10	6.5
Gastrointestinal	15	9.7
Pancreática	6	3.9
Hematológica	5	3.2
Inmunológica	9	5.4
Neurológica	5	3.2
Oncológica	35	22.6
Pulmonar	6	3.9
Renal crónica	4	2.6
Total	155	100

DISCUSIÓN

El estudio de las mucosas requiere un algoritmo bien diseñado que incluya condiciones de la lengua, es decir, variables no patológicas. Es necesario diferenciarlas de los padecimientos relacionados con enfermedades sistémicas o estados alterados propios de la lengua. Es indispensable identificar la gestión

Cuadro 2. Principales sitios de afectación de la lengua

Padecimiento	Sitio de afectación de la lengua
Cardiovascular	Bordes y sublingual
Diabetes mellitus	Bordes
Endocrinopatías, no diabetes mellitus	Centro
Oncológicos	Centro
Hematológicos	Bordes
Oncológicos	Centro

de medicamentos, amalgamas, infecciones, tipo de alimentación, grado de tabaquismo, uso de antisépticos y estado general de la dentadura.^{1,2}

Es necesario observar los cambios en la pigmentación de la lengua, como lesiones blancas. Debe incluirse: candidiasis (figura 1), leucoplaquia oral vellosa (figura 2) y línea alba, la cual se extiende bilateralmente en la línea de oclusión dental y no debe confundirse con *Morsicatio buccarum*, que se debe al tic que obliga a morderse, de manera crónica e inconsciente, y desepitelizar la mucosa. Este padecimiento es frecuente en pacientes con diversos grados de ansiedad o enfermedades psiquiátricas.

Es necesario que a partir de las lesiones blancas de la región central de la lengua se excluya al nevo blanco esponjoso en pacientes jóvenes. En pacientes geriátricos debe descartarse un carcinoma epidermoide (figura 3).^{3,4}

Las máculas hiperpigmentadas pueden deberse, en orden de frecuencia, a: amalgamas, factores raciales (raza negra o de ascendencia negroide), enfermedad de



Figura 1. Candidiasis.

Cuadro 3. Resultados finales de las alteraciones morfológicas encontradas en 53 de 155 pacientes (35%)

Enfermedad	Núm.	%	Afección	
Cardiovascular	17	11	Eritroglosia	10
			Lesiones en caviar	7
Diabetes mellitus	31	20	Desviación	3
			Media romboidal	1
			Candidiasis	3
Hematológica	5	3.2	Aftas por neutropenia	3
			Várices sublinguales	3
Del hígado y las vías biliares	10	6.5	Macroglosia	1
Tiroidea	8	5.2	Saburra	7
Gastrointestinal	15	9.7		SA
Pancreática	6	3.9		SA
Hipofisiaria	3	1.9	Lengua roja	3
Inmunológica	9	5.8	Telangiectasias	3
			Desviación	1
Neurológica	5	3.2	Lisa	4
Oncológica	35		Negra	1
				SA
Pulmonar	6	3.9	Blanca	3
Renal crónica	4	2.6		3
Total	155	100		53

SA: sin alteraciones.

Addison, bacterias cromogénicas adheridas por múltiples tratamientos con antibióticos, bacterias cromógenas (figura 4) o simplemente a exceso de café y tabaco.⁵

Otro signo indirecto de diversas afectaciones es la lengua lisa, la cual se manifiesta en pacientes ancianos con cierto grado de caquexia, desnutrición y anemia, que se debe frecuentemente al mal estado de la dentadura o a la adoncia total.⁶

En los padecimientos sistémicos encontrados resaltan las enfermedades cardiovasculares. En este



Figura 2. Leucoplaquia oral vellosa en VIH.



Figura 3. Carcinoma epidermoide.



Figura 4. Lengua negra debida al tratamiento con antibióticos.

caso no existen cambios específicos en la lengua; sin embargo, en este estudio se encontró eritroglosia en 6.4% de los pacientes (10). En personas con insuficiencia cardiaca congestiva el color violáceo deberá ser motivo de alerta.

Existen otras alteraciones en la boca, como las calcificaciones periodontales, que implican riesgo de sufrir un accidente vascular cerebral 1.5 a 3 veces mayor. Estas calcificaciones se acompañan de gingivoestomatitis, que puede dar lugar a gingivorragia, en la cual la lengua a menudo está roja congestiva o con várices.^{7,8}

Los pacientes con cardiopatías sistémicas con tratamiento con beta bloqueadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener reacciones liquenoides en la boca y en los carrillos. Las

tortuosidades venosas sublinguales (lengua en caviar) pueden deberse a la edad, con mayor frecuencia a la insuficiencia cardiaca congestiva o a la insuficiencia hepática.⁹

En los padecimientos del aparato gastrointestinal los cambios en la mucosa bucal y en la lengua son múltiples. Las aftas o úlceras recurrentes, aunque tienen orígenes distintos, se relacionan frecuentemente con colitis ulcerativa o enfermedades inflamatorias del intestino. La hiperpigmentación en pacientes con afecciones gástricas puede deberse a bacterias y a la ingestión de antiácidos y otros medicamentos, como: amitriptilina, cefalosporina, cloranfenicol, griseofulvina, alfa metil dopa, estreptomina, sulfonamidas, clonazepam y otras. En casos de insuficiencia hepática concomitante con várices esofágicas o red venosa colateral pueden encontrarse las mismas dilataciones tortuosas y congestivas en la región sublingual.

En pacientes con enfermedades hematológicas sobresalen las alteraciones relacionadas con el estado carencial y de trombocitopenia, ya sea por anemia del paciente (palidez de mucosas, lengua lisa), neutropenia relacionada con úlceras de mucosas o infecciones por citomegalovirus (figuras 5 y 6), herpes simple o gingivorragias por deficiencias plaquetarias. Estas últimas pueden preceder al diagnóstico de leucemia.¹⁰

El tratamiento produce mucositis de muy difícil control. Por lo tanto, es muy probable que los pacientes tengan infecciones oportunistas por *Candida* u otros agentes.



Figura 5. Citomegalovirus en paciente con leucemia.



Figura 6. Úlceras por citomegalovirus en pacientes hematológicos.

Las reacciones de la enfermedad injerto contra huésped en estos pacientes, si bien se deben al trasplante de médula ósea, agrupan un vasto número de alteraciones de la boca y la lengua, como: erupciones liquenoides, lengua ardorosa o lisa (figura 7).

En el grupo de pacientes endocrinológicos destacan los que padecen diabetes mellitus, quienes, además de tener susceptibilidad inmunológica para las infecciones oportunistas, son sin duda los más afectados por *Candida albicans* en cualquiera de sus variedades: pseudomembranosa, eritematosa, queilitis angular e hiperplásica. En ellos se observa también cierto grado de desviación lingual que se debe a la degeneración de las fibras y de ácido hialurónico, tal como se manifiesta en las manos.¹¹⁻¹⁴



Figura 7. Enfermedad injerto contra huésped.

La acantosis nigricans en pacientes resistentes a la insulina puede tener manifestaciones de hiperpigmentación papilomatosa en la lengua, la cual precede al diagnóstico de diabetes.

De las enfermedades reumatológicas, el síndrome de Sjögren, con las mucosas secas o xerostomía, periodontitis o adoncia temprana, es el padecimiento *per se* que afecta las mucosas (figura 8).



Figura 8. Boca seca en el síndrome de Sjögren.

En el lupus eritematoso, que depende del estadio, fase o subtipo del que se trate, se encuentran hemorragias (con o sin vasculitis), úlceras de bordes radiales y centro hemático, e infecciones oportunistas o herpes simple en caso de exceso de exposición a la luz solar.¹⁵

Los pacientes con alguna deficiencia neurológica pueden tener desviación lingual, lengua blanca, tics o disquinesia de la lengua.

La lengua dolorosa se relaciona con: neuralgia del trigémino o del hipogloso, psoriasis, padecimientos psiquiátricos y dermatitis atópica.¹⁶

La disgeusia es también una alteración que, aunque es perceptible en la lengua, el daño puede ser central.

Con respecto a las enfermedades oncológicas, los pacientes pueden padecer múltiples afecciones, como: infección por herpes virus, citomegalovirus o *Candida albicans*, mucormicosis, cualquier tipo de anemia con lengua blanca y lisa, y mucositis por medicación o radioterapia. También, pueden ser el asiento de un carcinoma epidermoide relacionado o no con el virus del papiloma humano.¹⁷

CONCLUSIONES

Es importante explorar la boca y hacer hincapié en la lengua, pues si bien en este estudio no podemos concluir que haya lesiones patognomónicas de alguna enfermedad sistémica, es de gran utilidad para el diagnóstico integral del paciente y puede ayudar a encontrar una enfermedad subyacente, independientemente del motivo de la consulta.

También, es importante resaltar la morbilidad de estos pacientes, como: el síndrome de Machado-Joseph, que se distingue por ausencia de papilas sensoriales y disautonómicas, o el síndrome de la boca ardorosa o quemante, que es frecuente en mujeres en la menopausia y no tiene alteraciones orgánicas específicas.

Las alteraciones en la lengua son marcadores pronóstico de enfermedades desconocidas para el paciente, como: la diabetes mellitus, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o el de Sjögren.

Existen numerosos tratamientos, pero ninguno es específico. Los reportes en la bibliografía refieren la aplicación tópica de corticoesteroides y de citotóxicos, entre otros. En nuestro estudio la relación con la enfermedad de base hace importante curar el padecimiento sistémico y mejorar el estado general del paciente, a fin de disminuir las alteraciones de la lengua.

En la siguiente fase de este estudio se compararán estos hallazgos con los de pacientes sanos para obtener una guía de dichas relaciones.

GLOSARIO

Aftosis - Úlceras.

Anquiloglosia - Resulta de un acortamiento anómalo del frenillo.

Bucatum mordicatum - Demarcación dental.

Eritroglosia - Coloración roja intensa en la lengua.

Glositis - Inflamación dolorosa y eritematosa de toda la superficie de la lengua.

Glositis media romboidal - Área congestiva, en forma de diamante o rombo, de color rojo, anterior a las papilas circunvaladas y sin relación con ninguna enfermedad definida.

Glositis en fresa - Aspecto granuloso o hipertrofia papilar, como de fresa.

Lengua amarilla - Coloración amarillo o amarillo ocre en la superficie de la lengua provocada por fármacos o bacterias.

Lengua cerebriiforme - Surcos en el cuerpo de la lengua que simulan circunvoluciones cerebrales sin relación específica.

Lengua fisurada - Separación asintomática del cuerpo de la lengua, frecuentemente en la línea media.

Lengua saburral - Material blanquecino y caseoso en la superficie de la lengua.

Lengua en caviar - Varicosidades tortuosas y, generalmente, sublinguales.

Lengua escrotal - Surcos abigarrados del cuerpo de la lengua. Puede ser dolorosa.

Lengua geográfica - Descamación blanquecina, de forma caprichosa, que ocasionalmente se relaciona con psoriasis.

Lengua lisa - Ausencia o borramiento de las papilas en la superficie de la lengua, relacionada con anemia, bulimia y caquexia.

Leucoglosia - Coloración blanquecina de la lengua.

Macroglosia - Incremento en el tamaño de la lengua.

Mancha(s) - Lesión única o múltiple hipo o hipertrófica delimitada en la superficie o dorso de la lengua. Su origen es racial, por medicamentos, bacteriano, traumático, alérgico o neoplásico.

Microglosia - Lengua en punta.

Xerostomía - Sensación subjetiva de sequedad en la boca que incluye a la lengua (síndrome de Sjögren y diabetes mellitus).

REFERENCIAS

1. Parks E, Lancaster H. Oral manifestations of systemic disease. *Dermatol Clin* 2003;21:1-10.
2. Slavkin HC, Baum BJ. Relationship of dental and oral pathology to systemic illness. *JAMA* 2000;284:1215-7.
3. Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet* 1996;348:729-33.
4. Mork J, Lie K, Glattre E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344-15:1125-31.
5. Schuster GS. Oral flora and pathogenic organisms. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(4):757-74.
6. Uchiyama T, Fukutake T, Arai K, et al. Machado-Joseph disease associated with an absence of fungiform papillae on the tongue. *Neurology* 2001;56:4-7.
7. Carter LC, Haller AD, Calamel AD, et al. Use of panoramic radiography to detect patients at risk of stroke among an ambu-

- latory dental population. *J Am Dent Assoc* 1997;128:977-84
8. Beck JD, García R, Heiss G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
 9. Leston JM, Santos AA, Varela-Centelles PI, et al. Oral mucosa variations from normalcy part II. *Cutis* 2002;69(3):215-7.
 10. Mulliken R, Casner M. Oral manifestations of systemic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18:3-10.
 11. Ponte E, Tabaj D, Maglione M, Melato M. Diabetes mellitus and oral disease. *Acta Diabetol* 2001;38(2):57-62.
 12. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, et al. Insulin-dependant diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of non Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:563-9.
 13. Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, et al. Benign Migratory Glossitis or Geographic Tongue: an Enigmatic Oral Lesion. *Am J Med* 2002;113(9):751-5.
 14. Giest RY, Gordon S. Oral pathology quiz #2. Median rhomboid glossitis. *J Mich Dent Assoc* 2001;83(9):26-28.
 15. Callen JP. Oral manifestations of collagen vascular diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:323-7.
 16. Dubois-Gosnet CH. The oral mucosa and delayed hypersensitivity *Allerg Immunol*. 2002;34(1):19-21.
 17. Xie X, Clausen O, Boysen M. Prognostic significance of p21WAF1/CIP1 expression in tongue squamous cell carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:897-902.



Feocromocitoma. Experiencia de 15 años en una institución mexicana

Juan Gabriel Posadas Calleja,* Alejandra Ugarte Torres,** Guillermo Domínguez Cherit***

RESUMEN

Introducción: el feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas derivado del tejido cromafín. Es una de las causas de hipertensión secundaria y se calcula que representa menos del 0.2% de los enfermos con hipertensión.

Objetivo: describir las características de un grupo de enfermos con feocromocitoma.

Material y método: se revisaron los expedientes de enfermos con feocromocitoma admitidos de 1987 al 2002 en una institución mexicana. Se obtuvieron datos de: manifestación clínica, localización, tipo de tratamiento quirúrgico y complicaciones.

Resultados: se incluyeron 23 pacientes, de los cuales 73.9% fueron mujeres. La edad promedio del grupo fue de 38.3 ± 15.4 años. Hubo 20 (86.9%) casos esporádicos, 2 (8.7%) se asociaron con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple II y 1 (4.3%) se asoció con la enfermedad de Von Hippel-Lindau. A 22 pacientes se les realizó tomografía axial computada de abdomen. Se realizaron cuatro estudios de resonancia magnética nuclear, cuatro con metayodobencilguanidina y tres ultrasonidos. A 14 (60.9%) pacientes se les hizo cirugía abierta, con abordaje abdominal, y a 9 (39.1%) con cirugía laparoscópica.

Conclusiones: los enfermos con hipertensión de menos de un año de evolución tienen 5.6 veces más posibilidades de curarse después de la cirugía que quienes cursan con síntomas de más de un año de evolución (RM 5.6, IC 95%: 1.4-21.7; $p = 0.003$).

Palabras clave: feocromocitoma, hipertensión secundaria, tumor adrenal.

ABSTRACT

Introduction: Pheochromocytoma is a catecholamine secreting tumor derived from chromaffin tissue. It is characterized by severe hypertension, arrhythmias and hyperglycemia, and represents less than 0.2% of hypertensive patients.

Objective: To describe the characteristics of a group of patients with pheochromocytoma.

Material and method: We reviewed all the records from patients with pheochromocytoma admitted from 1987 to 2002 in a Mexican institution. We obtained data from medical history, location, medical and surgical treatment and complications.

Results: 23 patients were included; 73.9% were women. Mean age was 38.3 ± 15.4 years old. There were 20 (86.9%) sporadic cases, 2 (8.7%) associated with multiple endocrine neoplasia II syndrome and 1 associated with (4.3%) Von Hippel-Lindau disease. Abdomen scan was made in 22 patients, with sensitivity and specificity of 95 and 100%, respectively. Four nuclear magnetic resonance, and four meta-iodo-benzilguanidine studies were made, with sensitivity and specificity of 100%. Likewise, ultrasonography was made in three patients, with sensitivity of 66%. Open surgery was made in 14 (60.9%) patients and laparoscopy in 9 (39.1%) of them.

Conclusion: People with one year or less of hypertension evolution have 5.6 times more possibilities of getting cured after surgery than people with symptoms of more than one year of evolution (OR 5.6, CI 95%: 1.4-21.7; $p = 0.003$).

Key words: pheochromocytoma, secondary hypertension, adrenal tumor.

El feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas, derivado del tejido cromafín, adrenal o extraadrenal. Se distingue por hipertensión grave, arritmias e hiperglucemia^{1,2} y se manifiesta en menos del 0.2% de los enfermos con hipertensión.³ Se sospecha en enfermos con hipertensión de reciente inicio, con avance rápido

hacia complicaciones asociadas o en enfermos con antecedente familiar de neoplasia endocrina múltiple II (NEM II), tumores neuroectodérmicos o feocromocitoma.^{4,5} En un tercio de los casos, el tumor se descubre de manera incidental al realizar una tomografía axial computada o una resonancia magnética nuclear de abdomen, debido a síntomas no relacionados, o, bien,

* Médico adscrito al servicio de terapia intensiva.

** Residente de infectología.

*** Jefe del servicio de terapia intensiva.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Sección XVI, CP 14000, México, DF.

E-mail: juangposadas@yahoo.com,

Tel.: (55) 5573-1200 ext. 5020.

Recibido: abril, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

Correspondencia: Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja. Departamento de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga número 15, colonia

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

durante la resección de la glándula suprarrenal por un tumor no identificado previo al episodio quirúrgico. En buena proporción de los enfermos el tumor se encuentra sólo durante la realización del estudio *post mortem*.^{6,7}

La tríada clínica clásica del feocromocitoma consiste en: cefalea episódica, diaforesis y taquicardia.^{1,2} Los síntomas se atribuyen al aumento de las concentraciones séricas de epinefrina y norepinefrina, aunque es posible que el aumento del tono simpático también contribuya.^{8,9,10}

Cerca del 10% de los tumores son extraadrenales.¹¹ La tomografía axial computada y la imagen por resonancia magnética nuclear detectan casi todos los tumores esporádicos. Alrededor del 10% son tumores múltiples. El tratamiento quirúrgico es el único definitivo.

Con la finalidad de describir las características de un grupo de enfermos con feocromocitoma se comunica la revisión de la serie de casos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en los últimos 15 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de enfermos con feocromocitoma admitidos de 1987 al 2002 en una institución mexicana. Se obtuvieron los datos demográficos relacionados con las condiciones basales de los enfermos, con el diagnóstico (incluidas las características clínicas), los estudios de imagen y de laboratorio, los datos del tratamiento médico, incluidos el tipo de medicamentos y el tiempo de uso de los mismos, además del tratamiento quirúrgico, la técnica y las complicaciones del mismo.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 10.0.1. Se utilizó estadística descriptiva para expresar los resultados como promedio \pm desviación estándar de las variables continuas con distribución normal, y se usó mediana, con máximo y mínimo, para las variables continuas con distribución no normal. Las variables nominales se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Para las variables de interés se realizó un análisis bivariado. Mediante tablas de contingencia se comparó la variable dependiente: curación de la hipertensión

después de la cirugía (dicotómica). Se calculó: razón de momios (RM), intervalo de confianza del 95% y prueba de hipótesis mediante la prueba de la ji al cuadrado a dos colas, con significado de 0.05.

RESULTADOS

Demográficos

Durante el periodo comprendido entre 1987 y el 2002 se incluyeron 23 pacientes: 17 (73.9%) mujeres. La edad promedio del grupo fue de 38.3 ± 15.4 años, mientras que la edad promedio de las mujeres fue de 39 ± 16.9 y la de los hombres de 36.2 ± 11.3 .

Hubo 20 (86.9%) casos esporádicos y 2 (8.7%) se asociaron con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II. En ambos casos, la hipertensión y el diagnóstico de feocromocitoma fueron los datos pivote en el diagnóstico del síndrome. En un enfermo (4.3%) el feocromocitoma se relacionó con enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Antecedentes familiares y personales

Al revisar la historia clínica logró documentarse el antecedente familiar de hipertensión en 7 (30.4%) de los 23 pacientes. Las enfermedades concomitantes se describen en la figura 1, la más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2 en 4 (17.4%) pacientes.

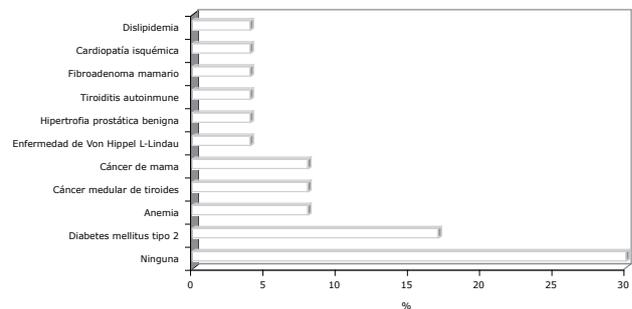


Figura 1. Enfermedades concomitantes.

Signos y síntomas al momento del diagnóstico

Los signos y síntomas al momento del diagnóstico se describen en la figura 2. Los datos más frecuentes fueron: cefalea 18 (78.3%), hipertensión 18 (78.3%), alteraciones visuales 15 (65.2%) y palpitaciones 16 (69.6%). El número de enfermos no hipertensos fue de 5 (21.7%).

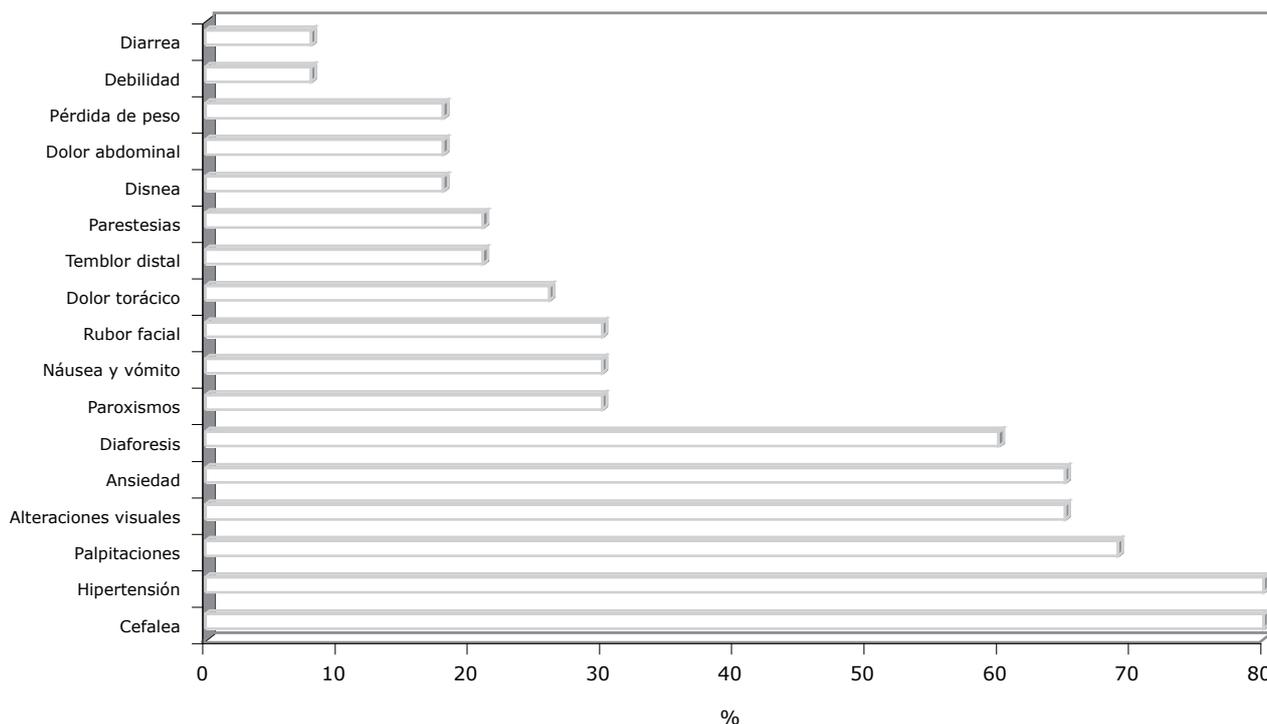


Figura 2. Signos y síntomas al momento del diagnóstico.

Los datos clínicos iniciales más frecuentes fueron: cefalea (21.7%), paroxismos (21.7%) e hipertensión (17.4%). El resto se describe en la figura 3. La tensión arterial media promedio al momento del ingreso fue de 120.7 ± 30.4 mmHg y la frecuencia cardiaca promedio fue de 92 ± 19 latidos por minuto.

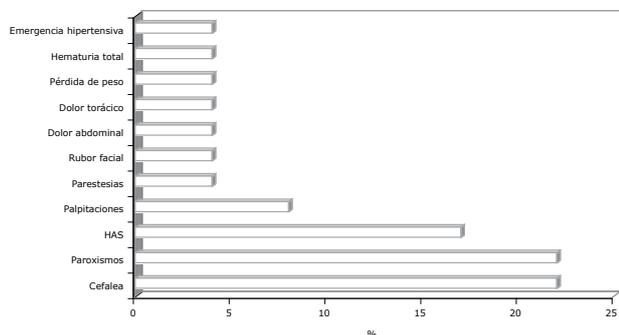


Figura 3. Datos clínicos iniciales.

Estudios diagnósticos de laboratorio y gabinete

A 22 pacientes se les realizó una tomografía axial computada de abdomen; se reportó un resultado falso negativo, con sensibilidad y especificidad del 95 y

100%, respectivamente. Se realizaron cuatro estudios de resonancia magnética nuclear y cuatro con metayodobencilguanidina, con sensibilidad y especificidad del 100%. Se hicieron tres ultrasonidos, con sensibilidad del 66%. Se consideró patrón de referencia al resultado de patología (cuadro 1).

Cuadro 1. Estudios de gabinete

Estudio	Núm. de estudios	Falsos negativos	Sensibilidad (%)
TAC	22	1	95
RMN	4	0	100
MIBG	4	0	100
USG	3	1	66

TAC: tomografía axial computada; RMN: resonancia magnética nuclear; MIBG: metayodobencilguanidina; USG: ultrasonido.

En 18 enfermos se determinaron las catecolaminas y sus derivados para el diagnóstico; en 17 de ellos el resultado fue positivo, con sensibilidad y especificidad del 94 y 100%, respectivamente. La sensibilidad de cada prueba se resume en el cuadro 2.

Cuadro 2. Determinación de catecolaminas y metabolitos

	Número muestras	Falsos negativos	Sensibili- dad (%)	Especifi- dad (%)
Epinefrina en sangre	5	4	20	100
Epinefrina urinaria	17	7	58	100
Metanefrina urinaria	2	0	100	100
Dopamina en sangre	5	4	20	100
Dopamina urinaria	15	13	13	100
Norepinefrina en sangre	5	1	80	100
Norepinefrina urinaria	16	5	68	100
Ácido vanilman- dólico urinario	7	3	57	100
Catecolaminas totales en en sangre	10	2	80	100
Catecolaminas totales en orina	9	6	60	100

Tratamiento médico

De los 23 pacientes, 18 (78.2%) recibieron tratamiento médico previo a la cirugía, 14 (60.9%) tuvieron tratamiento combinado con alfa y beta bloqueo, uno recibió únicamente alfa bloqueo y otro sólo beta bloqueo, otros 2 (8.7%) pacientes recibieron alfa y beta bloqueo más otro antihipertensivo. La mediana de los días de tratamiento médico fue de 21, con rango de 0 a 360. No se especificó la razón por la que no se indicó tratamiento a quienes no lo recibieron. No se observó asociación entre el tipo de tratamiento médico y las complicaciones durante el transoperatorio.

Tratamiento quirúrgico y complicaciones

A los 23 pacientes se les intervino quirúrgicamente; a 14 (60.9%) se les hizo cirugía abierta, con abordaje abdominal, y a 9 (39.1%) cirugía laparoscópica.

De los 23 pacientes, 9 (39.1%) tuvieron alguna complicación relacionada con la cirugía. Las diferentes complicaciones y su frecuencia se describen en el cuadro 3. No hubo diferencias significativas entre el tipo de cirugía y el número de complicaciones. Las más frecuentes fueron: crisis hipertensivas durante el transoperatorio en 3 (13%) pacientes e inestabilidad hemodinámica en otros 3 (13%).

Cuadro 3. Complicaciones de la cirugía

Complicación	Núm. de pacientes	%
Crisis hipertensiva	3	13
Inestabilidad hemodinámica	3	13
Sangrado	2	8.7
Taquicardia supraventricular estable	1	4.3

Localización y tamaño del tumor

La localización más frecuente fue en la glándula adrenal derecha en 9 (39.1%) sujetos; los tumores adrenales bilaterales fueron 3 (13%). El promedio del diámetro mayor del tumor fue de 5.81 ± 3.07 cm; no hubo diferencias significativas en el tamaño del tumor entre las diferentes localizaciones. La distribución se describe en el cuadro 4.

Cuadro 4. Localización tumoral

	Núm. de pacientes	%
Adrenal izquierdo	7	30.4
Adrenal derecho	9	39.1
Adrenal bilateral	3	13
Vejiga	2	8.7
Paraganglioma, otro lugar que no sea la vejiga	2	8.7

Análisis bivariado

Las variables independientes dicotómicas se compararon con la variable dependiente complicaciones (dicotómica) mediante tablas de contingencia. Se calculó: razón de momios (RM), intervalo de confianza del 95% y prueba de hipótesis mediante la prueba de la ji al cuadrado a dos colas, con significado de 0.05.

Con esta técnica se apreció que los enfermos con hipertensión de menos de un año de evolución tienen 5.6 veces más posibilidades de curarse después de la cirugía que quienes cursan con síntomas de más de un año de evolución (RM 5.6, IC 95%: 1.4-21.7, $p = 0.003$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio comparten muchas de las características demográficas observadas en lo reportado por la bibliografía. Aunque son pocos enfermos, existe la misma tendencia en la distribución de las frecuencias relativas en cuanto a las diferentes variables reportadas.

Llama la atención la diferencia en cuanto al sexo, ya que en la bibliografía se reporta una razón entre mujeres y hombres con discreta tendencia hacia las primeras; en esta serie fue de 2.8:1, es decir, mayor a la reportada.

La medición de catecolaminas y sus metabolitos es diagnóstica en 95% de los casos con síntomas; aunque todavía no existe un patrón de referencia para el diagnóstico. La mayoría de los enfermos con hallazgos clínicos claros de feocromocitoma tiene valores de laboratorio anormales; sin embargo, en algunos casos, la elevación es solamente leve o moderada y en esos pacientes existe el mayor número de controversias acerca del mejor abordaje diagnóstico. En general, los tumores grandes secretan mayor cantidad de metabolitos de catecolaminas porque éstas se metabolizan dentro del tumor antes de ser liberadas.² La excreción urinaria de metanefrina es la prueba más útil, ya que es la menos afectada por medicamentos o alimentos. En la actualidad es la prueba más sensible.⁶

En esta serie, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de gabinete fue cercana a la reportada por las grandes series (aproximadamente 95%). Las pruebas de laboratorio tienen distribución individual con pobre sensibilidad, pero en conjunto es del 95%. Algunos pacientes tenían valores normales de una buena proporción de las mediciones y, sin embargo, alguna de ellas resultaba positiva, sin existir una en particular que se repitiera. La prueba más sensible y específica es la determinación urinaria de metanefrinas, debido a la poca interferencia que tiene con fármacos o alimentos. En esta serie sólo a 2 (8%) enfermos se les realizó la prueba y en ambos casos resultó diagnóstica.

Una vez diagnosticado, a los pacientes con feocromocitoma debe preparárseles farmacológicamente antes de intervenirlos. No existe un esquema aprobado al 100%; sin embargo, se recomienda utilizar alfa y beta bloqueo por lo menos dos semanas antes de la operación. Está descrito el uso de un esquema que incluye un calcio antagonista, si hay necesidad de controlar la presión. En un estudio de 113 pacientes, en quienes se realizó resección del feocromocitoma, se observaron pocas complicaciones perioperatorias en quienes no contaban con bloqueo alfa-adrenérgico.¹¹ Dieciocho pacientes de este estudio recibieron preparación farmacológica para la operación; en el resto

no se administró, quizá, porque estaban expuestos a evaluación de incidentalomas (aunque no está referido en los expedientes), los cuales se manifiestan incluso hasta en 30% de los casos según algunas series. En esta serie se apreciaron en 21.7% de los casos; sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones y al uso previo de tratamiento médico.^{12,13,14}

La mayoría de los cirujanos prefiere el abordaje abdominal para asegurar la visualización adecuada de las glándulas adrenales; sin embargo, con las técnicas actuales de imagen se prefieren abordajes menos invasores, como la incisión en flanco y la laparoscopia. En los pacientes de este estudio la técnica quirúrgica predominante fue la cirugía abierta. Esto puede deberse a que la incorporación del método laparoscópico al hospital se realizó apenas en los últimos 10 años de la serie,¹⁵ lo que favorece a los abordajes anteriores. No se reportaron diferencias significativas en cuanto a la existencia de complicaciones entre una técnica y otra.

Poco se sabe de las complicaciones relacionadas con la resección del feocromocitoma. En una revisión se reportó un índice de mortalidad del 0 al 6.7% y de morbilidad del 3.3 al 36.1%. Los resultados principales de ese estudio reportaron que los enfermos con secreción aumentada de catecolaminas y los que tenían cirugías repetidas tienen alto riesgo de sufrir complicaciones.¹⁶

Lo relevante de los datos de esta serie fue la asociación entre el tiempo de evolución de la hipertensión y la curación de la misma después de la cirugía. Esto lleva a pensar que el diagnóstico temprano ofrece mejor pronóstico funcional para los enfermos, sobre todo en el primer año de los síntomas.

REFERENCIAS

1. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment in pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994;15:356.
2. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management. *Med Clin North Am* 1995;79:131.
3. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:46.
4. Neumann HPH, Reincke M, Sigmund D, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329:1531.

5. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of the von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337:1052.
6. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40:544.
7. Fogarty J, Engel C, Russo J, et al. Hypertension and pheochromocytoma testing: the association with anxiety disorders. *Arch Fam Med* 1994;3:55.
8. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480.
9. Baxter MA, Hunter P, Thompson GR, et al. Phaeochromocytoma as a cause of hypotension. *Clin Endocrinol* 1992;37:304.
10. Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH, et al. Rapid cyclic fluctuations of blood pressure associated with an adrenal pheochromocytoma. *Hypertension* 1984;6:281.
11. Kudva YC, Young WF, Thompson GB, et al. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist* 1999;9:77.
12. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755.
13. Pattarino F, Bouloux PM. The diagnosis of malignancy in phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1996;44:239.
14. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, et al. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997;29:1133.
15. Herrera M, Torres G, Gamino R, et al. Laparoscopic adrenalectomy in a Mexican institution. *Rev Invest Clin* 1998;50:399-404.
16. Ulchaker JC, Goldfard DA, Bravo EL. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999;161:764.

NOTA ACLARATORIA

Los nombres correctos de los autores del artículo **Aspirina. Pros y contras**, publicado en el número 5-2005 son:

Bernardo Kracer Scott y Nidia Alduncin Laguna

Alteraciones que todos conocemos pero que aún no entendemos

Fernando García Frade R,* Ana Paula Mas Martínez*

RESUMEN

En la práctica médica es común encontrar ciertas características en los pacientes o alteraciones de laboratorio que, por falta de conocimiento respecto a las mismas o por la incertidumbre que ocasiona no saber qué nombre ponerles o cuál va a ser la respuesta al tratamiento que en ese momento se decida, preferiríamos no encontrar. En este artículo se comentan algunas de esas características, algunas están en vía de respuesta, otras aún se desconocen y otras más tan sólo se recordarán.

Palabras clave: trastornos no bien conocidos.

ABSTRACT

In the medical practice it is common to find certain characteristics in patients or laboratory disorders which, due to the lack of knowledge about them or the uncertainty caused by unknowing how to name them or their response to treatment, we would prefer not to find. This paper comments some of these characteristics, some are being answered, other are still unknown and other just will be remembered.

Key words: not well known disorders.

En la práctica médica es común encontrar ciertas características en los pacientes o alteraciones de laboratorio que preferiríamos no encontrar debido, en ocasiones, a la falta de conocimiento respecto a las mismas y, en otras, por la incertidumbre que ocasiona no saber a ciencia cierta qué nombre ponerles o, peor aún, cuál va a ser la respuesta al tratamiento que en ese momento se decida.

Es frecuente que ante un paciente que desde la historia clínica comienza a platicar sus raras molestias, siempre todas ellas difíciles de ensamblar en un diagnóstico preciso, se piense que éste padece un trastorno psiquiátrico, pero ¿en realidad tendrán todos ellos una alteración psiquiátrica o somatización?

En este artículo se comentan algunas de esas características, unas de las cuales están en vía de respuesta, otras que aún se desconocen y otras más que tan sólo se recordarán.

Un ejemplo de estas alteraciones son los complejos electrolitos séricos, los dolores articulares, las enzimas

cardiacas, la amilasa, la fibromialgia, el síndrome de colon irritable, las cefaleas vasculares y tensionales, el síndrome de las piernas inquietas, entre otras.

ELECTRÓLITOS SÉRICOS

Si bien las causas, manifestaciones clínicas y tratamiento de los trastornos que implican a cada uno de los electrolitos séricos se encuentran muy bien establecidas y detalladas en la bibliografía, es frecuente que sólo se piense en ellos cuando el paciente cursa de manera específica con manifestaciones neuromusculares, por lo que es común que algunos pacientes hospitalizados con hiponatremia sean tratados de primera instancia con medicamentos del tipo del haloperidol, debido a un cuadro de irritabilidad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la hiponatremia, de acuerdo con un estudio publicado en esta misma revista, con 103 pacientes, fueron en orden de frecuencia: somnolencia, náusea, vómito y cefalea.¹

La actitud ante un paciente con hiponatremia debiera ser la misma que ante un paciente con anemia, no tratar ésta hasta no saber la causa de la misma, salvo raras excepciones en las que el paciente se encuentre con franco deterioro neurológico debido a hiponatremia de progresión rápida. La hiponatremia es un trastorno de causas complejas ocasionadas por alteraciones del agua, lo que origina, la mayor parte

* Médico adscrito al servicio de medicina interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Fernando García Frade R. Camino a Santa Teresa número 13, local 43. Centro comercial Pedregal del Lago, colonia Héroes de Padierna, Tlalpan, CP 14200, México, DF. Tel: 5652-4247. E-mail: doctorfrade@starmedia.com

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de las veces, un diagnóstico impreciso. Esto lleva a hacer un diagnóstico parcial de hiponatremia, con el consiguiente tratamiento empírico de la misma y que quizá sea eficaz pero no el más indicado.

Son bien sabidas las fórmulas para establecer la cantidad de sodio que debe proporcionarse al paciente en 24 horas, de acuerdo con su déficit. Sin embargo, aun calculándolas, el apego, vigilancia y supervisión continua del paciente y de las concentraciones séricas del ion son fundamentales, ya que en raras ocasiones el sodio aumenta más de lo previsto. ¿Será que el hecho de calcularlas brinda tranquilidad a los médicos de saber que, aunque con frecuencia éstas no proporcionan mayor ayuda, se está haciendo todo por el paciente?

Las alteraciones del potasio sérico tienen mejor tratamiento y comprensión que las del sodio, quizá porque las causas de la hipocalcemia y de la hipercalemia son más limitadas y de estudio menos complejo, a la vez que su tratamiento resulta más lógico. Si bien sus alteraciones pueden resultar en graves complicaciones cardiovasculares, no se manifiestan las temidas complicaciones neurológicas del sodio.

Otros electrolitos, como: calcio, fósforo y magnesio, son en la mayor parte de las ocasiones iones del dominio de los médicos de cuidados intensivos o de los que tratan con nutrición parenteral. Es común que estos electrolitos séricos sufran cambios que alteran al organismo, que es un complejo rompecabezas en el que todas sus piezas interactúan entre sí y en el que las alteraciones del metabolismo, como la cetoacidosis diabética, pueden modificarlos. De igual forma, el uso indiscriminado de algunos fármacos, como los diuréticos, pueden alterar sus concentraciones. Por lo anterior, es necesario tenerlos más en cuenta en la práctica diaria.

DOLORES ARTICULARES

Es común encontrar en la consulta a pacientes con cuadro de dolor articular, mismos que, con frecuencia, han visitado a otros médicos y quienes, por lo general, les han solicitado múltiples estudios de laboratorio, incluido el perfil reumatológico, que normalmente se encuentra en los parámetros normales. Sin poder ponerle un nombre a dichas molestias se cae en diagnósticos injustificados, como fiebre reumática, sin cumplir con los criterios de ésta; muchas veces

su diagnóstico sólo se basa en las antiestreptolisinas elevadas o en la manifestación de gota, sin sospechar que el paciente está iniciando con un cuadro poliarticular. Es decir, en varias ocasiones uno se olvida de la clínica y se cae en el abuso de estudios de laboratorio y gabinete, incluido el perfil inmunológico en pacientes que tan sólo tienen poliartalgias. En otras ocasiones, al no poder unir las fichas que traducen una enfermedad precisa se cae en diagnósticos un tanto carentes de fundamentos, como el síndrome de Reiter incompleto.

No todo dolor poliarticular obedece a una alteración inmunológica de importancia, como el lupus eritematoso sistémico, sino que existen trastornos no demostrables por laboratorio y gabinete fácilmente reconocibles al interrogatorio y la exploración física, como los dolores articulares en la menopausia o en el síndrome de fatiga crónica.

ENZIMAS CARDIACAS Y OTRAS

Al medir las enzimas cardiacas creatinfosfocinasa total (CK) y su fracción MB mediante inmunoinhibición, con frecuencia suele encontrarse que la CK total se encuentra en parámetros normales con su fracción MB elevada. Esta alteración de laboratorio originó la siguiente pregunta: ¿si la enzima CK-MB es una fracción de la CK total, cómo puede elevarse sin alterar la CK total? y más aún ¿qué traducción clínica brinda dicha alteración? Por este motivo se realizó un estudio de cuatro pacientes, con dicho parámetro de laboratorio y con posterior electroforesis de las enzimas cardiacas; ambas se encontraron en parámetros normales. Al revisar dos artículos europeos de reporte de casos se apreció que la falsa elevación de la fracción MB se debe a la existencia de una macrocreatininasa, que eleva de manera artificial la fracción MB al medirse por el sistema tradicional de inmunoinhibición. En la actualidad, se conocen dos tipos de macrocreatininasas, que son inmunoglobulinas pero que aún se desconoce su función y su traducción clínica.²

Al hablar de alteraciones que todos conocemos pero que aún no entendemos se hace referencia a los trastornos que pueden elevar la amilasa sérica, sin que ésta traduzca por sí misma enfermedad pancreática, pero que como médicos internistas dedicados al

estudio de un todo y de sus interacciones entre sí es necesario tener presente (cuadro 1).

Cuadro 1. Causas de la elevación de la amilasa sérica³

- Gastroenteritis infecciosa
- Enfermedad ácido-péptica
- Úlcera penetrada en páncreas
- Isquemia mesentérica
- Obstrucción intestinal
- Perforación intestinal
- Acidosis metabólica
- Colecistitis aguda
- Enfermedad tuboovárica

FIBROMIALGIA, SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA Y OTROS

Si bien los criterios para diagnosticar fibromialgia y síndromes de fatiga crónica, miofacial y de colon irritable están establecidos en la bibliografía⁴ (cuadros 2 y 3) es común encontrar pacientes que comparten todos éstos a la vez o de manera cíclica. Hay mujeres que abusan de los fármacos y que acuden a múltiples visitas con varios médicos; la mayor parte de las veces se les etiqueta como histéricas. Pero, ¿lo son realmente o

Cuadro 2. Síntomas del síndrome de fatiga crónica⁵

- Fatiga
- Dificultad para concentrarse
- Cefalea
- Dolor faríngeo
- Mialgias
- Artralgias
- Fiebre
- Insomnio
- Problemas psiquiátricos
- Alergias
- Pérdida de peso
- Taquicardia
- Dolor torácico

Cuadro 3. Criterios de Roma modificados para el diagnóstico de síndrome de colon irritable⁶

- Existencia de al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los últimos 12 meses de molestia abdominal o dolor que no puede explicarse por anomalías bioquímicas o estructurales y que tiene, al menos, dos de las siguientes tres características:
- Su comienzo se asocia con un cambio en la frecuencia de los movimientos intestinales (diarrea o estreñimiento)
- Su comienzo se relaciona con un cambio en la forma de las evacuaciones
- El dolor se alivia con la defecación

causa temor no poderle poner un nombre a su malestar y hacer un adecuado examen de la posible existencia de una depresión mayor o de probables abusos físicos, psíquicos o sexuales en su pasado?

Es difícil integrar la interacción psíquica y física que existe en esas pacientes y entender el papel que desempeñan ciertos neurotransmisores en el sistema nervioso central (hipotálamo, núcleo solitario, etc.) con los fenómenos de estrés. Esto desencadena múltiples manifestaciones clínicas, como las mencionadas y otras más, como intolerancia ortostática, cefalea vascular, etc.; es decir, alteraciones que todos conocemos pero que aún no entendemos.

Todas estas alteraciones requieren, para su adecuado diagnóstico, contar con exámenes de laboratorio y gabinete en parámetros de normalidad, es decir, habitualmente son diagnósticos por exclusión, como el caso de la cefalea vascular, fibromialgia y síndromes de colon irritable y fatiga crónica.

Quizá no se esté lejos de terminar de entender muchas de estas alteraciones, debidas tal vez a procesos infecciosos, como citomegalovirus o virus de Epstein-Barr en el síndrome de fatiga crónica, fibromialgia o probablemente en todas ellas. Es posible que sólo se trate de complejas interacciones bioquímicas en el sistema nervioso central con manifestaciones periféricas o que las macrocreatincinasas aún no comprendidas formen parte de este gran rompecabezas clínico.

SÍNTOMAS CATAMENIALES

Algunas de las molestias mencionadas también se manifiestan durante el periodo menstrual, entre ellas: cefalea vascular, agudización de los síntomas del síndrome de colon irritable, mialgias, etc., quizá relacionadas con la liberación de prostaglandinas E2 y F2.⁷ Son alteraciones que aún no se entienden por completo.

CONCLUSIÓN

Ante el creciente número de pacientes con trastornos aún no bien conocidos se vuelve indispensable la adecuada práctica clínica y el apego a los criterios diagnósticos de las enfermedades para lograr

definir con precisión a los pacientes que padecen las alteraciones mencionadas, ya que algunas de ellas han comenzado a dejar de ser diagnósticos por exclusión, al contar con estudios de gabinete específicos.

Pareciera como si uno se encontrara a la mitad de un camino lleno de preguntas acerca de todas estas alteraciones y muchas más. Sin embargo, sólo la creciente inquietud a responderlas dará pie a su conocimiento, para beneficio de los pacientes, ya que nunca será tarde para comprender las alteraciones que todos conocemos pero que aún no entendemos.

REFERENCIAS

1. García-Frade LF. Hiponatremia en hospitalización. *Med Intern Mex* 2003;6:352-5.
2. Lanfranchi R, García-Frade LF, Sandia A. Identificación de falsos positivos de CK-MB. *Med Intern Mex* 2004;5:333-6.
3. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Pancreatitis aguda. En: *Manual de terapéutica médica*. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997.
4. Silver DS. The management of fibromyalgia-associated syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(2):405-17.
5. Adaptado de Straus SE. *J Infect Dis* 1988;157:405.
6. Horwitz BJ. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344(24):1846-50.
7. Kevin W. Irritable bowel syndrome. In: *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders, 1998;pp:1536-48.

Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas

Jesús Duarte Mote,* Salvador Díaz Meza,** Jorge Rubio Gutiérrez,*** Víctor Enrique Lee Eng Castro,**** Leonila Y Fernández Policarpio,¹ Jorge Castro Bravo,² Edith M. Ramos Reyes³

RESUMEN

La preeclampsia afecta del 5 al 7% de las mujeres embarazadas. Una causa de la enfermedad es el defecto placentario. Actualmente existen progresos en el conocimiento de la vasculogénesis placentaria normal y de la fisiopatología de la preeclampsia. La tesis de que un factor placentario desencadena la preeclampsia está sustentada por muchas observaciones. En la génesis de la preeclampsia están implicadas distintas alteraciones, como: estrés oxidante alterado, incremento en la peroxidación de lípidos, reactividad anormal a vasopresores (como la angiotensina II) y vasorrelajación anormal dependiente del endotelio. Se revisaron los progresos recientes de la patogénesis de la preeclampsia y existen pruebas de que implica el desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos que regulan la salud placentaria y endotelial sistémica.

Palabras clave: preeclampsia, factores antiangiogénicos, disfunción endotelial.

ABSTRACT

Preeclampsia affects 5-7% of all pregnancies. A placental defect might cause the disease. Our understanding of normal placental vasculogenesis and of the pathophysiology of preeclampsia has advanced significantly. Several early observations support the hypothesis for a placental trigger for preeclampsia. Many alterations are implicated in the genesis of preeclampsia. These are altered oxidative stress, increased lipid peroxidation, abnormal reactivity to the vasopressors such as angiotensin II, and abnormal endothelium dependent vasorelaxation, represent some alterations found in preeclampsia. We review recent advances of the pathogenesis of preeclampsia. Evidence exist that preeclampsia may involve an imbalance among the proangiogenic and antiangiogenic factors that regulate placental and systemic endothelial health.

Key words: preeclampsia, proangiogenic and antiangiogenic factors, endothelial dysfunction.

En la actualidad, a la preeclampsia se le considera la enfermedad de las teorías.¹ Se conoce mucho de su fisiopatología, pero se desconocen los factores primarios que des-

encadenan los fenómenos anormales que derivan en la repercusión sistémica materna, específicamente en la disfunción endotelial, la cual culmina en vasoconstricción grave sistémica y afectación multiorgánica de magnitudes diversas.^{1,2}

Lo primero que ocurre en un embarazo que se complica con preeclampsia es que el proceso normal de placentación deriva en la hipoperfusión del lecho placentario. Después, en fases muy tempranas del embarazo, el delicado equilibrio entre la producción de factores angiogénicos y antiangiogénicos se pierde, aunque sus manifestaciones son relativamente tardías. Antes de que esto ocurra, se desencadenan problemas oxidantes locales y sistémicos, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos.³

Aún no se sabe a ciencia cierta qué origina el proceso de placentación anormal. Se sabe que existe mala adaptación inmunitaria, pruebas de susceptibilidad genética y problemas maternos que influyen en la evolución de la enfermedad, como: sobrepeso, incremento en la resistencia a la insulina y desequilibrio en la producción de diferentes prostaglandinas (incremento

* Jefe de terapia intensiva del Hospital General Dr. Nicolás San Juan del ISEM de Toluca, Estado de México. Médico internista adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Zona 220 del IMSS de Toluca, Estado de México.

** Jefe de la División de Medicina Interna.

*** Jefe de Urgencias.

**** Médico residente del segundo año de la especialidad de medicina interna.

¹ Médico residente del tercer año de la especialidad de medicina interna.

² Médico residente del primer año de la especialidad de medicina interna.

³ Médico residente de segundo año de la especialidad de ginecología y obstetricia.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan del ISEM de Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza 1607, colonia Federal, CP 50120, Toluca, Estado de México. Tel.: (01-722) 212-6210.

E-mail: jesusdm3@hotmail.com, jesusdm3@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

del tromboxano en relación con la prostaciclina). Es muy probable que la placentación anormal se explique mejor a partir de múltiples factores.^{4,5}

ANTECEDENTES

Algunos embarazos se complican con convulsiones. Este fenómeno se conoce desde el antiguo Egipto, hace aproximadamente 3,000 años.¹ En 1739, De Sauvage introdujo el término eclampsia para definir este proceso patológico. Lever, en 1843, reportó azoemia y proteinuria en estas pacientes.⁶

La relación entre trombocitopenia e hipertensión gestacional grave la reportó Stahnkle en 1922.⁶ En 1954 Pritchard y sus colaboradores⁷ describieron la hemólisis intravascular, la trombocitopenia y otras anomalías hematológicas relacionadas con preeclampsia grave. Para 1982, Weinstein⁸ relacionó la elevación de las enzimas hepáticas con esta enfermedad y definió un padecimiento único en pacientes embarazadas hipertensas: el síndrome HELLP.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La preeclampsia es una de las enfermedades materno-fetales más graves. En países desarrollados afecta aproximadamente del 2 al 7% de los embarazos; en los subdesarrollados la prevalencia seguramente es mayor.^{9,10}

La preeclampsia se distingue por hipertensión arterial sostenida (140/90 mmHg o más) y proteinuria (300 mg/día o más). También por aumento en las resistencias vasculares periféricas con reducción de la perfusión sistémica.^{3,11-13}

Cuando las embarazadas tienen hipertensión arterial sistémica sostenida y otros síntomas de disfunción orgánica mayor, como: trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, cefalea persistente, alteraciones visuales o dolor en el epigastrio, se debe considerar preeclampsia, aun sin proteinuria.^{4,12,13}

FISIOPATOLOGÍA

El proceso de placentación normal consiste en la invasión del citotrofoblasto a las arterias espirales e implica el cambio fenotípico de las células epiteliales

del trofoblasto, lo cual asegura la perfusión placentaria normal. Después, hay un cambio en la respuesta inmunológica que favorece la tolerancia materna del tejido fetoplacentario; todo esto evita alteraciones en el estrés oxidante local y sistémico. El proceso de placentación se favorece con la secreción de diferentes factores de crecimiento, con efectos locales y sistémicos.

La preeclampsia tiene origen multifactorial. Existen diversos procesos patológicos implicados en la evolución de la enfermedad, los cuales interactúan y culminan en disfunción endotelial.

La evolución de la preeclampsia está predispuesta por características genéticas fetoplacentarias y maternas.¹³⁻¹⁵

El proceso anormal de placentación (denominado pseudovasculogénesis) influye o da inicio a todas las anomalías sistémicas que generan la disfunción endotelial. Cada una de ellas se trata por separado, sobre todo si se toma en cuenta que ocurren al mismo tiempo y que interactúan entre sí. Esto se realiza con el propósito de tratar la enfermedad y determinar la gravedad del proceso. La isquemia placentaria se considera el factor fisiopatológico inicial clave¹⁵⁻¹⁷ (figuras 1 y 2).

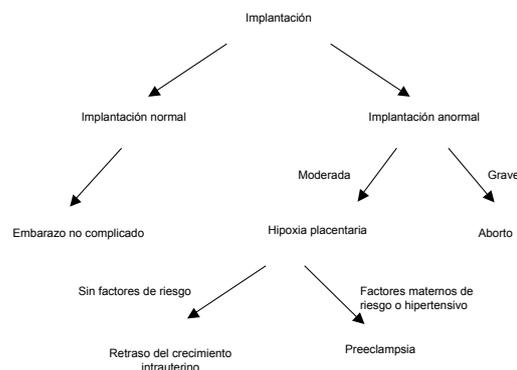


Figura 1. Proceso de implantación placentaria.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la preeclampsia son variados y algunos tienen en común que producen disfunción endotelial. Dichos factores de riesgo son: hipertensión arterial sistémica preexistente, diabetes mellitus, obesidad, gestación múltiple, resistencia a la insulina y antecedentes de preeclampsia. Otros factores, como pri-

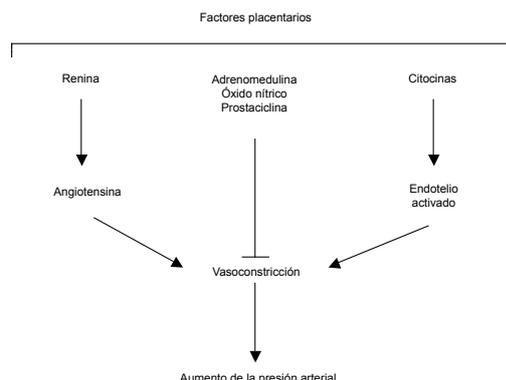


Figura 2. Mecanismos implicados en la evolución de la hipertensión arterial sistémica de la preeclampsia.

mer embarazo y largo periodo intergenésico, tienen que ver con la alteración de la tolerancia inmunológica, que normalmente se produce durante el embarazo.¹⁸⁻²⁰

Casi todos los factores de riesgo cardiovascular provocan alteraciones en el equilibrio del sistema de oxidorreducción. La preeclampsia produce también estrés oxidante. Existen alteraciones en la vasodilatación que dependen del endotelio, y desequilibrio en la síntesis de la prostaciclina y el tromboxano, lo cual favorece la síntesis de este último. Todo esto sustenta la idea de que la preeclampsia tiene origen multifactorial y que para que se manifieste deberán interactuar factores placentarios, maternos y, en ocasiones, fetales.^{21,22}

Ante la falta de tratamiento específico, el parto y, sobre todo, la expulsión de la placenta son las únicas medidas realmente eficaces.²²

El pronóstico del neonato depende de la edad gestacional al momento del nacimiento. Está demostrado que la tensión arterial no influye en el pronóstico del neonato. El 15% de los nacimientos son pretérmino y es la causa directa más importante de la muerte del recién nacido.

Las mujeres embarazadas que padecen preeclampsia pueden tener otro tipo de complicaciones, como: desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta, edema agudo del pulmón, hemorragia cerebral, ictus y colapso circulatorio.^{1,23}

ACTIVIDAD FÍSICA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Existe suficiente información científica para afirmar que el ejercicio regular tiene efecto favorable en las

mujeres con embarazo temprano. El crecimiento placentario en este tipo de pacientes se desarrolla de acuerdo con la vascularidad (protege contra el desarrollo anómalo), reduce significativamente el estrés oxidante y revierte la disfunción endotelial. Marcoux y sus colaboradores²³ demostraron que el ejercicio regular antes de la semana 20 del embarazo disminuye la incidencia de preeclampsia.

El ejercicio estimula el crecimiento placentario adecuado, evita la desproporción entre el tamaño y su perfusión, y limita la posibilidad de isquemia del lecho placentario. La isquemia placentaria provoca: desequilibrio en la producción de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas secretadas por la placenta, alteración en el estrés oxidante y, finalmente, la disfunción endotelial.^{4,5,13,14,16}

La falta de actividad regular es uno de los principales condicionantes de obesidad en la actualidad. Se demostró que el índice de masa corporal predispone a la aparición de preeclampsia. Un estudio epidemiológico reciente demostró que el riesgo es del doble cuando hay exceso de peso de 5 a 7 kg/m², y que se incrementa en 0.54% por cada kg/m². Incluso se considera factor de riesgo independiente de preeclampsia.^{24,25}

FACTORES GENÉTICOS Y DE INMUNORREGULACIÓN

En general, la invasión placentaria depende más del estímulo de los genes fetoplacentarios que de los maternos, los cuales influyen en el proceso normal de pseudovasculogénesis y en la producción adecuada de factores que regulan los cambios fisiológicos maternos.^{26,27}

Se supone que los genes paternos tienen incidencia importante en la preeclampsia. También, existen otros factores que la predisponen, como: primer parto, cambio reciente de pareja al momento del embarazo e incremento del periodo intergenésico. Los estudios en mujeres gemelas no demostraron participación importante de los genes maternos.^{28,29}

Todo esto supone un proceso anómalo de tolerancia inmunológica en la preeclampsia, sobre todo del tejido placentario. En la preeclampsia, la placenta es el tejido primordial y no el feto (mola hidatidiforme,

por ejemplo). Durante muchos años se buscó infructuosamente el factor placentario que desencadena el proceso.³⁰⁻³²

Cuando se completa el proceso de placentación, las arterias espirales son las encargadas de aportar los nutrientes necesarios para que el neonato se desarrolle normalmente.^{32,33}

Al invadir las arterias espirales, el cambio de fenotipo epitelial del citotrofoblasto a uno endotelial (pseudovasculogénesis) mantiene la perfusión placentaria adecuadamente.³³

En la implantación y placentación, los factores de crecimiento angiogénicos vasculares son imprescindibles para el buen desarrollo. La mala placentación lleva a isquemia placentaria seguida de liberación de productos citotóxicos, los cuales dañan al endotelio vascular materno.³³⁻³⁹

Pero ¿cuál o cuáles son los factores que deterioran el proceso de placentación?

Durante la diferenciación normal, el trofoblasto invasor altera la expresión de las moléculas de adhesión de un patrón distintivo de células epiteliales (integrina $\alpha 6/\beta 4$, $\alpha v/\beta 5$ y E-cadherina) a otra de células endoteliales (integrina $\alpha 1/\beta 1$, $\alpha v/\beta 3$, PECAM y VE-cadherina); un proceso llamado pseudovasculogénesis.^{37,38,40,41}

El citotrofoblasto no realiza este cambio estructural y fracasa en la invasión de las arterias espirales miométriales.³⁷ Aún no se ha identificado el factor que desencadena las alteraciones en la pseudovasculogénesis y deriva en isquemia placentaria.^{40,42}

En la preeclampsia, diversos compuestos provocan insuficiencia en la pseudovasculogénesis. El más importante es el factor 1 inducido por hipoxia (HIF-1), el cual estimula los genes que producen el factor 3 beta de crecimiento y transformación que, a su vez, bloquea la invasión del citotrofoblasto.⁴⁰⁻⁴²

Sin embargo, todo lo anterior no explica satisfactoriamente todos los factores de la pseudovasculogénesis anormal.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN LA INSUFICIENCIA DE LA PSEUDOVASCULOGÉNESIS

El proceso de tolerancia inmunológica es de vital importancia para la evolución normal del embarazo.

Los cambios inmunológicos placentarios locales son determinantes para mantener el embarazo.

El estrés oxidante está relacionado con las alteraciones feto-materno-placentarias de la respuesta inmunitaria local. La alteración materna en el embarazo temprano, que impide cambiar normalmente la respuesta inmunitaria Th1 a una de tipo Th2 en el embarazo tardío, es una de las causas de aborto, retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia. La respuesta inmunitaria Th1 tiene efectos nocivos para el embarazo tardío.⁴³⁻⁴⁵

La respuesta Th2 facilita la tolerancia materna al tejido fetoplacentario y el mantenimiento del embarazo. Dicha respuesta está representada por la secreción del interferón gamma, por la expresión adecuada del R2 del interferón gamma y, finalmente, por su interacción. El receptor R2 está infrarregulado en embarazos complicados con preeclampsia; perfil que se observa en embarazos tempranos con hipoxia.^{38,46-48}

El embarazo se distingue por dos aspectos de desarrollo: 1) crecimiento y diferenciación del trofoblasto para la implantación uterina óptima y 2) capacidad de la placenta para evitar la activación de los leucocitos y macrófagos maternos después de que el tejido fetoplacentario se reconoce como antígeno.^{38,40}

Existen mecanismos que evitan el rechazo materno al tejido fetoplacentario, como: expresión de ciertas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (antígeno-G en el trofoblasto) y alteraciones en la reactividad de linfocitos deciduales provocada por progesterona.^{38,40}

En los procesos de hipoxia y reperfusión se observan lesiones en la placenta de pacientes con preeclampsia y se incrementan los radicales libres de oxígeno.^{38,40} Esta situación repercute en los cambios inmunológicos antes descritos.

El interferón gamma funciona básicamente como traductor de diversas señales a distintos grupos celulares, como: proliferación, apoptosis, interacción leucocito-endotelial y sobreexpresión de la sintetasa de óxido nítrico en los macrófagos, lo que provoca incremento en la producción de radicales libres de oxígeno e interviene en el metabolismo del triptófano y en la manifestación de antígenos a las células que expresan complejos mayores de histocompatibilidad tipos I y II. Las funciones del interferón gamma de-

pendarán del tipo de receptor al que estimule (R1 o R2), que dependerá, a su vez, del grado de expresión celular de los receptores.⁴⁴

El embarazo complicado con preeclampsia infra-regula los receptores R2 e incrementa la acción de los R1, lo cual crea un ambiente oxidante desfavorable.^{43,44}

El desarrollo adecuado del embarazo, con perfusión placentaria normal y estado adecuado oxidante al final del embarazo, depende del interferón gamma al interactuar con su receptor R2. Esto es muy similar al cambio de respuesta inmunológica que se observa en fases tempranas y tardías en relación con la respuesta Th1 y Th2.^{38,40,44,45}

El incremento de R1 en fases tempranas del embarazo marca la fase proliferativa del trofoblasto y la secreción de factores de crecimiento, citocinas y hormonas. Los R2 favorecen la invasión placentaria al útero. La relación con la secreción del interferón es inversamente proporcional a la expresión de R2, lo cual evita que prosiga la invasión uterina en los embarazos tardíos. La expresión de los R2 se regula también por factores en el microambiente, como las concentraciones de óxido nítrico y la tensión local de oxígeno.^{38,44}

En la preeclampsia, la sobreproducción de interferón gamma continúa y la expresión de los R1 se mantiene; el comportamiento se asemeja al de una placenta hipóxica. El interferón gamma actúa como mediador inflamatorio, deteriora la invasión adecuada placentaria (por sobreexpresión de los R1), induce la acción de los macrófagos y facilita vías de apoptosis. Todo esto culmina en un ambiente de oxidorreducción desfavorable.^{38,40,44,45}

Aunque las alteraciones que se observan en la expresión de los receptores del interferón gamma son útiles para comprender la evolución de la preeclampsia, no explican completamente las alteraciones de la pseudovasculogénesis. Ésta constituye una más de las diferentes vías fisiopatológicas, pero no es la causa primaria de la preeclampsia.

CITOCINAS Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La reducción del flujo sanguíneo en el útero y la placenta provoca las anomalías cardiovasculares

y renales que se manifiestan en la preeclampsia. Es reciente el conocimiento del mecanismo fisiológico que relaciona a la isquemia placentaria con alteraciones circulatorias maternas.

La lesión celular endotelial vascular reduce la síntesis de agentes vasorrelajantes, incrementa la respuesta a los vasoconstrictores, deteriora la síntesis de anticoagulantes endógenos y aumenta la producción de procoagulantes, lo que provoca isquemia cerebral, hepática y disfunción renal. La endoteliosis glomerular es la lesión básica de la preeclampsia y distingue a la disfunción endotelial sistémica.^{17,46-48}

Existe incremento en las resistencias periféricas, lo que es una de las primeras manifestaciones de la preeclampsia. La disfunción endotelial subyacente se explica por alteraciones en la formación de óxido nítrico. Esta situación se hace patente al incrementarse la vasodilatación de la microcirculación y al instilarse acetilcolina, lo que deteriora la respuesta vasodilatadora de la macrocirculación.⁴⁷⁻⁴⁹

Se demostró que la producción mayor del factor de necrosis tumoral alfa provoca disfunción endotelial generalizada, favorece la síntesis de endotelina y reduce la vasodilatación inducida por acetilcolina. Las alteraciones que provoca el factor de necrosis tumoral alfa en el flujo de electrones de la mitocondria provoca daño oxidante, libera radicales libres y promueve la peroxidación de lípidos. Estos dos últimos compuestos dañan directamente a la célula endotelial. Las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa se elevan significativamente en mujeres con preeclampsia.^{44,49-51}

Diferentes autores⁴⁸ demostraron disfunción endotelial en mujeres que padecieron preeclampsia varios años atrás (de cinco a 25 años), que se distingue por alteraciones en la reactividad vascular a la acetilcolina (trastornos en la liberación adecuada de óxido nítrico del endotelio).⁴⁹ La preeclampsia predispone a alteraciones sistémicas que mantienen la disfunción endotelial y a problemas cardiovasculares graves.

En la actualidad, la lesión endotelial se mide objetivamente a partir de las micropartículas de la membrana celular endotelial, que son liberadas durante la lesión de las células. Las micropartículas contienen moléculas de adhesión expresadas en la membrana endotelial. Algunas de ellas (CD31C/42b

y CD62Ec EMP) son más específicas y están estrechamente relacionadas con la gravedad de la hipertensión, albuminuria y, en general, de la preeclampsia.^{41,50,51}

Además, se demostró que existen anticuerpos circulantes con función estimuladora contra el receptor I de la angiotensina II en mujeres con preeclampsia.⁴² Estos anticuerpos no sólo activan el receptor, también incrementan la sensibilidad a la angiotensina II. Aunque la relación fisiopatológica de este fenómeno no está del todo esclarecida.^{52,53}

Otros hallazgos que comprueban la disfunción endotelial en la preeclampsia son la producción disminuida de vasodilatadores derivados del endotelio, como la prostaciclina. Esto incrementa la producción de endotelinas y aumenta la reactividad de la angiotensina II.⁵²⁻⁵⁴

Se demostró que se incrementan las concentraciones de endotelina, pero esto sucede sólo en las etapas finales del embarazo, lo cual confirma la poca importancia que tiene la endotelina en las fases iniciales del embarazo. Sin embargo, en las últimas etapas acelera y agrava la preeclampsia.¹⁴

Las biopsias renales revelan edema endotelial glomerular difuso denominado endoteliosis glomerular.^{54,55}

La endoteliosis glomerular se distingue por edema generalizado y vacuolización de las células endoteliales, con obliteración de las fenestras y pérdida del espacio capilar. En ocasiones, las células mesangiales muestran cambios inespecíficos atribuidos a la proteinuria.^{54,55}

Existen depósitos de fibrinógeno y fibrina dentro y debajo de las células endoteliales. La lesión es específica de las células endoteliales. Los podocitos son normales en la enfermedad temprana.⁵⁵

Se demostró endoteliosis leve que ocurre frecuentemente en embarazos normales a término, pero esta lesión tiene más importancia en pacientes con preeclampsia grave. Esto sugiere que los cambios endoteliales en la preeclampsia son la exageración de un proceso normal de los embarazos a término.^{54,55}

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPÍDICO

Si se toma en cuenta la reserva limitada de glucógeno y sus necesidades calóricas altas, la beta oxidación es

una ruta metabólica crítica para el neonato. Las madres con afectación heterocigota, en la oxidación de ácidos grasos y en el feto (homocigoto), tendrán: preeclampsia grave, hígado graso relacionado con el embarazo o síndrome HELLP. También puede relacionarse con neonato de bajo peso al nacer debido a la restricción del crecimiento intrauterino.^{56,57}

En el embarazo, el aumento de la actividad de la lipasa sensible a las hormonas, en combinación con la resistencia a la insulina, incrementa las concentraciones de ácidos grasos libres. El hígado incrementa la síntesis de triglicéridos y los secreta en forma de lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad, que son utilizadas por la placenta. En el último trimestre del embarazo los requerimientos energéticos fetales se incrementan; hay un cambio metabólico materno a un estado cetogénico y el feto utiliza los cuerpos cetónicos para lipogénesis y producción final de energía. Por lo tanto, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos se hacen evidentes en las últimas etapas del embarazo. Los defectos en la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria se relacionan con complicaciones maternas, placentarias y fetales.⁵⁶⁻⁵⁹

En una de las primeras series reportadas se observó que 62% de las madres, cuyo feto tenía deficiencia de la enzima 3 hidroxil acil CoA deshidrogenasa de cadena larga, tenían hígado graso o síndrome HELLP. Se describieron varias alteraciones menos frecuentes; algunas reducen la fertilidad y otras producen retraso del crecimiento intrauterino. Aunque con la mayor parte de los defectos el pronóstico es malo, con otros es excelente.^{57,60-62}

RADICALES LIBRES Y PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

El aumento del estrés oxidante, con la disfunción endotelial consecuente, produce un número importante de radicales libres. Esto último también lo favorece la isquemia placentaria sostenida.^{63,64}

Los estrógenos tienen efecto antioxidante,⁶³ provocan vasodilatación independiente y dependiente del endotelio y mantienen una respuesta endotelial a largo plazo, lo cual puede tener origen genómico, e implica, primariamente, la regulación de la sintetasa del óxido nítrico. La preeclampsia se relaciona con la producción reducida de estrógenos placentarios. Las

pacientes con antecedente de preeclampsia tienen riesgo más bajo de cáncer mamario, debido a la baja concentración estrogénica.⁶⁴⁻⁶⁷

Los estudios en los que se administraron diferentes sustancias antioxidantes están basados en el incremento del estrés oxidante y en la baja concentración de sustancias antioxidantes; los resultados son prometedores. Los principales micronutrientes antioxidantes son la vitamina C y E; también se consideró el selenio, los carotenos y el cinc.⁶⁸

La formación de lipoperóxidos (relativamente aumentada en las primeras fases del embarazo) disminuye considerablemente conforme evoluciona el embarazo. En la preeclampsia se observó una alteración en este mecanismo protector: se incrementa la tasa de peroxidación lipídica y, por lo tanto, la formación de radicales libres. Además, disminuyen diferentes antioxidantes endógenos, como la superóxido dismutasa y el glutatión reductasa. La disminución de la superóxido dismutasa favorece la degradación del óxido nítrico hasta peroxinitrilo, que es una forma inactiva del óxido nítrico.⁶⁴⁻⁶⁷

Se observó que las concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral alfa, y de diferentes interleucinas, incrementa la peroxidación de lípidos. La pseudovasculogénesis anormal puede ser el estímulo inicial para el aumento en la peroxidación de lípidos y el incremento en la producción del factor de necrosis tumoral alfa. La sobreproducción de angiotensina II, o la producción de los anticuerpos estimuladores contra el receptor de la angiotensina II, provocan aumento importante en la producción de anión superóxido, que incrementa significativamente el estrés oxidante y favorece la disfunción endotelial. Finalmente, el gen de producción de la angiotensina se estimula por la activación del factor NF-kappaB, que es sensible a las concentraciones de oxidorreducción y crean un asa de retroalimentación positiva para la producción de angiotensina.^{17,52,68}

La hipoperfusión uteroplacentaria, producida por alteraciones en la invasión normal del citotrofoblasto a las arterias espirales, crea ambiente hipóxico que lleva a la disfunción endotelial materna, que se distingue por el aumento en la producción de: diferentes citocinas, endotelina, tromboxano y ion superóxido, los cuales incrementan la sensibilidad a la angiotensina

II y disminuye o acelera la destrucción de diferentes vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico. Actualmente, se conoce que estas alteraciones endoteliales se deben, también, a la sobreproducción y disfunción final de diferentes factores de crecimiento producidos en la placenta.⁶⁴⁻⁶⁸

Algunos autores publicaron trabajos utilizando, sobre todo, vitaminas C y E. Demostraron reducción del riesgo de preeclampsia de alrededor del 60%. Su administración no modifica el pronóstico del neonato al momento de la preeclampsia y la mortalidad continúa igual con o sin complementos vitamínicos.⁶⁸ Aún no es prudente recomendar su uso como medida de salud pública. Aunque estos hallazgos son realmente prometedores.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y FORMA SOLUBLE DEL RECEPTOR CINASA DE TIROSINA (TIROSINCINASA) 1 SIMILAR A FMS

Las alteraciones en la perfusión de la placenta, debidas a pseudovasculogénesis anormal, afectan el equilibrio entre las sustancias angiogénicas y antiangiogénicas a favor de las últimas.^{69,70}

En el estudio de Maynard y sus colaboradores se hace referencia a un factor antiangiogénico marcador de preeclampsia. Este factor es la cinasa de tirosina 1 (tirosincinasa), similar al fms (sFlt-1), que bloquea las acciones angiogénicas del factor de crecimiento vasculoendotelial y del factor de crecimiento placentario.⁷¹

El desequilibrio entre la secreción de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas es normal en todos los embarazos a término. El aumento normal en la producción del sFlt-1 ocurre en la semana 35 del embarazo, pero en la preeclampsia este fenómeno sucede demasiado pronto y es intenso.⁷²

Al momento en que se secreta más cantidad de sFlt-1, las concentraciones séricas libres de los factores angiogénicos disminuyen, aunque el valor absoluto se incrementa. Esto da lugar a que algunas funciones disminuyan mientras que otras se estimulan.^{72,73}

Los factores angiogénicos de crecimiento (factor de crecimiento vasculoendotelial y factor de crecimiento placentario) promueven: la proliferación endotelial vascular, la diferenciación y migración celular y el

incremento en la permeabilidad vascular; inhiben la apoptosis, median la vasodilatación que depende del endotelio, y soportan la supervivencia vascular y el crecimiento y proliferación de las células glomerulares y tubulares. El factor de crecimiento vasculoendotelial en el embarazo: media la angiogénesis en el embrión y placenta^{2,13,71,72} en situaciones patológicas (también es capaz de hacerlo en el adulto), favorece el funcionamiento adecuado de la célula endotelial y aumenta su supervivencia, mantiene el funcionamiento adecuado del glomérulo, induce la producción de óxido nítrico y aumenta la angiogénesis coronaria y periférica. Recientemente se observó que promueve la neo-angiogénesis en las placas ateroscleróticas y favorece la producción de prostaglandinas vasodilatadoras para, finalmente, influir directamente en el tono vascular.^{69,70,73-75}

Existe relación proporcional entre el momento de la disminución de las concentraciones séricas libres del factor de crecimiento placentario y la aparición de la preeclampsia. Incluso se piensa que las concentraciones bajas del factor de crecimiento placentario pueden influir en la invasión anormal del citotrofoblasto y favorecer la pseudovasculogénesis anormal.⁷¹⁻⁷³

Cuando hay sobreproducción del factor antiangiogénico sFlt-1 se secretan más factores angiogénicos (pero las fracciones libres están disminuidas). Esto hace que se bloqueen ciertas funciones, como es la filtración capilar (además la IL-8 tiene también una función importante en este aspecto). Otros efectos que se observan con la sobreproducción del factor de crecimiento vasculoendotelial son el aumento en la contractilidad del músculo liso vascular (lo que explica el aumento de las resistencias periféricas), que incrementa la activación plaquetaria (que explica los hallazgos anatomopatológicos del síndrome HELLP) y culmina en disfunción endotelial.⁷⁶⁻⁷⁸

Aunque existen diversas formas del factor de crecimiento vasculoendotelial, no se conoce con exactitud cuál de los subtipos se afecta más y si esto influye de alguna manera en la forma de manifestación o gravedad de la preeclampsia. Los subtipos 121 y 165 son los más afectados.⁷¹

Lo que está claro es que se necesita el bloqueo simultáneo del factor de crecimiento placentario y del vasculoendotelial para la preeclampsia.^{21,70,72}

Las concentraciones disminuidas del factor de crecimiento vasculoendotelial tienen consecuencias bien definidas. Cuando la concentración sérica disminuye al 50%, las células glomerulares se edematizan, decrece la cantidad de asas e inicia la proteinuria. La insulina disminuye la secreción del factor de crecimiento vasculoendotelial.^{70,72,73}

La forma soluble del sFlt-1 es la proteína antiangiogénica por excelencia. Al unirse con los factores de crecimiento placentario y endotelial impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial.^{2,70}

Existen dos formas de este receptor: el de tirosinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble secretada como ectodominio, cuya única función importante es la captura del factor de crecimiento vasculoendotelial y el factor de crecimiento placentario (sFlt1-1). Como a este sFlt-1 le falta el dominio citosólico, su función es restringir o reducir las concentraciones libres del factor de crecimiento vasculoendotelial y placentario, que son accesibles para interactuar con el receptor Flt1 y la cinasa 1 hepática fetal.^{2,13,14,74,75}

Las concentraciones de sFlt-1 se elevan cinco semanas antes de la manifestación clínica de la preeclampsia. Las concentraciones se incrementan desde la semana 12 hasta la 30 del embarazo. Las concentraciones bajas del factor de crecimiento placentario se observan en la semana 13 a 16 del embarazo. Las concentraciones del factor de crecimiento vasculoendotelial disminuyen gradualmente en el transcurso del embarazo y no pronostican la enfermedad.⁷⁶⁻⁷⁸

La medición seriada de estos factores de crecimiento ofrece la oportunidad de diagnosticar en etapas muy tempranas la preeclampsia, sobre todo de las concentraciones del factor de crecimiento placentario (especialmente urinarios) que está más relacionado con lesión endotelial sistémica. Sin embargo, aún no es un examen accesible para utilizarlo rutinariamente.^{79,80}

La cantidad de sFlt-1 producido es determinante para la disfunción endotelial. Si está por debajo de una cifra crítica el embarazo evoluciona sin problemas, pero este valor puede ser menor en pacientes con factores de riesgo de preeclampsia.^{2,13,71}

CONCLUSIONES

La placentación anormal con hipoperfusión placentaria consecuente es el proceso desencadenante de la fisiopatología de la preeclampsia.

El factor básico que provoca un proceso de placentación anormal no se ha determinado aún. El inicio y evolución de la preeclampsia se comprende mejor multifactorialmente. Los problemas perfusorios placentarios provocarán lesiones crónicas de tipo hipoxia-reperusión y darán inicio a respuestas por diversas vías, las cuales provocarán alteraciones en el equilibrio de oxidorreducción y, finalmente, culminarán en la disfunción endotelial que marca el paso final común en la serie de fenómenos que desencadenan la preeclampsia.

Las alteraciones funcionales de los factores angiogénicos, provocadas por la liberación importante del sFlt-1, ocasionan también lesión endotelial.

Aunque los diferentes factores angiogénicos se pueden medir, y las concentraciones disminuidas pronostican la aparición de la enfermedad, esta prueba de laboratorio aún no se encuentra estandarizada y no es posible su uso rutinario.

En la actualidad, el parto y la extracción del tejido placentario son la única medida curativa eficaz que se conoce, y es posible que lo siga siendo durante mucho tiempo más.

REFERENCIAS

- Solomon C. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004;350(7):641-2.
- Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003;111:600-2.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
- Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GAL. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(12):2024-31.
- Chappell LC, Seed PT, Briley A, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127-36.
- Stahnkle E. Über das Verhalten der blutplättchen bei eklampsie. *Zentral Gynak* 1922;46:39.
- Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematological abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954;250:89-91.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
- Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension: Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:24-28.
- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:127-33.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
- Sharon E, Maynard JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
- Buhimschi CS. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734-41.
- Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;pp:377-94.
- Taylor RN, Roberts JM. Endothelial cell dysfunction. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;pp:395-429.
- Joey P, Alexander BT, Liimas MT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38[part 2]:718-22.
- Irwin DE, Savitz DA, St Andre KA, Hertzpicciotto I. Study of occupational risk factors for pregnancy-induced hypertension among active duty enlisted navy personnel. *Am J Ind Med* 1994;25:349-59.
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
- McKeeman GC. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obst Gynecol* 2004;191:1240-6.
- Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:801-20.
- Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-52.
- Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:39-66.
- O'Brien TE. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.

27. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, et al. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:32-37.
28. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1785-8.
29. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001;12:624-9.
30. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.
31. Cross JC. Trophoblast function in normal and preeclamptic pregnancy. *Fet Mat Med Rev* 1996;8:57-66.
32. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: The current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:94-113.
33. Cross JC. The genetics of pre-eclampsia: a fetoplacental or maternal problem? *Clin Genet* 2003;64:96-103.
34. Richard J, Levine MD. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):372-86.
35. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-60.
36. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51.
37. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
38. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005;57:1R-7R.
39. Briones C. Medición de la fuga capilar en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Cirj* 2000;68:194-7.
40. Harris Birthright Research Center for Fetal Medicine and Department of Pathology, King's College Hospital Medical School, London SE5 9RS, United Kingdom Placental Expression of Interferon- γ (IFN- γ) and Its Receptor IFN- γ R2 fail to switch from early hypoxic to late normotensive development in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:944-52.
41. González-Quintero VH. Elevated plasma endothelial microparticles: Preeclampsia versus gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1418-24.
42. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
43. Bernabei P, Coccia EM, Rigamonti L, et al. Interferon-receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death. *J Leukocyte Biol* 2001;70:950-60.
44. Bernabei P, Bosticardo M, Losana G, et al. IGF-1 down-regulates IFN- γ R2 chain surface expression and desensitizes IFN- γ /STAT-1 signaling in human T lymphocytes. *Blood* 2003;102:2933-9.
45. Melillo G, Taylor LS, Brooks A, Cox GW, Varesio L. Regulation of inducible nitric oxide synthase expression in IFN- γ -treated murine macrophages cultured under hypoxic conditions. *J Immunol* 1996;157:2638-44.
46. Seligman SP, Nishiwaki T, Kadner SS, Dancis J, Finlay TH. Hypoxia stimulates eNOS mRNA expression by differentiated human trophoblasts. *Ann NY Acad Sci* 1997;828:180-7.
47. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000;156:321-31.
48. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607-12.
49. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003;110:1029-31.
50. Blaauw J, Graaff R. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2005;105:626-32.
51. Takata M. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002;100:931-9.
52. Roberts JM. Angiotensin-1 receptor autoantibodies: A role in the pathogenesis of preeclampsia? *Circulation* 2000;101:2335-7.
53. Dechend R, Gratzke P. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2005;45:742-46.
54. Morris RH, Vassaldi PI, Beller FK, McCluskey RT. Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;24:32-46.
55. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003;110:831-6.
56. Shekhawat PS. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005;57:78R-86R.
57. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002;64:477-502.
58. Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:1-44.
59. Preece MA, Green A. Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Clin Biochem* 2002;39:444-55.
60. Knopp RH, Warth MR, Charles D, et al. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986;50:297-317.
61. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.
62. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.
63. Ruiz-Larrea MB, Martin C, Martinez R, et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals: differences between phenol and catechol estrogens. *Chem Phys Lipids* 2000;105:179-88.
64. Rosenfeld CR, White RE, Roy T, Cox BE. Calcium-activated potassium channels and nitric oxide coregulate estrogen-induced vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H319-28.
65. Svedas E, Nisell H. Endothelial dysfunction in uterine circulation in preeclampsia: Can estrogens improve it? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1608-16.

66. Rupnow HL, Phernetton TM, Shaw CE, et al. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries: VII, estrogen and progesterone effects on eNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1699-705.
67. Vagnoni KE, Shaw CE, Phernetton TM, et al. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries, III: ovarian and estrogen effects on NO synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;275:1845-56.
68. Spinnato J, Jeffrey C, Livingston MD. Prevention of preeclampsia with antioxidants: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):416-29.
69. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-5.
70. Cockell AP, Learmont JG, Smarason AK, et al. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:235-40.
71. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
72. Ness RB, Hubel CA. Angiogenesis and insulin resistance after preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6239-43.
73. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, et al. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91:669-72.
74. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes preeclampsia. *Nature* 2000;405:797-800.
75. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-23.
76. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-51.
77. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
78. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266-74.
79. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:177-82.
80. Levine RJ, Maynard SE. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.



Esclerosis sistémica

Olga Lidia Vera Lastra*

RESUMEN

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como por daño del endotelio de los vasos pequeños con isquemia tisular y por alteraciones inmunológicas. La patogénesis comienza con un estímulo ambiental en un individuo predispuesto genéticamente; éste activa al sistema inmunitario, con liberación de mediadores inmunológicos (citocinas), que producen daño endotelial, proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno. La liberación de citocinas endoteliales promueve la mayor activación del sistema inmunológico. La esclerosis sistémica se clasifica en esclerosis sistémica difusa, sistémica limitada y esclerodermia sin esclerodermia. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el endurecimiento generalizado de la piel y la sistémica limitada, por el endurecimiento de la piel que afecta las extremidades distales, la cara y el cuello, el síndrome de CREST es una forma limitada de esta enfermedad; en la esclerodermia sin esclerodermia la piel no está afectada, sólo existe daño de los órganos. La esclerosis sistémica se distingue por tener afectación multisistémica y crónica. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculoesqueléticas. La piel es el órgano blanco implicado en esta enfermedad y su afección se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica. El tubo digestivo es otro de los sistemas más afectados, y de éste el esófago. El daño musculoesquelético se manifiesta por dolores articulares, contracturas en flexión por fibrosis de los tendones y otras. La lesión pulmonar más característica es la fibrosis pulmonar, aunque puede existir hipertensión arterial pulmonar; el corazón también se daña y puede haber arritmias, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca, entre otras. El riñón también se ve afectado y puede ocasionar crisis renal y daño tubulointerstitial. Los criterios diagnósticos son la esclerodermia proximal más dos de los siguientes criterios menores: esclerodactilia, cicatrices digitales, pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos y fibrosis pulmonar bibasal. Para su tratamiento se han administrado varios medicamentos, cuyos resultados han sido desalentadores. La D-penicilamina es un antifibrótico efectivo en el manejo de esta enfermedad. Sin embargo, hay algunos adelantos en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, como los antagonistas del calcio (nifedipina); los procinéticos e inhibidores de la bomba de protones para las manifestaciones gastrointestinales; los pulsos de metilprednisolona y la ciclofosfamida para la fibrosis pulmonar, y los pulsos de ciclofosfamida y el antagonista de los receptores de la endotelina, bosentán, para la hipertensión arterial pulmonar.

Palabras clave: esclerosis sistémica, epidemiología, patogenia, manifestaciones clínicas, clasificación, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Systemic sclerosis or scleroderma is a connective tissue disease whose cause is unknown. It is characterized by excessive production of extracellular matrix (collagen) by fibroblasts in the skin and some internal organs, as well as by damage of endothelium of small vessels with subsequent intimal hyperplasia and tissue ischemia, together with activation of the immune system. The pathogenesis of systemic sclerosis begins with an environmental stimulus in a genetically susceptible individual; this stimulus activates the immune system, with delivery of immunologic mediators (cytokines) that produce endothelial damage, proliferation of fibroblasts and synthesis of collagen. Delivering endothelial cytokines produces more activation of the immune system. Systemic sclerosis is divided into: diffuse systemic sclerosis, limited systemic sclerosis, and scleroderma without scleroderma. Diffuse systemic sclerosis is characterized by generalized thickening, limited systemic sclerosis affects only face and distal extremities (arms, forearms), CREST syndrome is a form of limited systemic sclerosis; and in the scleroderma without scleroderma the skin is not affected, it only presents organs involvement. Systemic sclerosis is characterized by chronic multiorgan involvement. The earliest clinical and more frequent manifestations are Raynaud's phenomenon, weakness, and musculoskeletal disorders. Skin is the target organ affected in the systemic sclerosis; the involvement of the skin has three forms: edematous form, hardening form and atrophic form. The gastrointestinal tract is one of the most affected organs and the esophagus is involved very frequently. Musculoskeletal manifestations are joint pain, flexion contractures, particularly of the digits by fibrosis of tendon sheaths. Lung affection is characterized by interstitial fibrosis, and pulmonary arterial hypertension; the heart is also affected, there are arrhythmias, diastolic dysfunction of left ventricle, cardiac failure, and others. Kidney is affected and there can be renal crisis. Criteria for classification are proximal scleroderma and two more of the following: sclerodactyly, digital pitting scars of fingertips or loss of substance of the distal finger pad, and bibasilar pulmonary fibrosis. In the treatment of systemic sclerosis there have been used several drugs, whose results have been discouraging. D-penicillamine as antifibrotic is effective in the treatment of the disease. However, there are some advances for the treatment of Raynaud's phenomenon as calcium antagonists (nifedipine) and prostaglandin analogues (iloprost); prokinetics, proton pump inhibitors for gastrointestinal manifestations; methylprednisolone and cyclophosphamide pulses for pulmonary fibrosis, and cyclophosphamide pulses and endothelin-receptor antagonist, bosentan, in the pulmonary arterial hypertension.

Key words: systemic sclerosis, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad autoinmunitaria sistémica del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como por alteraciones vasculares y del sistema inmunitario.¹⁻³ Afecta sobre todo la piel, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones y el corazón.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis sistémica es una enfermedad relativamente rara, cuya incidencia varía según las series informadas, desde 0.6 a 19% por millón/año en la población general. Sin embargo, su verdadera incidencia se desconoce porque muchos de los estudios se han realizado en pacientes hospitalizados y no en la población general.⁴ Algunos estudios han reportado incremento de la prevalencia de cuatro habitantes por millón de 1947 a 1952 y de 126 a 250 por millón de 1977 a 1980. La prevalencia y la gravedad varían entre las razas; en Japón se ha informado una prevalencia de siete por millón de habitantes, mientras que en los nativos Choctaw americanos es de 472 por millón. Una encuesta nacional de Islandia mostró 3.8 casos por millón de habitantes.⁵

La esclerosis sistémica predomina en el género femenino, con una relación mujer:hombre de 3:1; esta diferencia es mayor de 7:1 en los grupos de edad menores de 50 años. Por lo general, la edad de inicio de esta enfermedad es alrededor de los 45 y 65 años.⁶ Es un padecimiento raro en los niños y en los hombres menores de 30 años. Su frecuencia es mayor en las mujeres en edad reproductiva y los factores hormonales pueden desempeñar un papel importante en su inicio.⁷ En un estudio reciente realizado en Detroit se incluyeron 707 pacientes con esclerosis sistémica

y se encontró prevalencia de 242 casos por millón de habitantes e incidencia de 19.3 nuevos casos por año. Las mujeres y la raza negra tuvieron mayor prevalencia que los hombres y los pacientes de raza blanca. El promedio de supervivencia fue de 11 años.⁸

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

Se ha demostrado mayor frecuencia de esclerosis sistémica en los familiares de primer grado. Un estudio informó 11 casos de ésta entre hermanos y seis casos entre padres e hijos. Sin embargo, ha sido muy común observar que los pacientes con esclerosis sistémica tienen uno o más familiares de primer grado con otra enfermedad del tejido conjuntivo, como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y fenómeno de Raynaud. Los estudios con HLA no han demostrado una relación consistente entre éste y la esclerosis sistémica, de manera que los estudios genéticos y familiares tienen una débil asociación con la enfermedad.⁹ Algunos estudios de agregación familiar sugieren que múltiples genes interactúan para influir en la susceptibilidad de la esclerosis sistémica y en su manifestación clínica.¹⁰ Se considera que los factores ambientales,¹¹⁻¹⁷ como el cloruro de polivinilo, resinas de epóxido y solventes orgánicos (tricloroetileno), sílice, implantes de silicón, bleomicina, aceite adulterado (síndrome de aceite tóxico), entre otros, pueden tener un papel importante en la génesis de la esclerosis sistémica en los individuos genéticamente predispuestos después de la exposición a dichas sustancias. Varios estudios experimentales indican que el polvo de sílice activa las células endoteliales de la microcirculación, las células mononucleares de la sangre periférica y los fibroblastos de la dermis.¹⁸

PATOGÉNESIS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

De acuerdo con la hipótesis propuesta por Furst y Clemente¹⁹ para explicar la patogénesis de la esclerosis sistémica se considera que un estímulo ambiental en un individuo predispuesto genéticamente activa al sistema inmunológico con la liberación de mediadores inmunológicos (citocinas), que producen daño del endotelio, proliferación de los fibroblastos y síntesis de colágeno. La liberación de citocinas

* Médica internista y reumatóloga. Jefa del Departamento de Medicina Interna, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Olga Lidia Vera Lastra. Medicina Interna, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Seris y Saachila s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. E-mail olgavera62@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: diciembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

endoteliales promueve mayor activación del sistema inmunológico.

Activación del sistema inmunológico

En las fases tempranas de la esclerosis sistémica existe migración de los linfocitos T CD4+ y CD8+, con mayor predominio de las CD4+ en la piel y de las CD8+ en el lavado broncoalveolar de los pacientes con afección pulmonar.^{20,21}

Se ha demostrado que en la esclerosis sistémica existen varias citocinas, como la IL-2, IL-4, IL-6 y el TNF α , así como autoanticuerpos, como los antipoisomerasa 1 (SCI-70), anti-RNA polimerasa III y los anticentrómeros, éstos son específicos de la esclerosis sistémica. Dichas citocinas y autoanticuerpos pueden activar el sistema inmunológico.^{21,22}

La liberación de mediadores inmunitarios promueve la proliferación de los fibroblastos

En 1985 Potter y sus colaboradores²³ demostraron que los sueros de los pacientes con esclerosis sistémica podían estimular la proliferación de los fibroblastos. La IL-4, secretada por los linfocitos T, se encuentra incrementada en los pacientes con dicho padecimiento. Ésta estimula la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno tipo 1 y 3. El TNF α liberado por la activación de los linfocitos T puede resultar en la proliferación de los fibroblastos.^{24,25}

La activación inmunitaria aumenta la síntesis de colágeno

El incremento del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) aumenta la fibrosis al estimular los componentes de la matriz extracelular e inhibir las metaloproteinasas que degradan a la misma; en modelos animales produce fibrosis. Además, el TGF- β aumenta las concentraciones del ARNm del colágeno en los fibroblastos y en las células del lavado bronquioalveolar de los pacientes con afección pulmonar. En estudios *in vitro* las plaquetas y los fibroblastos de la piel de los pacientes con esclerosis sistémica expresan TGF- β , además el ARNm del TGF- β se detecta en las células que infiltran la dermis de los pacientes con la afección, así como en los fibroblastos.^{26,27}

El interferón- β es un potente inhibidor de la producción de colágeno; es secretado en menor cantidad por

las células mononucleares periféricas de los pacientes con esclerosis sistémica. La falta de esta citocina incrementa la producción de colágeno.²⁸

La liberación de mediadores inmunitarios causa lesión endotelial

En un estudio *in vitro* realizado en 1979 por Kahaleh y Le Roy se demostró que el suero de los pacientes con esclerosis sistémica puede dañar a las células endoteliales de la vena umbilical.²⁹ Otros autores demostraron esta citotoxicidad en estudios *in vivo* en pacientes con esclerosis sistémica.³⁰ Los estudios sugieren que la interacción entre las células mononucleares y endoteliales puede ser mediada por los anticuerpos contra las células endoteliales. La granzima A, secretada por los linfocitos T, se ha encontrado en la piel de los pacientes con esclerosis sistémica y puede representar el factor sérico que es citotóxico para la célula endotelial.³¹

El daño endotelial se documenta por el aumento de las concentraciones del factor von Willebrand en la esclerosis sistémica. Además, la activación de las plaquetas, frecuentemente encontrada cuando hay daño endotelial, se demuestra por el aumento de las concentraciones de β tromboglobulina, factor IV plaquetario y agregantes plaquetarios circulantes.

La liberación de los mediadores inmunitarios induce daño vascular y causa activación y proliferación de los fibroblastos

Es necesario que la lesión vascular induzca la liberación de mediadores inmunitarios, con proliferación de fibroblastos y lesión vascular. Los fibroblastos de los pacientes con esclerosis sistémica producen de 6 a 30 veces más IL-6 que los fibroblastos controles. La IL-6 activa los linfocitos T y B, esto constituye una retroalimentación que estimula la activación del sistema inmunológico.³²

La IL-1 α y la IL-1 β son productos de las células endoteliales y activan al endotelio para expresar moléculas de adhesión, moléculas de adhesión intracelular y moléculas de adhesión endotelial. Estas moléculas pueden inducir adhesión de los linfocitos al endotelio, así como aumentar la activación del sistema inmunológico y la liberación de mediadores. La endotelina-1, producida por el endotelio vascular, induce la proliferación de los fibroblastos y la producción de colágeno.

CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica se divide en esclerosis sistémica difusa, sistémica limitada y esclerodermia sin esclerodermia. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el endurecimiento generalizado de la piel y la sistémica limitada, por el endurecimiento de la piel que afecta las extremidades distales, la cara y el cuello; en la esclerodermia sin esclerodermia la piel no está dañada, sólo hay afectación de los órganos (cuadro 1).⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis sistémica se distingue por tener afectación multisistémica y crónica. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculoesqueléticas, las cuales pueden persistir semanas o meses antes de que aparezcan otros signos. Uno de los primeros signos clínicos que sugieren el diagnóstico de esclerosis sistémica son las alteraciones de la piel, que comienzan como edemas no dolorosos en las manos; luego aparecen las manifestaciones del tubo digestivo, las pulmonares, las cardíacas y las renales. Los pacientes con la forma limitada de la enfermedad tienen endurecimiento de la piel de las extremidades, sin afectar el tronco. El síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) es una forma limitada de la esclerosis sistémica. Los sujetos con la forma difusa tienen endu-

recimiento de las extremidades, la cara y el tronco. Los individuos con esclerosis sistémica limitada pueden manifestar el fenómeno de Raynaud mucho tiempo⁵⁻⁷ antes que aparezca el resto de las manifestaciones sistémicas, además, con menor gravedad de afectación pulmonar, cardíaca y renal. Muchos pacientes con este tipo de esclerosis cursan con manifestaciones del síndrome de CREST. La calcinosis se manifiesta como pequeñas placas duras en los dedos y los antebrazos. Las telangiectasias aparecen principalmente en la cara, las mucosas y las manos. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el corto tiempo que hay entre el inicio del fenómeno de Raynaud y la afectación de los órganos internos. Los cambios en la piel aparecen de forma rápidamente progresiva en los primeros meses de evolución y continúan durante dos a tres años; la fibrosis produce cambios atróficos e irreversibles.

El curso de la enfermedad es variable y su actividad es difícil de medir. La esclerosis sistémica difusa es la forma más grave de la enfermedad; tiene el peor pronóstico, con supervivencia a 10 años de aproximadamente 40 a 60% en comparación con la esclerosis sistémica limitada, con más del 70% de supervivencia. La enfermedad cardiopulmonar es la principal causa de muerte en la esclerosis sistémica difusa.⁵

FENÓMENO DE RAYNAUD

La esclerosis sistémica se distingue por disfunción grave en los mecanismos de regulación vascular. Se manifiesta en forma inicial como vasoconstricción o ac-

Cuadro 1. Formas clínicas de la esclerosis sistémica

	<i>Esclerosis sistémica difusa</i>	<i>Esclerosis sistémica limitada</i>
Afectación de la piel	Cara, cuello, tronco, extremidades	Cara, cuello, extremidades con afectación limitada a manos, antebrazos, pies y piernas.
Fenómeno de Raynaud	Un año o menos de evolución antes de la afectación cutánea	Fenómeno de Raynaud de muchos años de evolución
Endurecimiento de la piel	Rápido	Lento
Capilaroscopias	Pérdida capilar	Dilataciones
Articulaciones, tendones	Contracturas, roces tendinosos	Se afectan poco
Calcinosis	Infrecuente	Muy frecuente
Afectación visceral	Renal, miocárdica	Hipertensión arterial pulmonar
Anticuerpos	Anti Scl-70	Anticentrómero

tividad vasoespástica que progresa a la degeneración estructural o a la vasculopatía de la microcirculación.³³ El fenómeno de Raynaud se aprecia en más del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica; el endotelio desempeña un papel muy importante en el estado activo. Hay aumento de las concentraciones del factor de von Willebrand, del activador tisular del plasminógeno, de la E-selectina, P-selectina, VCAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) y de las endotelinas.³⁴ Los estudios histológicos de las arterias digitales de los pacientes con esclerosis sistémica demuestran hiperplasia grave de la íntima y fibrosis con mínima hipertrofia de la arteria muscular. Las consecuencias estructurales de la enfermedad en las arterias producen disminución del flujo sanguíneo a los dedos y a la piel. Los pacientes con esclerosis sistémica tienen hipoxia cutánea debida al engrosamiento de la piel y al daño vascular de los vasos de la piel. Ante estímulos como el frío, el estrés emocional y los agentes vasoconstrictores hay vasoconstricción. Los pacientes con esclerosis sistémica tienen menor flujo sanguíneo, reacción más notoria a los cambios de temperatura y más prolongada que en los pacientes con fenómeno de Raynaud primario. El fenómeno de Raynaud que se observa en los vasos que irrigan la piel también se encuentra en las arterias terminales que irrigan el riñón, el pulmón, el corazón y el aparato gastrointestinal.³⁵ Dicho fenómeno se distingue por el enfriamiento de las manos y de los pies, con cambios de coloración; es trifásico. Estas manifestaciones aparecen de manera súbita y se aprecian como palidez, cianosis e hiperemia o enrojecimiento. Las alteraciones en la capilaroscopia, con pérdida de las asas capilares y de la morfología normal de los capilares en las uñas, distinguen a la esclerosis sistémica del fenómeno de Raynaud primario. En más del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica el fenómeno de Raynaud se asocia con fibrosis de los dedos, pérdida de los pulpejos, úlceras digitales y amputación digital.

AFECTACIÓN DE LA PIEL

La afectación de la piel se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica.³⁶

La fase edematosa se debe al depósito en la dermis de glucosaminoglucanos (figura 1).³⁷ Los pacientes se

quejan de hinchazón o edema de las manos, con disminución de la elasticidad de la piel, principalmente en los antebrazos, los brazos, las manos, los pies, las piernas y los muslos; estos síntomas pueden acompañarse de prurito. Esta fase puede durar meses, luego aparece el endurecimiento de la piel. Los dedos de las manos se encuentran edematosos (dedos en salchicha), con pérdida de los pliegues y anexos, hay sequedad de la piel, fisuras y paroniquia; la pérdida de los pulpejos se debe a la isquemia y es frecuente en esta fase. La cara puede observarse ligeramente tensa. En esta fase el diagnóstico es difícil (figura 2), a pesar de que muchos pacientes manifiestan fenómeno de Raynaud.

La fase de induración aparece durante la evolución de la esclerosis sistémica. En esta fase la mayoría de los pacientes acuden al médico, la piel tiene una textura dura, firme, tensa y acartonada (figura 3), con imposibilidad de pellizcarse. Está adherida a planos profundos (tendones y articulaciones), lo que ocasiona una marcada limitación de los movimientos y contracturas. Disminuye la apertura bucal, se observa la esclerodactilia, la facie es inexpressiva y se aprecian pliegues peribucales (figura 4). Esta fase se distingue por fibrosis y esclerosis de la piel; también hay seque-



Figura 1. Paciente con esclerosis sistémica difusa en fase edematosa. La piel se observa turgente, lisa y brillante.

dad de la piel y prurito. Esta fase puede persistir y progresar de uno a tres años o más. La inflamación y la fibrosis pueden cesar y aparecer la fase atrófica.

En la fase atrófica o adelgazamiento epidérmico la piel vuelve a observarse delgada y suave, el vello no crece; la piel puede tener un aspecto normal.⁸

La extensión de la afección de la piel sirve como parámetro para clasificar la esclerosis sistémica en limitada o difusa.

Otras manifestaciones cutáneas son las úlceras dolorosas en las puntas de los dedos y pueden aparecer en sitios de contracturas en flexión. La calcinosis subcutánea compuesta por cristales de hidroxipatita es más frecuente en la forma limitada. Ésta se manifiesta en las zonas periarticulares de las manos y la región olecraneana, entre otras. Los sitios de la piel con calcinosis pueden ulcerarse e infectarse. Otras lesiones son las fisuras y la paroniquia. Existen otras alteraciones de



Figura 2. Paciente con esclerosis sistémica difusa en fase de induración, con múltiples manchas acrómicas en el tronco y la cara; la facie es inexpressiva. La piel está endurecida en forma generalizada.



Figura 4. Pacientes de la séptima década de la vida con esclerosis sistémica difusa en fase de endurecimiento, con pliegues peribucales característicos de la enfermedad generalizada.



Figura 3. Paciente en fase de endurecimiento grave, con piel de aspecto acartonado y úlceras en las articulaciones interfalángicas proximales.



Figura 5. Paciente con esclerosis sistémica difusa, con telangiectasias generalizadas, facies características con labios adelgazados, en fase de atrofia.

la piel, como las manchas hipocrómicas o acrómicas, la hiperpigmentación de la piel, las telangiectasias (figura 5) y las lesiones asociadas con vasculitis.

ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Las alteraciones musculoesqueléticas incluyen artralgias y artritis inflamatoria, que puede ser erosiva o no erosiva, aunque es característica la resorción de los extremos de las falanges distales (figura 6). Las artralgias y las mialgias son algunos de los síntomas más tempranos de la esclerosis sistémica. También puede observarse artritis; sin embargo, es frecuente el dolor, la rigidez articular y el dolor en los tendones. La movilización de las articulaciones puede ser dolorosa y acompañarse de fricción o roces causados por la fibrosis e inflamación de las vainas tendinosas. Este frote casi siempre se observa en la forma difusa de la enfermedad y tiene mal pronóstico. La movilidad articular puede afectarse, principalmente en los dedos de las manos, debido a las contracturas (figura 7). La afectación muscular consiste en miopatía o miositis; los tendones y las bursas también se afectan.³⁸

Uno de los problemas principales es la atrofia y la debilidad muscular, condicionada, en parte, por el reposo prolongado y la inactividad causada por las contracturas por fibrosis. Esta fibrosis muscular puede asociarse con elevación de las enzimas musculares.³⁹



Figura 6. Paciente con esclerosis sistémica, reabsorción ósea de las falanges distales y manchas hipocrómicas en las manos.



Figura 7. Paciente con esclerosis sistémica en fase de endurecimiento y afectación articular con deformidades por contracturas en flexión de las articulaciones interfalángicas proximales, que limitan la movilidad de las manos.

Los síntomas musculares de debilidad se manifiestan en cerca del 80% de los casos y pueden ser leves o de menor importancia, en comparación con otros síntomas.^{39,40}

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Las alteraciones del aparato digestivo pueden observarse hasta en 90% de los casos⁴¹ (cuadro 2), con daño en la boca, por dificultad para la apertura oral, y enfermedad periodontal, que dificulta la masticación con pérdida de los dientes y desnutrición. El esófago es el órgano más afectado (80 a 90% de los casos) y se distingue por disfagia, en especial a los sólidos. También existen manifestaciones de reflujo gastroesofágico. Este último y la esofagitis pueden expresarse como esclerosis sistémica difusa o sistémica limitada. Las complicaciones esofágicas son: aspiración, tos inexplicable, disfonía, dolor torácico atípico, entre otros.⁴¹ La esofagitis puede ocasionar erosiones, sangrado, estenosis y esófago de Barret.⁴²

La afectación del estómago se distingue por retardo en el vaciamiento gástrico; éste retiene los alimentos sólidos, lo cual agrava el reflujo y es causa frecuente de náuseas, vómito, saciedad temprana y sensación de distensión abdominal. El sangrado del tubo digestivo puede ser causado por esofagitis, gastritis o por las telangiectasias del mismo. La ectasia vascular

antral (estómago en sandía) puede ser una causa de sangrado del tubo digestivo en pacientes con esclerosis sistémica.^{43,44}

En el intestino delgado la dismotilidad puede ser asintomática o, bien, causar pseudoobstrucción con dolor abdominal, distensión y vómito. Los problemas de la motilidad se manifiestan como: dolor abdominal leve, diarrea, pérdida de peso y desnutrición. La desnutrición y la diarrea son consecuencia de la malabsorción causada por el sobrecrecimiento bacteriano por estasis de alimentos; también puede haber pneumatosis intestinal.^{43,44}

También hay afectación del intestino grueso y el recto, y se distingue por la disminución de la distensibilidad del colon. El estreñimiento intestinal y la distensión abdominal son las manifestaciones más frecuentes.^{43,44}

AFECTACIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar se manifiesta en casi todos los pacientes y, junto con el daño cardiaco, es una de las principales causas de muerte. Las manifestaciones pulmonares son diversas (cuadro 3), pero las más importantes son la fibrosis intersticial pulmonar y la afección vascular manifestada por hipertensión arterial pulmonar.^{45,46} La disnea de esfuerzos y la tos seca son las manifestaciones más frecuentes. La fibrosis intersticial pulmonar es más común en la variedad

difusa y los estertores finos basales son característicos a la auscultación. La hipertensión arterial pulmonar aparece en 15% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa y tiene alta mortalidad. Puede aparecer como una manifestación aislada o deberse a la fibrosis pulmonar.⁴⁶

La fibrosis intersticial pulmonar es más grave en la esclerosis sistémica difusa y la hipertensión arterial pulmonar puede manifestarse en 35 a 80% de los pacientes con síndrome de CREST. El dolor torácico generalmente no es causado por la enfermedad pulmonar y puede explicarse por otros procesos, como: dolor musculoesquelético, esofagitis por reflujo, pleuresía o pericarditis. Cuando hay fibrosis intersticial pulmonar las pruebas de función pulmonar se distinguen por un patrón restrictivo y la capacidad de difusión del CO se encuentra disminuida.^{47,48} La radiografía de tórax muestra un típico patrón reticulonodular bibasal. La fibrosis intersticial pulmonar se detecta mejor en una tomografía computada de pulmón de alta resolución y mediante el lavado bronquioalveolar. Con la tomografía computada de alta resolución puede observarse un patrón en vidrio esmerilado, como expresión de alveolitis, y un patrón reticular que traduce la manifestación de fibrosis intersticial.^{49,50} El curso de la enfermedad pulmonar es variable y aproximadamente una tercera parte de los pacientes tiene una forma progresiva y grave de la enfermedad.

Cuadro 2. Manifestaciones gastrointestinales de la esclerosis sistémica

Esófago	Colon
* Anormalidades en la motilidad	* Estreñimiento
* Reflujo gastroesofágico	* Disminución de la motilidad
* Esófago de Barret	* Telangiectasias
* Esofagitis	
* Hernia hiatal	
Estómago	Ano rectal
* Gastroparesia	* Insuficiencia del esfínter anal interno
* Gastritis por medicamentos	* Prolapso rectal
* Telangiectasias	
* Sangrado del tubo digestivo	
Intestino delgado	Hepático
* Pseudoobstrucción intestinal	* Cirrosis biliar primaria
* Sobrecrecimiento bacteriano (diarrea)	* Hepatitis autoinmunitaria
* Telangiectasias	* Hepatitis por medicamentos
* Pneumatosis intestinal	
* SAID (diarrea)	

Cuadro 3. Manifestaciones pulmonares en la esclerosis sistémica

<i>Manifestación clínica</i>	<i>Hipertensión arterial pulmonar</i>	<i>Fibrosis intersticial pulmonar</i>
Variedad de esclerosis sistémica	ES limitada (CREST)	ES difusa
Frecuencia	10%	75% (estudios <i>postmortem</i>)
Síntomas	Disnea, síncope	Disnea, tos
Signos	Segundo ruido pulmonar intenso	Estertores bibasales
Capilaroscopia	Asas dilatadas	Asas perdidas, asas dilatadas
Pruebas de función pulmonar	↓ DLco aislada	↓CVF, ↓VEF1, ↓DLco, ↓CPT
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos anticentrómero	Anti-Sc170
HLA	DRw6, DRw52	DR3/DR52
Radiografía de tórax	Arteria pulmonar agrandada, cardiomegalia	Patrón reticulonodular
Tomografía de alta resolución	Parénquima pulmonar normal, arteria pulmonar dilatada	Líneas subpleurales y septales. Opacidades en vidrio despolido, quistes subpleurales
Cinco años de supervivencia	<10% de diagnóstico de HP	~45% forma inicial de PFT

ES: esclerosis sistémica; CREST: calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, dismotilidad esofágica, telangiectasias; CVT: capacidad vital forzada; VEF: volumen espiratorio forzado al final de un segundo; DLco: capacidad de difusión del monóxido de carbono; CPT: capacidad pulmonar total.

AFECTACIÓN CARDIACA

La afectación cardiaca por esclerosis sistémica se distingue por una amplia gama de manifestaciones; sin embargo, estas alteraciones se hacen evidentes hasta las fases tardías de la enfermedad y los síntomas son de mal pronóstico.⁵¹

Las manifestaciones más habituales son: disnea, dolor torácico anginoso y trastornos del ritmo, que pueden ser expresión de la fibrosis miocárdica. La pericarditis, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión pulmonar también son manifestaciones de la enfermedad cardiaca.⁵² La afectación miocárdica es más frecuente en los pacientes con esclerosis sistémica difusa que cursan con miopatía. En algunos estudios de necropsia la pericarditis se ha informado en 30 a 70% de los casos. Los estudios de perfusión con talio han demostrado la existencia de la enfermedad vascular. A pesar de esto, el dolor precordial isquémico no es muy frecuente. La inducción del fenómeno de Raynaud produce anomalías tempranas en la movilidad ventricular en el estudio con talio, lo que sustenta que hay un fenómeno de vasoespasmo coronario. La cardiomiopatía puede ser causada por miocarditis inflamatoria. Es probable que los pacientes con miopatía resulten con insuficiencia cardiaca y muerte cardiaca súbita. Los estudios con ecocardiograma sugieren disfunción diastólica del ventrículo derecho e izquierdo, pero es común la disfunción diastólica y sistólica. El electrocardiograma muestra trastornos del sistema de conducción y

arritmias; estos hallazgos son más comunes cuando se realiza el monitoreo Holter.⁵³ Las arritmias y los trastornos de la conducción son más frecuentes en los pacientes con esclerosis sistémica difusa y se asocian con mal pronóstico.

AFECTACIÓN RENAL

La crisis renal se manifiesta, sobre todo, en los pacientes con esclerosis sistémica difusa de evolución rápidamente progresiva. Su característica sobresaliente es la hipertensión maligna con encefalopatía, hiperreninemia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal de rápido progreso;⁵⁴ es la manifestación renal más importante.⁵⁴

El 10% de los pacientes con esclerosis sistémica tienen crisis renal y en 80% de ellos se desencadena durante los primeros cuatro años de la enfermedad. Los pacientes con crisis renal resultan con: hipertensión arterial, cefalea, alteraciones visuales, insuficiencia cardiaca, trastornos neurológicos, como convulsiones y aumento de la tensión arterial mayor a 150/90 mmHg. Sin embargo, la crisis renal también puede manifestarse en pacientes con normotensión. Los exámenes de laboratorio muestran aumento de creatinina, proteinuria, hematuria microscópica, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Una de las alteraciones renales que se observa durante la evolución de la enfermedad es la afectación tubulointersticial, o puede haber pro-

teinuria asociada con la utilización de dosis altas de D-penicilamina.⁵⁵

OTRAS MANIFESTACIONES

En la esclerosis sistémica también existen varias alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo⁵⁶ y la tiroiditis de Hashimoto,⁵⁷ además de hiperprolactinemia,^{58,59} adenomas hipofisarios,⁶⁰ osteoporosis,^{61,62} alteraciones neuropsiquiátricas, como la depresión,⁶³ neuropatía periférica y síndrome del túnel del carpo.⁶⁴ Asimismo, hay alteraciones hepáticas, como cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmunitaria.⁶⁵

DIAGNÓSTICO

Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica⁶⁶

A) Criterios mayores

Esclerodermia proximal: endurecimiento simétrico de la piel de los dedos y en forma proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsfalángicas. Los cambios pueden afectar toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco.

B) Criterios menores

1) Esclerodactilia: endurecimiento de la piel de los dedos (figura 8).

2) Cicatrices digitales o pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos.

3) Fibrosis pulmonar bibasal: patrón reticulonodular.

Para el diagnóstico se requiere un criterio mayor y dos criterios menores.

Exámenes de laboratorio

Cerca del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica tienen anticuerpos antinucleares, con un patrón moteado, homogéneo o antinucleolar. En 20% de ellos se encuentran anticuerpos contra las ribonucleoproteínas (anti-RNP) y el factor reumatoide puede encontrarse positivo en 30%. Los anticuerpos antitopoisomerasa I o anti-Scl 70 se encuentran en 30% de los pacientes, en particular en la forma difusa. En los pacientes con la variedad CREST son frecuentes los anticuerpos anticentromeros; se encuentran en 70 a 80% y corresponden a la esclerosis sistémica limitada.⁶⁷

La capilaroscopia es una técnica útil que consiste en utilizar un microscopio estereoscópico para observar los capilares del lecho periungueal. En la esclerosis sistémica se han encontrado anomalías hasta en 90% de los casos y se han identificado dos patrones: en el tipo difuso existe pérdida de los capilares y algunas dilataciones o hemorragias, mientras que en el tipo limitado predomina la dilatación capilar difusa.

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

El Colegio Americano de Reumatología ha elaborado guías para diseñar ensayos terapéuticos del tratamiento de la esclerosis sistémica, con el objetivo de disminuir la afectación de los órganos y la muerte en estos pacientes. Hasta el momento, los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad han sido desalentadores.⁶⁸ Éste se ha enfocado en mejorar las alteraciones vasculares, como el fenómeno de Raynaud con vasodilatadores, la inhibición de la síntesis y liberación de citocinas con fármacos inmunosupresores, y la inhibición de la fibrosis con agentes que reducen la síntesis de colágeno o que aumentan la producción de colagenasas.⁶⁹



Figura 8. Paciente con esclerosis sistémica en fase de endurecimiento, con esclerodactilia y cambios en la coloración de la piel, con hiperpigmentación y manchas acrómicas.

Para tratar la fibrosis se han administrado antifibróticos e inmunosupresores, como los corticosteroides, la D-penicilamina, el interferón gamma, la ciclosporina A, el metotrexato, la ciclofosfamida, el calcitriol, la colchicina, entre otros, con poco éxito.⁷⁰⁻⁷⁶ Sin embargo, se han logrado algunos adelantos en el tratamiento de la afectación específica de algunos órganos, como el tratamiento con procinéticos en las alteraciones del esófago y gastrointestinales. En el tratamiento de la esofagitis ha sido de gran utilidad el uso de los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, el esomeprazol, etc. En el tratamiento del fenómeno de Raynaud los antagonistas del calcio, como la nifedipina, la felodipina y los inhibidores de los receptores de angiotensina, como el losartán y el iloprost, han tenido un papel importante. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han disminuido la frecuencia y la mortalidad de las crisis renales.^{69-72,77}

Fármacos modificadores de la enfermedad

Debido a la participación de mecanismos inmunológicos en la patogenia de la esclerosis sistémica (infiltración linfocitaria, estimulación de linfocinas y producción de autoanticuerpos) se ha considerado que algunos fármacos inmunosupresores podrían ser útiles. Sin embargo, con algunos de ellos los resultados han sido insatisfactorios, como con el clorambucil,^{70,60} el 5-fluorouracilo⁷¹ y el metotrexato.^{75,76} Se ha demostrado que la ciclosporina A⁷¹ disminuye la fibrosis en estos pacientes.

En la actualidad no hay un tratamiento curativo para la esclerosis sistémica; sin embargo, el enfoque terapéutico debería iniciarse desde las etapas muy tempranas de la enfermedad. Se ha propuesto el uso de ciclofosfamida y esteroides en las etapas iniciales de la misma, antes que se establezca la fibrosis, y se ha demostrado que pueden ser de gran utilidad. En la fibrosis intersticial pulmonar el tratamiento con ciclofosfamida puede mejorar la inflamación que se manifiesta antes de que se desencadene la fibrosis.⁷⁸

La D-penicilamina es un agente inmunomodulador que interfiere con el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. Es el medicamento más prescrito y con mejores resultados para tratar la fibrosis en la esclerosis sistémica. Su administración ha sido controvertida;

sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que tiene un papel favorable en la historia natural de la enfermedad, en especial en la afectación de la piel, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección de la esclerosis sistémica.^{74,79}

El interferón gamma es otro medicamento que puede ser útil, ya que inhibe la síntesis de colágeno.⁷⁵ Otros agentes, como la colchicina, han demostrado resultados no consistentes en cuanto a disminución del endurecimiento de la piel.^{70,71} El calcitriol se ha utilizado principalmente en la esclerodermia localizada y en algunos pacientes con esclerosis sistémica los resultados han sido inconsistentes.^{70,71}

Tratamiento del fenómeno de Raynaud

En la patogenia de la esclerosis sistémica las alteraciones vasculares son muy importantes. La aspirina y el dipiridamol, que alteran la función plaquetaria, no han sido de gran utilidad. La ketanserina, un antagonista de la serotonina, disminuye la frecuencia y la gravedad de dicho fenómeno y promueve la curación de las úlceras digitales; no obstante, no tiene efecto benéfico en el endurecimiento de la piel y en la afectación de los órganos. Los análogos de las prostaglandinas, como el iloprost, pueden disminuir el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales.^{79,80}

Los antagonistas del calcio son los medicamentos de elección, en especial la nifedipina, a dosis de 10 mg cada 12 u 8 horas. Disminuyen la frecuencia y la gravedad del fenómeno de Raynaud,⁸⁰⁻⁸² sin embargo, los antagonistas del calcio de acción prolongada también son de gran utilidad, como la amlodipina, el diltiazem, el prazosin, la nitroglicerina, en parches o tópica, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas AT-1, como el losartán.^{80,83} En la actualidad, el antagonista de receptores de la endotelina, bosentán, a dosis de 125 mg cada 12 horas por vía oral alivia el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales.⁷⁵

En el tratamiento del fenómeno de Raynaud es importante evitar la exposición al frío y no tomar medicamentos que puedan exacerbarlo, como los betabloqueadores, la bromocriptina, entre otros.

Afectación del esófago y gastrointestinal

Los procinéticos son la piedra angular en el tratamiento de los síntomas esofágicos debidos a la enfermedad

por reflujo gastroesofágico, a las gastroparesias y a las afecciones intestinales. Los fármacos más prescritos son la metoclopramida, la cisaprida, la domperidona y la eritromicina.^{83,84-88} El omeprazol y los bloqueadores H₂ disminuyen los síntomas esófago-gástricos causados por la gastritis y la esofagitis. En casos graves de estenosis las dilataciones esofágicas son de utilidad. Para el tratamiento de la diarrea, como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano, están indicados los antibióticos, como el metronidazol, la ciprofloxacina, la eritromicina, las tetraciclinas, la ampicilina, y el trimetoprim con sulfametoxazol, entre otros, así como la administración de antidiarreicos, como la loperamida.⁸⁴⁻⁸⁸

Afectación cardiopulmonar

Para tratar la fibrosis pulmonar avanzada no existe un tratamiento satisfactorio; sin embargo, en las fases iniciales, cuando hay alveolitis inflamatoria, los esteroides y los inmunosupresores, como la ciclofosfamida, pueden ser útiles. Para la hipertensión arterial pulmonar tampoco existe un tratamiento efectivo, en algunos casos se ha usado la nifedipina y la ciclofosfamida. Esta última ha demostrado ser efectiva en pacientes con alveolitis, con mejoría en las pruebas de función respiratoria.⁸⁸⁻⁹⁰

El bosentán también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.⁹¹⁻⁹⁹

Afectación renal: crisis renal

La crisis renal es una de las complicaciones más graves; no obstante, los IECA son útiles debido a su capacidad de inhibir la hiperreninemia subyacente y de controlar la hipertensión arterial. Los IECA han mejorado la supervivencia de estos pacientes y han disminuido los requerimientos de diálisis. El diagnóstico debe hacerse oportunamente y el tratamiento con IECA iniciarse de manera inmediata.^{95,96}

PRONÓSTICO

La esclerosis sistémica difusa tiene peor pronóstico debido a que existe mayor afectación visceral, que se manifiesta en los primeros tres a cinco años de la enfermedad.^{97,98} Puede haber reblandecimiento de la piel en

cerca del 70% de los pacientes con este tipo de esclerosis y se relaciona con mejor pronóstico.⁹⁹ En un pequeño porcentaje de estos pacientes puede haber una evolución rápidamente progresiva que origina la muerte.

La esclerosis sistémica limitada tiene mejor pronóstico, salvo en los casos que hay hipertensión arterial pulmonar (10 a 15%).⁹⁸ En la forma difusa de la enfermedad, durante los tres primeros años de la misma, hay afectación extensa y rápida de la piel, con poliartralgias, polimialgias, frotos tendinosos y dis-fagia; además puede haber afectación visceral, como neumopatía y crisis renal. Después de este periodo la afectación de la piel se estabiliza o regresa, es decir, adquiere un aspecto suave, aunque persisten las contracturas en flexión y las deformidades articulares. Se reduce el riesgo de afectación visceral, aunque si algún órgano está dañado las lesiones fibróticas pueden progresar. En la forma limitada la primera etapa se observa en los primeros 10 años después del inicio de la enfermedad. Al principio, el fenómeno de Raynaud es intenso, la lesión de la piel está limitada a la cara y las manos, hay telangiectasias, la afectación esofágica es común, y en general no hay daño visceral. Después de 10 años de evolución el fenómeno de Raynaud persiste y la isquemia ocasiona úlceras digitales, calcinosis y contracturas en flexión, la afectación esofágica se acentúa y puede haber fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.⁹

La supervivencia en la esclerosis sistémica limitada a 15 años es del 70%, mientras que en la sistémica difusa es del 50%. Las principales causas de mortalidad son la pulmonar y la renal.^{97,98}

REFERENCIAS

1. Jiménez SA, Hitraya E, Vargas J. Pathogenesis of scleroderma: collagen. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:647-74.
2. Le Roy C. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
3. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:695-708.
4. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;12:207-16.
5. Mariq HR, Kel JE, Sith EA, Harper FE. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
6. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
7. Masi AT. Clinical-epidemiological perspective of systemic

- sclerosis (scleroderma). In: Jayson MIV, Black CM, editors. *Systemic sclerosis: scleroderma*. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1988;pp:7-31.
8. Mayes ND, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristic of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-55.
 9. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;1:1-10.
 10. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetic and environment). *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:211-37.
 11. Silman AJ, Hochberg MC. Occupational and environmental influences on scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:737-49.
 12. Schaefferbeke T, Halle O, Moride V. Systemic sclerosis (Ssc) and prolonged exposure to toxic (PET). *Arthritis Rheum* 1995;3(Suppl):332-
 13. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miner's pneumoconiosis and other form of silicosis. *Ann Intern Med* 1967;66:323-34.
 14. Hausteiner UF, Andereg U. Silica induced scleroderma. Clinical and experimental aspect. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
 15. Veltman G, Large CE, Juhe S. Clinical manifestation and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad Sci* 1975;246:6-17.
 16. Lockey JE, Kelly CR, Cannon GW. Progressive systemic sclerosis associated with exposure to trichloroethylene. *J Occup Environ Med* 1987;29:493-6.
 17. Van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:694-7.
 18. Hausteiner UF, Andereg U. Silica induced scleroderma-clinical and experimental aspect. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
 19. Prescottt RJ, Freemont PW, Jones CJ. Sequential dermal microvasculature and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63.
 20. Yurovsky VV, Wigley FM, Wise RA, White B. T cell repertoire in the lung of patients with systemic sclerosis (abstract). *Arthritis Rheum* 1997;(Suppl 38):S252.
 21. Needleman B, Wigley F, Stair R. Interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;35:67-72.
 22. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, et al. Diversity of antinuclear antibodies in PSS. *Arthritis Rheum* 1980;23:617-25.
 23. Potter SR, Bienenstock J, Goldstein S, Buchanan WW. Fibroblast growth factors in scleroderma. *J Rheumatol* 1985;12:1129-35.
 24. Postlewaite A, Eyer J. Fibroblast chemotaxis induction by human recombinant interleukin-4. *Clin Invest* 1991;87:2147.
 25. Postlewaite A, Holness M, Katia H, et al. Human fibroblast synthesize elevated levels of extracellular matrix protein in response to interleukin-4. *J Clin Invest* 1992;90:1479-85.
 26. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez S. Transforming growth factor beta causes a persistent increase in steady state amount of type I and III collagen and fibronectin mRNA in normal human dermal fibroblast. *Biochem J* 1987;247:597-604.
 27. LeRoy E, Smith E, Kahaleh M, Trojanowka M, Silver RM. A strategy for determining the pathogenesis of scleroderma; is transforming growth factor-beta the answer. *Arthritis Rheum* 1989;32:817-25.
 28. Kahaleh MB, Fan P-S. Impaired gamma interferon production in scleroderma: possible role for interleukin-10 (abstract). *Arthritis Rheum* 1993;36:S50.
 29. Kahaleh B, Sherer GK, LeRoy EC. Endothelial injury in scleroderma. *J Exp Med* 1979;149:1326-35.
 30. Holt CM, Lindsey N, Moulton J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium. Characterization and pathogenic association in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1989;78:359-65.
 31. Kahaleh MB, Yin T. The molecular mechanisms of endothelial cell (EC) injury in scleroderma. Identification of Granzyme I (a product of cytolytic T cell) in SSc sera (abstract). *Arthritis Rheum* 1990;33:S21.
 32. Ito A, Itoh Y, Sasaguri. Effects of interleukin-6 on the metabolism of connective tissue components in rheumatoid synovial fibroblast. *Arthritis Rheum* 1992;35:1197-201.
 33. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:275-91.
 34. Wigley F, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:765-81.
 35. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Maxwell M, et al. Abnormalities of renal physiology in systemic-sclerosis. A prospective study with 10-year follow-up. *Arthritis Rheum* 1994;37:67-74.
 36. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892-6.
 37. Buckingham RB, Prince RK, Rodnan GP. Progressive systemic sclerosis (PSS, scleroderma) dermal fibroblasts synthesize increased amounts of glycosaminoglycan. *J Lab Clin Med* 1983;101:659.
 38. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:391-408.
 39. Misra R, Darton K, Jewkes RF. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34:831-7.
 40. Olsen NJ, King LE. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:783-96.
 41. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:797-832.
 42. Garret JM, Winkelmann RK, Schlegel JF. Esophageal deterioration in scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1992;46:92.
 43. Poirier TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestation of progressive systemic sclerosis based on a review of 364 cases. *Am J Gastroenterol* 1972;38:30.
 44. Cohen S, Laufer I, Snape WJ Jr. The gastrointestinal manifestation of scleroderma: pathogenesis management. *Gastroenterology* 1980;79:115-66.
 45. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371-90.
 46. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:335-49.
 47. Silver R. Clinical problems. The lung. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:825-40.
 48. Yousem SA. The pulmonary pathologic manifestation of CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990;21:467-74.
 49. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99m TC-DTPA clearance. *Respir Med* 1989;83:403-14.
 50. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI. High-resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991;18:1520-8.

51. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Stertz MG. Cardiac score. A semi quantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1371-80.
52. Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:841-60.
53. Follansbee WP, Miller TR, Curtis EI. A controlled clinicopathological study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990;17:657-
54. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33.
55. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78.
56. Kuchardz EJ. Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: a review. *Clin Rheumatol* 1993;12:159-61.
57. Farzati B, Mazziotti G, Guomo G, Ressa M, Sorvillo F. Hashimoto's thyroiditis associated with peripheral lymphocyte activation in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:43-49.
58. Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlations with disease manifestation and activity. *Z Rheumatol* 2002;61:703-9.
59. LaMontagna G, Meli R, Criscuolo T, D'Angelo S, Valentini G. Bioactivity of prolactin in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:145-50.
60. Vera-Lastra O, Jara LJ, Rojas JL, Medina G, et al. Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenomas in systemic sclerosis. *J Rheumatol* (en prensa).
61. Loucks Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:678-82.
62. da Silva HC, Szejnfeld VL, Assi LS, Sato EI. Study of density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43:40-46.
63. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* 2003;28:330-5.
64. Matssura E, Ohta A, Kanegae F, Hanida Y, et al. Frequency and analysis of factors closely associated with development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2003;30:1782-7.
65. Koaraklis G, Glinavou A, Karatzaa G. Primary biliary cirrhosis accompanied by CREST syndrome. *South Med J* 2002;95:1058-9.
66. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Subcommittee for scleroderma criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
67. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:709-35.
68. White B, Baver EA, Goldsmith LA, Hochberg MC, et al. Guidelines for clinical trial in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1995;38:351-60.
69. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105.
70. Wigley FM. Treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;4:878-96.
71. Torres MA, Furst DE. Treatment of generalized systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:217-24.
72. Pope JE. Treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:893-907.
73. Sharada B, Kumar A, Kakke R. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994;14:91-94.
74. Steen VD, Medsger TA, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis. A retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97:652-9.
75. Hein R, Behr J, Hundgen M. Treatment of systemic sclerosis and gamma interferon. *Br J Dermatol* 1992;126:496-501.
76. Seibold JR, McCloskey DA, Furst DE. Pilot trial of methotrexate in treatment of early diffuse scleroderma (abstract). *Arthritis Rheum* 1994;37(Suppl 16):S35.
77. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407-14.
78. White B, Moore W, Wigley F, Hui Q. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947-54.
79. Medsger TA Jr, Lucas M, Wildy KS, Balker C. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand J Rheumatol* 2001;30:192-4.
80. Lin ATH, Clements PJ, Furst DE. Update on disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:409-26.
81. Finch MB, Dawson J, Johnston GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double-blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986;5:493-8.
82. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
83. Zeni S, Ingennoli F. Raynaud's phenomenon. *Reumatismo* 2004;56:77-81.
84. Johnson D. Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. *Arch Intern Med* 1997;147:1597-601.
85. Horowitz M, Maddern GJ, Madox A, Wishart J, et al. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-5.
86. Dull J, Rautman JP, Zakai D, Strashun A, Straus E. Successful treatment of gastroparesis with erythromycin. *Am J Med* 1990;89:528-30.
87. Vera Lastra O, Rodríguez LE, Normandia A, Lira CE, et al. Utilidad de la eritromicina en la gastroparesia por esclerodermia. Estudio comparativo con metoclopramida. *Rev Mex Reumatol* 2001;16:316-66.
88. Gente E. Evidence therapy of systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2001;60:464-8.
89. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993;20:838-44.
90. Griffiths B, Miles S, Moss H. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-8.
91. Rubens C, Ewert R, Halank M. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562-9.
92. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:335-49.

93. Galie N, Hinderliter A, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;16:1380-6.
94. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
95. Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-7.
96. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcome of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;17:600-3.
97. Simeón CP, Armadans LL, Fonollosa V, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:723-8.
98. Simeón CP, Armadans LL, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;42:71-75.
99. Scussel-Lonzetti L, Loyal F, Raynaud JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002;43:444-51.

NOTA ACLARATORIA

Los nombres correctos de los autores del artículo **Aspirina. Pros y contras** (*Medicina Interna de México* 2005;21:355-367) son:

Bernardo Kracer Scott y Nidia Alduncin Laguna



El arte del diagnóstico

José Francisco Mézquita Ortiz*

RESUMEN

Este escrito puntualiza el estado actual de la ciencia del diagnóstico médico y resume todo lo que en la actualidad se sabe acerca del proceso, las bases lógicas del mismo y, en forma didáctica y arbitraria, las estrategias con que se logra llegar a él. Se señala el papel de la experiencia, del estudio constante y de otras virtudes para llegar a ser un experto en el diagnóstico clínico, capacidad que debe ser un atributo del internista y del médico en general. Se enuncian los principios que deben regir las sesiones diagnósticas. Se propone un sistema de clasificación de acuerdo con sus diferentes atributos y se incluye un breve párrafo de las diversas causas que llevan a equivocarse al elaborar el diagnóstico. Se hace hincapié en los errores que puede originar el atenderse sólo a la tecnología en lugar de realizar un trabajo clínico de calidad.

Palabras clave: clínica, diagnóstico, médico clínico, propedéutica, semiología, anamnesis, signo, estrategias, error diagnóstico, razonamiento diagnóstico.

ABSTRACT

The present writing establishes the current state of the science of diagnostic medicine and synthesizes all that is currently known about the process, the logical basis of the same and in, a didactic and arbitrary form, the strategies with which one successfully gets to it. This part points out the experience, the constant study, and other virtues with which one successfully becomes an expert in clinical diagnosis, capacity that should be an attribute of internists and doctors in general. It enunciates the principles that should rule the diagnostic sessions. It proposes a classification system accordingly to its attributes and includes a brief paragraph about the diverse causes that makes you commit a mistake when elaborating the diagnosis. It emphasizes the mistakes that can cause the fact of attending only technology instead of making a quality clinical job.

Key words: clinic, diagnosis, clinical physician, propedeutic, semiology, anamnesis, sign, strategies, misdiagnosis, diagnostic reasoning.

La clínica es la ciencia de la incertidumbre y el arte de acertar una probabilidad.
(SIR WILLIAM OSLER 1849-1919)

Desde la antigüedad el médico clínico se ha valido de sus sentidos para obtener los datos que le permitan diagnosticar y tratar a sus enfermos: la vista, el oído, el tacto, el olfato y, a veces, el gusto han sido siempre sus herramientas básicas.¹ Al inicio, los distintos datos clínicos (signos y síntomas) que los médicos iban descubriendo a través del tiempo se agruparon muy lentamente hasta ser considerados síndromes y luego enfermedades.

De este modo, estos conocimientos llegaron a formar un extenso lenguaje o código de signos que el que aspira a ser médico clínico tiene que aprender para desempeñarse con probabilidades de éxito. Dichos conocimientos, que se obtienen a través de los sentidos y de la extensión de los mismos, mediante los métodos paraclínicos, son la base de la medicina clínica. Puede decirse que en todo diagnóstico exacto se concentra, como en un reflector, la luz de muchos siglos de investigación encaminada a iluminar el destino de un hombre y aligerarlo de la causa de sus males.²

La medicina clínica puede definirse como el "arte científico de averiguar el diagnóstico del paciente para indicar el pronóstico e instituir la terapéutica".³ Diagnóstico y tratamiento son los dos actos esenciales de la práctica médica. Un diagnóstico correcto e integral es la condición *sine qua non* de la terapéutica racional y

* Internista del Departamento de Medicina Interna del Hospital General Regional Lic. Benito Juárez, IMSS, Mérida, Yucatán.

Correspondencia: Dr. José Francisco Mézquita Ortiz. Hospital General Regional Benito Juárez. Avenida Colón y Avenida Itzáes, colonia García Ginerés, Mérida, Yuc. Mex. Tel.: 925-0866. E-mail: joframez@hotmail.com

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

eficaz, fin supremo de la medicina. El diagnóstico es en principio un “proceso que define pacientes y clasifica su enfermedad, que identifica su probable destino o pronóstico y que nos induce a tratamientos específicos con la confianza de que serán más beneficiosos que perjudiciales”.⁴

La terapéutica está supeditada al diagnóstico, de tal manera que sin diagnóstico, ésta será inespecífica y sintomática. Sin diagnóstico, el enfermo corre el riesgo de ser expuesto a procedimientos y tratamientos no siempre inocuos. “Es más peligroso obrar con diagnóstico erróneo que sin diagnóstico”. Un diagnóstico equivocado proporciona falsa seguridad. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta una de las leyes de la medicina de Loeb: “si no sabe que hacer, no haga nada”,⁵ la cual está de acuerdo con otro precepto médico muy antiguo: *Primum non nocere*.

Existen varios tipos de diagnóstico médico: diagnóstico de la enfermedad sintomática (objeto de este escrito), diagnóstico temprano o de la enfermedad asintomática, diagnóstico de la gravedad, de la evolución y diagnóstico del probable pronóstico.

Se entiende por diagnóstico al “conjunto de signos que sirven para fijar el carácter peculiar de una enfermedad y también es la calificación que da el médico a la misma según los signos que advierte”.⁶ Para ello, el médico clínico utiliza la propedéutica y la semiología.

La primera es el “conjunto ordenado de métodos y procedimientos de que se vale el médico para obtener los síntomas y signos presentes en los enfermos y con ellos elaborar el diagnóstico”. Incluye la anamnesis y el examen físico. Primera parte: recolección de datos.

A este respecto, varios clínicos del pasado dejaron sencillos principios para mejorar el desempeño profesional, todos ellos aún vigentes. Los siguientes se refieren al interrogatorio (anamnesis):

- Es la base fundamental e insustituible del diagnóstico (Padilla).
- Una buena anamnesis representa la mitad del diagnóstico (Korner).
- Para el diagnóstico una hora de cuidadoso interrogatorio vale más que diez horas de exploración (Sterch).
- Parte del examen clínico a la que nunca se debe escatimar tiempo (Siebeck).

- Quien se dedique al estudio de la anamnesis con entusiasmo llevando la dirección de sus diálogos con tacto fino y sentido clínico llegará a ser el mejor de los médicos (Von Bergmann).

- Apenas hay omisión que suela vengarse más amargamente que un interrogatorio insuficiente del enfermo (Krehl).⁷

Según un autor, con sólo el interrogatorio puede llegarse al diagnóstico hasta en 56% de los casos, pero cuando se combina con el examen físico Sandler afirma que hasta en 76% y Crombie dice que hasta en 88% de ellos.⁸

La semiótica o semiología se define como “el estudio de los signos en los pacientes para identificar alteraciones causadas por las enfermedades. Capítulo de la patología general que se ocupa del estudio de los signos de las enfermedades”.⁷ Segunda parte: análisis e interpretación.

Es necesario señalar la definición de signo: “ente del cual se infiere la presencia, o existencia presente, pasada o futura de otro ente y adquiere significado cuando se convierte en convención semiótica”. Por ejemplo, antes de su descripción, en 1896-1903, el signo de Babinski no era aceptado por la comunidad médica, hasta que el Dr. Babinski lo dio a conocer y fue aceptado como tal por los médicos.⁹ Es digna de admirar la titánica labor llevada a cabo por Laenec, para describir, organizar y difundir los signos auscultatorios del tórax que descubrió con el instrumento creado por él en el siglo XIX.¹⁰ La unión de varios signos, en tiempo y región anatómica, forman asociaciones semióticas o sintagmas semióticos (síndromes). En el análisis e interpretación de los signos existen con frecuencia dos situaciones: la hipercodificación y la hipocodificación. La primera es el fenómeno en el cual los elementos de un sintagma o síndrome se encuentran completos en el paciente. La segunda es el fenómeno en el cual no se encuentran en el paciente todos los componentes de un síndrome, pero que permite sospechar la posible existencia de un significado.¹¹ Por ejemplo, durante la exploración no siempre se encuentran todos los elementos del síndrome de condensación pulmonar, lo cual no impide que se sospeche la neumonía.

Antes de avanzar es necesario señalar cuáles son los elementos que componen el padecer de cada enfermo y el algoritmo diagnóstico terapéutico.

ELEMENTOS DEL PADECER

Enfermedad o alteración blanco: modelo teórico o enfermedad abstracta que existe ante todo en los libros de texto. Son los trastornos anatómicos, bioquímicos, fisiológicos o psicológicos, cuyo origen, mecanismos de inadaptación, manifestación, pronóstico y seguimiento se lee en los libros de texto.

Síndrome o padecimiento: es lo que en realidad tiene el paciente. Es el conjunto de síntomas percibidos por el paciente y de signos percibidos por el médico. De aquí el antiguo aforismo: "No hay enfermedades sino enfermos".

Situación: circunstancia social, psicológica y económica en la que se halla el paciente respecto de su medio.⁴

Nunca debe olvidarse el tercer elemento (situación, circunstancia o contexto), lo que, en muchas ocasiones, genera fracaso diagnóstico y terapéutico en detrimento de la reputación del clínico.

PROCESO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

- Conocimiento inicial del caso, con la investigación del síntoma o síntomas principales mediante la historia clínica: anamnesis y examen físico (el médico observa los signos)
 - Solicitud o no de pruebas complementarias
 - Con ello se generan hipótesis inespecíficas, las cuales se depuran y se generan hipótesis cada vez más específicas (agrupa los signos y descarta los inválidos)
 - Integración de datos clínicos y de resultados de pruebas para hacer una representación interna del caso (se forma un modelo sindromático)
 - Se evalúan probabilidades diagnósticas (interpretación con el código clínico)
 - Aplicación de pruebas para sustentar hipótesis
 - Modelo de padecimiento del enfermo
 - Decisión clínica
 - Valoración de posibles riesgos y beneficios de las distintas actuaciones posibles
 - Determinación de las preferencias del paciente y desarrollo del plan terapéutico¹²

RAZONAMIENTO DIAGNÓSTICO

"El secreto para atinar es trabajar con método, avanzar con calma o tomar buen rumbo antes de correr. Educar el espíritu y el sensorio para que se forme el instinto clínico".

"El clínico se forma siguiendo una buena escuela que lo eduque, para ser un buen observador y un buen razonador. Esto no se improvisa".¹³

"El buen clínico es un virtuoso que, al igual que su símil de la música, ha dedicado y dedica horas, días y años a descifrar e interpretar las más complicadas partituras que ofrece la enfermedad. El clínico no nace, se hace; sin embargo, debe decirse que no se hace de cualquier barro; como para todas las artes se necesita de una disposición o vocación; esta disposición o vocación resulta de una mezcla de valores o cualidades, congénitas o adquiridas, muy difíciles de precisar; sin embargo, puede decirse que responsabilidad, orgullo, vanidad y pasión son sus ingredientes básicos".¹⁴

El proceso diagnóstico, como otros procesos mentales, depende del raciocinio y de la capacidad de razonar; se rige por los principios de la lógica. El raciocinio produce los razonamientos. El producto del razonamiento es la inferencia. Las inferencias se obtienen mediante silogismos, que se forman de tres juicios. Los dos primeros se llaman premisas y el tercero conclusión.

Al establecer premisas deben respetarse algunas reglas:

1. Con premisas basadas sólo en una parte del conocimiento (parcialmente verdaderas) se obtienen conclusiones parcialmente verdaderas
2. Con premisas basadas en el conocimiento completo (universalmente verdaderas) se obtienen conclusiones universalmente verdaderas
3. Con premisas falsas o mal planteadas se obtienen conclusiones falsas

Mediante el razonamiento lógico se obtienen cuatro tipos de inferencias: deductivas, inductivas, analógicas y estadísticas.

Con las inferencias deductivas se parte de verdades generales para obtener conclusiones particulares, es decir, se va de lo universal a lo particular. Se utiliza para emitir diagnósticos, elaborar pronósticos o definir tratamientos. Hay sofismas cuando el planteamiento

es incorrecto, se hace una generalización inadecuada, hay ignorancia de hechos o antecedentes o conocimiento incompleto de las relaciones causales. Por ejemplo, los obesos tienen resistencia a la insulina. El paciente X es obeso. El paciente X, obeso, puede tener resistencia a la insulina.

Con las inferencias inductivas se pasa de lo particular a lo universal o general. Se dice que son perfectas si se conocen todos los elementos de las premisas e imperfectas si sólo se conoce parte de los elementos. Permite establecer leyes de carácter extensible y que se utilizan en la investigación de nuevas enfermedades y en la profundización del conocimiento de las ya existentes. Da lugar a sofismas cuando la observación es inadecuada, en caso de deficiencias de experimentación. Por ejemplo, la relación entre *Helicobacter pylori* y la enfermedad gastroduodenal.

Con las inferencias analógicas se trasladan o trasladan las propiedades de un objeto o individuo conocido a otro que es desconocido, pero semejante. Va de lo particular a lo particular o de lo general a lo general. Es de amplio uso entre expertos para emitir diagnósticos, elaborar pronósticos y elegir tratamientos. Por ejemplo, diagnosticar el síndrome de Down al observar a un paciente y compararlo de manera mental con una imagen aprendida.

Las inferencias estadísticas utilizan los números para predecir, bajo las mismas circunstancias, la probabilidad de un fenómeno. Se basa en el teorema de Bayes. Ejemplos de ello son: el cálculo de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.¹⁵

ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de la enfermedad a veces es fácil; otras, difícil y otras más imposible.
(PÉTER MERE LATHAM 1789-1875)

Una estrategia es la secuencia de actividades encaminadas a lograr un objetivo dado.

Una estrategia diagnóstica es la secuencia de actividades que se realizan con el propósito de identificar qué ocurre en un determinado paciente.

“Hay varios sistemas o maneras de hacer clínica, uno es éste: se toma el síntoma predominante, el más significativo y evidente, se trabaja semióticamente con él, y en su derredor se agrupan los fenómenos

secundarios. Cuando no se destaca alguno, cuando no hay columna mayor que sostenga el diagnóstico, se reúnen los que haya y se juntan para que entre todos lo sostengan”.¹³

Hay varios tipos de estrategias diagnósticas, aunque no todas están aceptadas por completo:

- a) por analogía
- b) exhaustiva
- c) secuencial o algorítmica
- d) hipotético-deductiva
- e) bayesiana
- f) por exclusión
- g) *ex-adjvantibus* (tratamiento de prueba)
- h) decisional

La estrategia analógica (método Gestalt o de la tía Minnie) se basa en el reconocimiento de un patrón conocido. Es la comprensión inmediata de que la presentación del paciente corresponde a una descripción (o patrón) previamente aprendida de la enfermedad. El reconocimiento puede ser visual (imagen), auditivo (ruidos cardiacos o respiratorios), olfativo (hedor urémico) o táctil (enfisema subcutáneo). En el pasado los clínicos eran capaces de detectar patrones gustativos.

La estrategia sistemática o exhaustiva consiste en la investigación concienzuda e invariable (sin prestarles atención inmediata) de todos los hechos médicos del paciente, seguida por la selección de los datos útiles para el diagnóstico. Tiene dos etapas: recopilación de datos y etapa diagnóstica. Es de utilidad en principiantes (estudiantes), cuando fallan otras estrategias y en la resolución de problemas clínico-patológicos.

En la estrategia algorítmica, de arborización o ramificaciones, el proceso diagnóstico evoluciona a lo largo de una de varias ramas posibles, de manera que la respuesta a cada pregunta determina la conducta que debe seguirse, hasta llegar al diagnóstico correcto. Es de utilidad cuando necesita delegarse el diagnóstico al personal paramédico, en la resolución de problemas raros y con fines de selección.

La estrategia hipotético-deductiva consiste en la formulación, a partir de los primeros datos acerca del paciente, de una lista breve de diagnósticos posibles o acciones potenciales, seguida de la realización de las conductas clínicas (historia y examen físico) y paraclí-

nicas que reducirán la longitud de la lista. Es de uso común entre expertos, pero también se ha observado entre clínicos novatos, como en los estudiantes de medicina.^{16,17}

En los clínicos expertos se observó la siguiente secuencia:

1. Generación o evocación de hipótesis diagnósticas
2. Depuración de estas hipótesis
3. Pruebas diagnósticas
4. Razonamiento causal
5. Verificación del diagnóstico

En un estudio realizado por varios autores se observaron los siguientes datos:

La primera hipótesis se generó a los 28 segundos en promedio, con variación de 11 a 55 segundos, según el caso clínico. Los clínicos generaron la hipótesis correcta a los 6 minutos en promedio, con variación desde menos de 60 a 90 segundos, según los casos. Cada caso generó el manejo promedio de 5.5 hipótesis de trabajo; se mantuvieron tres hipótesis activas en todo momento.¹⁷

La estadística

¿Sabes qué es la estadística? Una cosa con que se hace la cuenta general, de los que nacen, van al hospital, a la curia, a la cárcel o a la fosa. Mas, para mí la parte más curiosa es la que da el promedio individual en que todo se parte por igual, hasta en la población menesterosa.

Por ejemplo: resulta, sin engaño, que según la estadística del año, te toca un pollo y medio cada mes. Y aunque el pollo en tu mesa se halle ausente entras en la estadística igualmente, porque hay alguno que se come tres.

Carlos Alberto Salustio

La estrategia bayesiana es la utilización de las herramientas estadísticas para concluir un diagnóstico. Se basa en el teorema de Bayes^{18,19} e incluye el uso de la prevalencia, frecuencia de los síntomas, cálculos de la especificidad y de la sensibilidad y otras herramientas

estadísticas. Con esta estrategia han podido obtenerse las siguientes reglas:

- La existencia de enfermedad suele excluirse al obtener un resultado negativo en la prueba más sensible.
- La existencia de enfermedad suele incluirse al obtener un resultado positivo en la prueba más específica.
- Es improbable que las pruebas diagnósticas sean útiles cuando la enfermedad es muy probable o muy improbable. Las pruebas diagnósticas son a menudo más útiles cuando la probabilidad de enfermedad es de 50-50.
- Las combinaciones de pruebas diagnósticas son más sensibles o más específicas que las pruebas aisladas, según la manera como se define un resultado positivo.
- La determinación de la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica puede estar sesgada por factores, como: espectro de la enfermedad estudiada, fallas por ignorancia de los observadores o pruebas imperfectas para valorar la enfermedad.²⁰

El diagnóstico por exclusión consiste en aceptar como posible un determinado diagnóstico, mediante la eliminación, razonablemente probada, de las hipótesis diagnósticas restantes. Se utiliza cuando es difícil probar de manera directa una hipótesis, según las características del paciente o de otras situaciones más que de la enfermedad en sí.

El diagnóstico mediante tratamiento de prueba (*ex adjuvantibus*) consiste en establecer el diagnóstico con base en la observación de la eficacia de un tratamiento (tratamiento de prueba o prueba terapéutica) o, bien, se dice que se confirmó el diagnóstico al observar la evolución clínica del padecimiento (periodo de vigilancia).

En la estrategia decisional no es tan importante saber qué tiene el paciente sino saber cómo ayudarlo. No es propiamente una estrategia diagnóstica, por consiguiente no todos la aceptan como tal. Se basa en el análisis de decisiones.^{16,17}

“Es más peligroso obrar con diagnóstico erróneo que sin diagnóstico”.

PRINCIPIOS DIAGNÓSTICOS

El pensamiento diagnóstico debe estar regido por los siguientes principios, que han demostrado su utilidad y que han legado los clínicos de épocas pasadas:

“Las enfermedades frecuentes ocurren con frecuencia”.

“Cuando oiga un ruido de cascos, piense en caballos, no en cebras”.

“Apueste por las manifestaciones poco comunes de las enfermedades comunes”.

“No apueste por las manifestaciones comunes de las más raras”.²¹

Enseñanza: piense siempre en las enfermedades comunes.

“Las manifestaciones clínicas casi siempre son explicables por una sola enfermedad”.

Enseñanza: investigue una enfermedad que explique todo el cuadro clínico. Sólo después podrá aceptar que su paciente puede tener dos o más enfermedades.

“Las enfermedades no vienen solas”.

Enseñanza: si encuentra una enfermedad poco común, esté atento al siguiente caso.

“Para hacer un diagnóstico, hay que pensar en él”, pero...

“Los ojos no pueden ver lo que el cerebro no conoce”.

Enseñanza: actualícese de manera constante.

CLASIFICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede clasificarse de acuerdo con sus diversos atributos:

1. De acuerdo con su evolución en el proceso diagnóstico en: inicial (de sospecha), de presunción o provisional, parcial, transitorio y final o definitivo (a veces de certeza).

2. De acuerdo con el método utilizado para llegar a él en: clínico, de laboratorio, de gabinete, histopatológico, postoperatorio y, a veces, de autopsia.

3. De acuerdo con la estrategia utilizada para obtenerlo en: analógico, algorítmico, exhaustivo, por exclusión, etc.

4. De acuerdo con su calidad o finura y de menor a mayor rango en:

a. Clínico

i. Sintomático o signológico

ii. Sindromático

b. Anatómico o lesional

c. Fisiopatológico o funcional

d. Causal

e. Nosológico

f. Integral

Este último es el ideal, al que todo médico debe aspirar, e incluye todos los anteriores más el contexto clínico.^{22,23}

CAUSAS DE ERROR EN EL DIAGNÓSTICO

Han pasado más de 80 años desde que Martinet, en su libro *Diagnóstico clínico*, analizara las causas de los errores del diagnóstico, las cuales se mencionan a continuación:

Ignorancia: *a)* grosera; *b)* relativa; *c)* ante lo que aún se desconoce.

Examen defectuoso por: *a)* malos hábitos; *b)* malos métodos; *c)* malas condiciones para el examen; *d)* malos pacientes; *e)* malas técnicas.

Errores de juicio por: *a)* ignorancia; *b)* obsesión; *c)* razonamiento equivocado; *d)* pusilanimidad; *e)* amor propio y vanidad.²⁴

A pesar de los grandes adelantos del siglo XX, el médico continúa cometiendo los mismos errores que Martinet señalara en su libro y otros más, provocados por la abundancia de tecnología diagnóstica, que lejos de haberle facilitado el camino le ha complicado aún más la existencia.

Jinich, en un artículo relativamente reciente, hace una semiología del error de diagnóstico acorde con la época actual y destaca el tiempo insuficiente para la entrevista clínica, muy frecuente en las instituciones, la insuficiente atención a problemas de tipo psicosocial, económico, laboral, etc., y la tendencia a depender de la tecnología para emitir diagnósticos, sin que hayan dejado de cometerse los errores en el interrogatorio y el examen físico señalados por Martinet:

- Tiempo insuficiente para la consulta
- Anamnesis incompleta
- Exploración incompleta o defectuosa
- Errores de juicio: *a)* diagnóstico temprano; *b)* obsesión para sostener el diagnóstico inicial; *c)* error de omisión.

- Premura para solicitar estudios diagnósticos.
- Falta de atención a problemas psicosociales.²⁵

REFLEXIONES

El buen clínico debe ser prudente y tener siempre en cuenta el valor de la duda.

“Dudar no significa estar perdido, ni ser incapaz de tomar una decisión. Es más difícil que tener certezas, pues implica reflexionar sobre distintas hipótesis, sopesar alternativas, escuchar otros puntos de vista y tomarlos en cuenta. Pero al mismo tiempo, nos enriquece al hacernos más conscientes de nuestra falibilidad”.²⁶

Este trabajo se finaliza con el precepto de Feinstein, sin ninguna duda vigente:

*Para adelantar en el arte y la ciencia del examen clínico, el principal equipo que necesita el clínico es mejorar él mismo.*²⁷

REFERENCIAS

- Martín-Abreu L, Martín-Armendáriz LG. Fundamentos del diagnóstico. 10ª ed. México: Méndez Editores, 2002;p:9.
- Surós J. Semiología médica y técnica exploratoria. 5ª ed. España: Salvat, 1977;p:1.
- Meneses-Hoyos J. Conceptos sobre cardiología. 1ª ed. México: Colegio de Médicos Militares, 1980;p:10.
- Sacket DL, et al. Estrategias para el diagnóstico clínico en epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1994;pp:1-33.
- Cole RA, Zollo AJ. Claves médicas generales. 1ª ed. España: Mosby, 1993;p:1.
- Real Academia Española. Diccionario. 22ª ed. España: Espasa, 2003;p:551.
- Surós J. Semiología médica y técnica exploratoria. 5ª ed. España: Salvat, 1977;p:2.
- Sacket DL, et al. El examen clínico en epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1994;pp:34-61.
- Jiménez-Gil FJ, Estañol-Vidal B. El signo de Babinski: una expresión clínica de afección de la vía piramidal. Rev Med IMSS (Mex) 1987;25:237-42.
- Merino JG. Laennec y la creación de signos auscultatorios. Gac Med Mex 2003;139(2):165-8.
- Laredo-Sánchez F. La clínica como idioma en problemas de diagnóstico. Temas de medicina interna. México: McGraw-Hill, 1994;pp:9-12.
- Viniegra-Osorio A. Repercusiones de la experiencia en el razonamiento diagnóstico en problemas de diagnóstico. Temas de medicina interna. México: McGraw-Hill, 1994;pp:19-26.
- Castañeda G. La clínica en el arte de hacer clientela. 1ª ed. México: JGH, 1997;pp:19-25.
- Quintal-Galaz R. El diagnóstico. Revista de la UADY 1994;9:120-1.
- Romero-Romero E. Razonamiento lógico en el diagnóstico en problemas de diagnóstico. Temas de medicina interna. México: McGraw-Hill, 1994;pp:13-18.
- Lifshitz A. Estrategias diagnósticas en problemas de diagnóstico. Temas de medicina interna. México: McGraw-Hill, 1994;pp:3-7.
- Sacket DL, et al. Estrategias para el diagnóstico clínico en epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Buenos Aires, Médica Panamericana 1994;pp:19-33.
- Ferrer-Salvans P. Diagnóstico informatizado en medicina interna. 13ª ed. España: Mosby Doyma, 1996;pp:8-10.
- Lifshitz A, Ruvalcaba-Carvantes VA. Enseñanza de la clínica en educación médica, enseñanza y aprendizaje de la clínica. 1ª ed. México: Auroch, 1997;pp:98-111.
- Boyko EJ. Principios de pruebas diagnósticas en diagnóstico médico. 1ª ed. México: Interamericana, 1994;pp:3-10.
- Cole RA, Zollo AJ. Claves médicas generales. 1ª ed. España: Mosby, 1993;p:2.
- Martinet A. Generalidades sobre el diagnóstico en diagnóstico clínico. 2ª ed. Barcelona: Espasa, 19??;pp:1-10.
- Débora-Gutiérrez F. Diagnóstico clínico en semiología del aparato respiratorio. 1ª ed. México: Méndez Editores, 1999;pp:221-44.
- Martinet A. Los errores de diagnóstico. Sus causas en diagnóstico clínico. 2ª ed. Barcelona: Espasa, 19??;pp:11-28.
- Jinich H. Algunas causas frecuentes y evitables de error de diagnóstico. Rev Fac Med UNAM 1997;40:136-40.
- Fidalgo J. El valor de la duda. Selecciones del Reader's Digest, 2004;p:87.
- Sacket DL, et al. El examen clínico en epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1994;p:59.

Poliangeítis microscópica y glomerulonefritis de progresión rápida: importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno. Reporte de un caso

Guillermo Flores Padilla,* Renata del Rocío Ávila Beltrán,** Edgar Moncada Tobías***

RESUMEN

La poliangeítis microscópica es una vasculitis necrotizante que afecta a los vasos sanguíneos pequeños, produce daño renal y pulmonar, y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). Se expone el caso de un hombre de 53 años de edad con síntomas, como: fiebre, mialgias, artralgias, odinofagia y rinorrea purulenta. Fue tratado con antibióticos en varias ocasiones sin remisión de los síntomas. Cinco meses después ingresó al hospital por deterioro de su estado general e insuficiencia renal aguda. El examen físico reveló artralgias generalizadas y edema de los miembros inferiores. Los estudios de laboratorio reportaron: creatinina de 20.6 mg/dL, urea de 368 mg/dL, hemoglobina de 8.3 g/dL y serología para pANCA. El sedimento urinario mostró datos de daño glomerular y la biopsia renal una glomerulonefritis proliferativa crescénica y necrotizante. Durante su estancia en el hospital tuvo hemoptisis, disnea y fiebre. La radiografía de tórax mostró hemorragia pulmonar. Ante un cuadro clínico de afectación renal y pulmonar, con pANCAs y biopsia renal compatible con poliangeítis microscópica, se inició el tratamiento combinado con esteroides y ciclofosfamidás. Actualmente el paciente se encuentra asintomático y en hemodiálisis. La poliangeítis microscópica es una vasculitis de pequeños vasos que, por su rápida evolución y manifestaciones poco específicas, se diagnostica meses después de su comienzo. Lo anterior tiene consecuencias, sobre todo en el riñón, donde existe glomerulonefritis de rápida evolución. Alrededor del 70% de estos pacientes tienen insuficiencia renal crónica y requieren diálisis permanente. Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento oportunos son indispensables en la recuperación de la función renal.

Palabras clave: poliangeítis microscópica, glomerulonefritis, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Microscopic polyangiitis is a necrotizing vasculitis affecting small vessels, with renal and lung involvement and the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). This paper describes the case of a 53 year old male with fever, myalgias, arthralgias, sore throat, and purulent rhinorrhea. He was treated with antibiotics several times without symptom remission. He was admitted to the hospital five months later because of acute renal failure and deterioration of his general status. Physical examination revealed lower limb edema and generalized arthralgias. Laboratory reported serum creatinine of 20.6 mg/dL, urea 368 mg/dL, hemoglobin 8.3 g/dL, and a highly positive pANCA. Urinary sediment showed glomerular damage and a crescentic and necrotizing proliferative glomerulonephritis on the kidney biopsy. During hospitalization the patient developed hemoptysis, dyspnea and fever. The chest X ray was compatible with pulmonary hemorrhage. A diagnosis of microscopic polyangiitis was established based on clinical, laboratory and biopsy data. The patient was treated with steroids and cyclophosphamide. He is now asymptomatic and on hemodialysis. Initial symptoms of microscopic polyangiitis are usually nonspecific and last for several months before the diagnosis is made. A longer time to diagnosis is associated with a 70% increased risk of end stage renal failure and permanent dialysis requirement due to a rapidly progressive glomerulonephritis. Prompt diagnosis and treatment are imperative for renal function recovery.

Key words: microscopic polyangiitis, glomerulonephritis, diagnosis, treatment.

La poliangeítis microscópica es una vasculitis necrotizante, no granulomatosa, con pocos o ningún depósito inmunitario, que afecta principalmente a vasos de pequeño calibre, tanto en la circulación arterial como venosa. Existe tro-

pismo en los riñones y los pulmones. Esta enfermedad la definió Savage y sus colaboradores por primera vez en 1985. Sus características son las siguientes: predomina ligeramente en el género masculino y es más frecuente en pacientes de 50 años de edad o más; su incidencia es de uno por cada 100,000 personas, y se manifiesta con evolución rápida, pródrómo de fiebre, mialgias, artralgias y molestias de garganta. El intervalo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico puede ser hasta de 24 meses. Posterior al pródrómo, los pacientes comúnmente padecen síndrome riñón-pulmón y tienen: glomerulonefritis de rápida progresión en 80 al 100% de los casos, afectación pulmonar con he-

* Médico adscrito al servicio de medicina interna.

** Residente de cuarto año de medicina interna.

*** Médico internista.

Recibido: agosto, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

morragia pulmonar (30-60%), pérdida de peso (70%), fiebre (55%), polineuropatía (30-60%), afectación de la piel (50%), afectación de articulaciones y músculos (50-70%) y, en menor porcentaje, afectación de las vías respiratorias superiores.¹⁻⁶

Los análisis de laboratorio en estos pacientes muestran un cuadro de insuficiencia renal aguda; en ocasiones, por el tiempo de evolución, es concomitante con deterioro renal crónico debido al diagnóstico retrasado. El sedimento urinario puede mostrar eritrocitos dismórficos procedentes de los glomérulos dañados y formación de cilindros eritrocitarios. La biopsia renal y el estudio histopatológico indican glomerulonefritis necrotizante o crescéntica (formación de semilunas), con pocos o ningún depósito inmunitario, lesiones endo y extracapilares, y afectación glomerular segmentaria y focal de diferentes grados.⁷⁻⁹ Otro dato fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad es la existencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). Éstos están directamente implicados en la gravedad de este padecimiento. En la mayor parte de los casos, se encuentran pANCA, es decir, anticuerpos dirigidos contra el antígeno mieloperoxidasa en el citoplasma de los neutrófilos, quienes al ser activados son los mediadores del daño endotelial.¹⁰⁻¹⁶ Éstos se encuentran en 60 al 70% de los casos. En ocasiones los cANCA pueden ser positivos hasta en 30% de los pacientes.

Finalmente, el tratamiento oportuno es determinante en la progresión de la glomerulonefritis, la cual lleva a daño renal crónico y a la necesidad de diálisis incluso en 70% de los pacientes. Además, la mortalidad por retraso en el tratamiento se incrementa a 45% y en ausencia de tratamiento es de 90% o mayor.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Hombre de 53 años que fue admitido al hospital debido a un cuadro de insuficiencia renal aguda severa.

El paciente comenzó su padecimiento cinco meses antes de su hospitalización. Inicialmente los síntomas no fueron específicos, tenía: mal estado general, fiebre de 38°C, mialgias y artralgias generalizadas, odinofagia y rinorrea purulenta. Fue atendido en distintos hospitales con una serie de tratamientos consecutivos con base en analgésicos, antiinflamato-

rios y varios antibióticos. Tuvo mejoría parcial, temporal e intermitente del cuadro, pero sin remisión. Un mes previo a su hospitalización se le realizaron exámenes de laboratorio donde resaltaba: creatinina de 4.2 mg/dL y depuración de creatinina en orina de 24 horas de 18 mL/min.

A su ingreso, el paciente estaba deteriorado en su estado general, con: astenia, adinamia, náusea, rinorrea aún purulenta, febrícula, pérdida de peso de 14 kg en un periodo de cinco meses y oliguria. En el examen físico se encontró: a un paciente delgado, con palidez generalizada en las mucosas y tegumentos, decremento en su masa muscular en todo el cuerpo, aliento urémico y dolor a la movilización de todas las articulaciones; en la palpación de los músculos de las cuatro extremidades se encontró flogosis en la articulación interfalángica del pulgar izquierdo y edema de miembros inferiores hasta las rodillas. Durante su estancia en el hospital padeció hemoptisis franca, disnea y fiebre, sin llegar a requerir intubación orotraqueal.

Los análisis de laboratorio mostraron: datos de insuficiencia renal aguda con creatinina de 20.6 mg/dL y urea de 368 mg/dL; hemoglobina de 8.3 g/dL, tres hemocultivos negativos, serología para VIH, VHB y VHC negativos, anticuerpos antinucleares y anti-DNA negativos y concentraciones de complemento (C3 y C4) normales; la serología para pANCA era fuertemente positiva 1:160 y cANCA negativos, y sedimento urinario con leucocitos incontables, cilindros leucocitarios 3 por campo, abundantes eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios 2 por campo, lo anterior compatible con glomerulonefritis.

Los estudios de gabinete reportaron, a su ingreso, radiografía de tórax normal (figura 1); durante el episodio de hemoptisis, una segunda radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar bilateral sugerente de hemorragia pulmonar (figura 2). También, electrocardiografía con datos de neuropatía sensitivo-motora, mixta axonal y segmentaria que afectaba las cuatro extremidades.

Finalmente, el estudio histopatológico de la biopsia renal mostró glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar necrotizante, además de imágenes en semiluna (crescéntica) compatibles con poliangeítis microscópica (figura 3).



Figura 1. Radiografía de tórax normal.



Figura 2. Infiltrado alveolar bilateral sugerente de hemorragia pulmonar.

Se inició tratamiento de inducción con tres bolos en días consecutivos con metilprednisolona 500 mg; posteriormente continuó con seis ciclos mensuales de ciclofosfamida a la dosis de 500 mg/m² de superficie corporal. Actualmente se encuentra en remisión, asintomático, con tratamiento sustitutivo de la función renal y es susceptible de recibir trasplante renal.

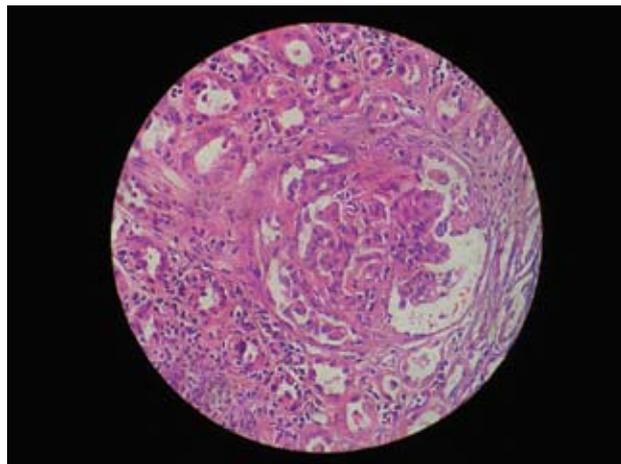


Figura 3. Biopsia renal con glomerulonefritis proliferativa.

DISCUSIÓN

Las glomerulonefritis de progresión rápida engloban un conjunto de enfermedades clínico-patológicas que se distinguen por descenso rápido y progresivo de la función renal, acompañado de proteinuria y sedimento nefrítico y, desde el punto de vista anatómico-patológico, por encontrar semilunas en más del 50% de los glomérulos. Las semilunas están constituidas por una proliferación e infiltración circunferencial de células de aspecto epitelial que se disponen externamente al ovillo glomerular, en el espacio urinario de Bowman. En algunos pacientes, como sucede en los afectados por poliangeítis microscópica, puede ser concomitante a glomerulonefritis necrotizante.

Las glomerulonefritis de rápida progresión pueden ser primarias o secundarias, dependiendo de si la afectación renal aparece aisladamente o en el contexto de otra enfermedad o proceso patológico. Entre las primarias está la glomerulopatía influida por anticuerpos antimembrana basal glomerular y entre las secundarias se encuentran las relacionadas con enfermedades infecciosas (glomerulonefritis postestreptocócica), multisistémicas (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Goodpasture y las vasculitis (poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener). Por último están las relacionadas con fármacos, como: alopurinol, rifampicina, hidralacina, enalapril y fenilbutazona.^{17,18}

En el presente caso, el paciente recibió el diagnóstico de poliangeítis microscópica, debido al cuadro clínico y a los datos de deterioro renal rápido, afectación pul-

monar, pANCA, sedimento urinario con eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios y biopsia renal con datos de glomerulonefritis crescética y necrotizante. El tratamiento llevó a la remisión del cuadro agudo de insuficiencia renal y hemorragia pulmonar; sin embargo, debido al tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico (alrededor de cinco meses), fue imposible la recuperación de su función renal y requirió hemodiálisis permanente.

El diagnóstico retrasado de la poliangeítis microscópica incrementa el riesgo de padecer insuficiencia renal terminal hasta en 70% de los casos; aumenta también el riesgo de muerte en 45% y en los pacientes no diagnosticados y no tratados la mortalidad asciende a 90%. Los reportes de remisión espontánea son raros.¹⁹⁻²¹

CONCLUSIÓN

La poliangeítis microscópica constituye una vasculitis de pequeños vasos que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes con síndrome riñón-pulmón y en aquellos con glomerulonefritis de rápida progresión. El retraso en el diagnóstico de esta enfermedad conlleva un impacto grave en la supervivencia y en la funcionalidad del paciente; por lo que el tratamiento oportuno es importante para evitar la progresión a insuficiencia renal crónica irreversible y necesidad de tratamiento sustitutivo.

REFERENCIAS

- Fernández PP, Álvarez RS, Jones CM. Poliangeítis microscópica. *Piel* 2003;18(5):259-63.
- Matteson EL. Historical perspective on the classification of vasculitis. *Arthritis Care Res*, 2000;13(2):122-7.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):414-9.
- Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(s6):80-2.
- Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: How and when do they start? *Arthritis Rheum* 2003;49(5):709-15.
- Watts RA, Scott DG, Lane SE. Epidemiology of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Clev Clin J Med* 2002;69(S2):84-7.
- Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56(5):1751-89.
- Hauer HA, Bajema IM, van Houwenlingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80-89.
- Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, et al. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):539-49.
- Mansi IA, Opran A, Rosner F. ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Am Fam Physician* 2002;65(8):1615-21.
- Kamesh L, Harper L, Savage C. ANCA-Positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002,13:1953-60.
- Harper L, Savage C. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 2000;190:349-59.
- Hauer HA, Hagen EC, de Heer E, et al. Glomerulonephritis in the vasculitides: Advances in immunopathology. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:17-21.
- Muller Kobold AC, van den Geld YM, Linburg PC, et al. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1366-75.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.
- Russel KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:463-8.
- Vergunst CE, van Gorp E, Hagen EC, et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):532-8.
- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):666-75.
- Jayne DR. Conventional treatment and outcome of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clev Clin J Med* 2002;69(s2):110-5.
- Guillevin L. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: A prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003;49(1):93-100.
- Plassance M, Goldsmith DJ. Spontaneous and protracted partial remission of microscopic polyangiitis. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):1113-7.



En la página 93 del volumen 22 de Medicina Interna de México aparece nuestro trabajo intitulado: **Trombofilia multifactorial en México: Descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas.**

Probablemente como parte de la revisión de estilo se hicieron algunas modificaciones al texto y una de ellas debe ser resaltada ya que cambia totalmente el significado del trabajo. En el texto original se señala, en varias ocasiones, la “resistencia a la proteína C activada”, que se ha cambiado en el texto final impreso por “resistencia a la proteína C reactiva”.

La “proteína C activada” a la que se refiere el texto original no tiene ninguna relación con la “proteína C reactiva”; la primera es un componente muy importante del sistema de coagulación/anticoagulación, en tanto que la segunda es un reactante de fase aguda que no tiene relación con el trabajo.

Atentamente,

Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles
Q.C. Israel Parra Ortega
Clínica Ruiz de Puebla

El editor responde

Nos sentimos realmente apenados por esta situación motivo por el cual le ruego acepte nuestras disculpas junto con la promesa de poner el máximo cuidado y atención de ahora en adelante.

Después de leer con atención la Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial publicada este año¹ me llama la atención que no se considere al síndrome de apnea/hipopnea al dormir (SAHD) como una de las más importantes causas de hipertensión arterial sistémica (HTA) en México, a diferencia del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure,² que señala al SAHD como una de las primeras causas de HTA secundaria con base en diversos estudios donde se ha encontrado que: *a)* una tercera parte de los pacientes hipertensos sufren de SAHD,³ *b)* en pacientes con HTA resistente este porcentaje sobrepasa el 80%⁴ y *c)* el tratamiento con ventilación con presión positiva continua en la vía aérea mejora las cifras de tensión arterial.⁵

En realidad el SAHD tiene tantas y tan variadas complicaciones a nivel cardiovascular y metabólico⁶⁻⁹ que obligan a que el médico internista siga de cerca la evolución en el conocimiento en esta enfermedad.

Atentamente,

Dr. José Luis Alva y Pérez

Neumólogo. Director Médico de Sleep Center International, Ciudad Juárez, Chihuahua

REFERENCIAS

1. Grupo Mexicano de Hipertensión. Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. *Med Int Mex* 2006;22:44-78.
2. Chobanian VA, Bakris LG, Black RH, Cushman CW, et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
3. Peppard PE, Young TW, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
4. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7.
5. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
7. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-9.
8. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep Heart Health Study I. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:670-6.
9. Montserrat JM, Hernández L, Nacher M, Barbé F. Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol* 2004;40 (Suppl 6):27-34.



Título: Los girasoles ciegos
Autor: Alberto Méndez
Edición: 10ª
Ciudad de la editorial: Barcelona
Editorial: Anagrama
Año de edición: 2006

Se trata de un libro excepcional, por varios motivos. Es el único libro de Alberto Méndez, a pesar que fue un hombre dedicado toda su vida a la literatura: participó en varias editoriales, como organizador, corrector, promotor, funcionario; desde la época que esto en España era una aventura libertaria, que pagó con diversas penas y sentencias. Fue también guionista cinematográfico y colaboró en varios éxitos de la célebre Pilar Miró. Sin embargo, no había publicado nada propiamente personal hasta que con uno de los cuentos que forman este libro participó y ganó el certamen Max Aub del 2002.

El tema de los cuatro cuentos que conforman el libro puede parecer, a primera vista, limitante para un público amplio, pero cuando se lee, se percata uno de que no es así. El libro trata de la época inmediatamente posterior al final de la Guerra Civil Española, por cierto un capítulo aparentemente no cerrado, se sigue hablando y escribiendo, como si estuviera muy cercano y la guerra terminó hace cerca de 70 años.

La Transición y el intento de olvido sin perdón pueden ser los responsables de esta larga expiación, del interminable duelo.

La primera edición del libro está hecha al principio del 2004 y poco tiempo después el autor falleció. En

2005 se le otorgaron varios premios que el autor no disfruta; por lo tanto, es un autor de obra única.

En los cuentos que conforman el libro consigue cuatro narraciones soberbias, desgarradoras, escritas magistralmente, domina el difícil arte del cuento, en breve espacio consigue un dominio total de la situación y un análisis profundísimo de los personajes, no de uno, sino de los personajes de sus cuentos, que por cierto son eso: cuentos aislados, la posible línea argumental que los une no hace de ellos capítulos de una novela. Algún crítico ha dicho que parece un libro escrito durante toda la vida, no sé si esto sea cierto; pero si lo es, y es el único fruto literario de Alberto Méndez debería sentirse orgulloso.

Los cuentos están sumamente cuidados desde el punto de vista literario, argumental y psicológico, los cuatro terminan de una manera definitiva, absolutamente final, se agotan de manera que todos, personajes y lector, están exhaustos. No hay más que decir, aunque puedan surgir muchísimos comentarios sobre ellos. La lectura de *Los girasoles ciegos* es dramática, pero no por ello debe uno privarse de hacerlo. Los médicos deberíamos leer a Alberto Méndez, cuando menos para cuestionarnos si la depresión es siempre sólo endógena.

Dr. Manuel Ramiro Hernández
Editor



Noviembre del 2005

Doctor
JOSÉ HALABE CHEREM
Presidente 2006-2007
Colegio Mexicano de Medicina Interna

Presente

El paso del huracán Wilma por el estado de Quintana Roo causó daños y pérdidas que todos los mexicanos lamentamos profundamente. El gobierno de la República, al igual que muchas organizaciones civiles de nuestro país, ha actuado en apoyo al pueblo de Quintana Roo.

Con las acciones emprendidas y la coordinación de esfuerzos de todos los participantes en la renovación de los sitios e instalaciones turísticas de este estado –Cancún, Cozumel, Isla Mujeres y Playa del Carmen–, en 2006 estaremos listos para retomar el lugar privilegiado que la Riviera Maya ocupa entre los principales destinos turísticos del mundo.

Estoy enterado que la organización que usted preside ha programado, en fecha próxima, la realización de un importante evento para cuya sede ha considerado al estado de Quintana Roo.

Quiero comentarle que, con toda certeza, la infraestructura y los servicios turísticos estarán operando al cien por ciento para la fecha de celebración de su evento, por lo que éste podrá desarrollarse con absoluta normalidad; el estado de Quintana Roo estará listo, como siempre, para recibir a todos sus visitantes y satisfacer sus expectativas.

Por eso, en este momento es de fundamental importancia para la recuperación de la economía estatal que el XXIX Congreso Nacional de Medicina Interna, que se ha previsto llevar a cabo, se realice en la ciudad de Cancún.

He instruido al C. Secretario de Turismo, licenciado Rodolfo Elizondo, que establezca comunicación con usted, a fin de ampliar la información que requiera.

El gobierno de la República agradece y reconoce altamente a usted y su organización, este encomiable gesto de apoyo hacia los quintanarroenses.

Atentamente

VICENTE FOX QUESADA
Presidente de los Estados Unidos Mexicanos