



## Mensaje

**L**a misión del Colegio de Medicina Interna es agrupar a los médicos internistas del país para propiciar su desarrollo, actualización, a través de actividades académicas, de investigación y de representatividad, con el propósito de lograr una atención integral y de calidad a la población adulta, ejercida en el marco de los más altos valores de la medicina.

El Colegio de Medicina Interna de México, al que dignamente pertenecemos, es una Institución que actualmente cuenta con un prestigio académico, producto del trabajo de las mesas directivas previas y de muchos internistas con proyección nacional e internacional, ya que se ha incrementado el vínculo que existe entre nuestro Colegio y algunas asociaciones médicas de Latinoamérica y Estados Unidos de Norteamérica.

Es por ello que no debemos dejar pasar por alto, en este ciclo 2009, la oportunidad de tener un programa académico que nos permita fortalecer las relaciones académicas entre los miembros del Colegio, así como con otras asociaciones nacionales e internacionales.

Nuestro programa académico tiene como objetivo tratar los principales problemas que impactan la salud en México y en el mundo, con lo que se pretende mantener vigentes las competencias clínicas del dominio del internista. Por esta razón, el Consejo Directivo tiene el privilegio de invitarle a sus diversas actividades.

El internista debe ser un experto en semiología, en técnicas de abordaje de una persona enferma, desde la anamnesis hasta la exploración física, pero también debe ser un experto en la interpretación de los recursos de diagnóstico (tecnología médica), en patología médica (conocimiento de la enfermedad) y en clínica médica (la aplicación asistencial del saber al caso particular). La sumatoria es la especialidad de Medicina Interna.

Por lo anterior proponemos, durante este ciclo, un programa actualizado, variado, equilibrado y de interés general que permita mejorar nuestra competencia a favor de nuestra superación y el bienestar de la razón de ser: nuestros pacientes, contando para ello con profesores nacionales y extranjeros, en donde la participación de cada uno de ustedes juega un papel importante.

Otro objetivo es mejorar el sentido de pertenencia entre los colegiados. Para lograrlo hemos propuesto la elaboración de protocolos de investigación, con la participación de las filiales, reuniones para la elaboración de consensos (guías adaptadas a la población mexicana), y la publicación del libro *Historia de la Medicina Interna en México*. En ésta, además de difundir nuestras raíces como internistas, se escribirá la historia de cada capítulo del Colegio y rendirá homenaje al reconocer el trabajo, la dedicación y participación en las actividades que han desarrollado los internistas para lograr el sólido prestigio que se tiene del Colegio entre la comunidad médica, las autoridades de salud, la sociedad civil y los propios internistas.

Es por ello que debemos continuar unidos y trabajar por la excelencia académica. El filósofo francés Charles-Louis de Secondat, Barón de la Bède y de Montesquieu menciona: "La sociedad no son los hombres, sino la unión de los hombres". Aplicado al Colegio: "El Colegio no son los colegiados, sino la unión de los colegiados". También, el escritor y político español Juan María Donoso Cortés comenta: "Hay que unirse no para estar juntos, sino para hacer algo juntos".

**María Guadalupe Castro Martínez**  
*Presidenta del Colegio de Medicina Interna  
de México*

---

La versión completa de este artículo también está disponible en:  
[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)



## Abordaje fisiopatogénico intensivo de pacientes con diabetes en un hospital general

Jaime Carranza Madrigal,\* Yessica Escutia Valtierra\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la diabetes mellitus es la primera causa de mortalidad en México, circunstancia que se torna en un problema de salud pública que afecta al 10% de los adultos mayores de 20 años de edad.

**Objetivo:** reportar los resultados de la aplicación de un esquema de tratamiento intensivo y fisiopatogénico a pacientes diabéticos atendidos en un hospital de segundo nivel.

**Pacientes y método:** pacientes con diagnóstico de diabetes establecido en la Clínica del Síndrome Metabólico del Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán. Todos los médicos atendieron a sus pacientes siguiendo unos lineamientos específicos en cuanto indicación de dieta, ejercicio y fármacos (restricción de carbohidratos simples, almidones y grasas saturadas, mayor consumo de grasas monoinsaturadas y alimentos ricos en fibra soluble y práctica de ejercicio aeróbico).

**Resultados:** se atendieron 192 pacientes con edad promedio de 54.7 años, con evolución a partir del diagnóstico, en promedio, de 6.9 años. Con el tratamiento intensivo se registraron descensos significativos en las cifras de glucemia en ayuno, glucemia posprandial, hemoglobina glucosilada, colesterol total, triglicéridos, C-LDL y presión arterial diastólica.

**Conclusión:** la atención médica intensiva de la diabetes, que incluye las metas de lípidos y presión arterial, además de las de glucosa, ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** diabetes, tratamiento intensivo, glucemia en ayuno, glucemia posprandial, hemoglobina glucosilada, colesterol total, triglicéridos.

### ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus is the first cause of death in Mexico, which becomes a public health problem affecting 10% of adults older than 20 years.

**Objective:** To report the results of an intensive and physio-pathogenic treatment scheme applied to diabetic patients assisted in a second level hospital.

**Patients and methods:** Patients with diabetes diagnosis established at Metabolic Syndrome Clinic of General Hospital Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacan. All physicians assisted their patients following the specific guidelines about indication of diet, exercise and drugs (simple carbohydrate, starch and saturated fats restriction, increased intake of monounsaturated fats and soluble fiber-rich foods and practicing of aerobic exercise).

**Results:** One hundred ninety-two patients with a mean age of 54.7 years were assisted, with evolution since diagnosis, in average, of 6.9 years. With the intensive treatment significant decrements in fasting glycemia, postprandial glycemia, glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, LDL-C and diastolic blood pressure were registered.

**Conclusions:** Intensive medical assistance of diabetes, which includes lipids and blood pressure goals, besides of glucose's, has demonstrated to reduce the cardiovascular risk.

**Key words:** diabetes, intensive treatment, fasting glycemia, postprandial glycemia, glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides.

\* Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y Clínica del Síndrome Metabólico del Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán.

\*\* Estudiante del quinto grado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, 58000, Morelia, Michoacán, México.

Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: diciembre, 2008

Este artículo debe citarse como: Carranza MJ, Escutia VY. Abordaje fisiopatogénico intensivo de pacientes con diabetes en un hospital general. Med Int Mex 2009;25(1):3-8.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**L**a diabetes mellitus es la primera causa de mortalidad en México,<sup>1</sup> circunstancia que se torna en un problema de salud pública que afecta al 10% de los adultos mayores de 20 años de edad.<sup>2</sup> La finalidad de su tratamiento consiste en evitar sus complicaciones vasculares. Para alcanzar las metas terapéuticas,<sup>3,4</sup> en la Clínica del Síndrome Metabólico del Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán, se propuso un manejo intensivo y fisiopatogénico de los pacientes diabéticos que ahí se atienden. En este artículo se reportan los resultados obtenidos luego de dos años de aplicar este método de tratamiento en un hospital de segundo nivel, con problemas de falta de recursos e información de los pacientes que ahí acuden y del personal que allí labora, comunes en nuestro medio.

## MÉTODO

Se invitó a los médicos que laboran en la Clínica del Síndrome Metabólico a tratar a los pacientes diabéticos de acuerdo con los siguientes lineamientos: hacer recomendaciones prácticas, escritas, fácilmente comprensibles acerca de la restricción de carbohidratos simples, almidones y grasas saturadas. Indicarles a los pacientes mayor consumo de grasas monoinsaturadas y alimentos ricos en fibra soluble. Además, recomendarles por escrito la práctica de ejercicio aeróbico de acuerdo con las condiciones del paciente: caminata durante 40 minutos por lo menos dos veces por semana, hasta llegar a una hora diaria, andar en bicicleta, trotar, realizar ejercicios aeróbicos de bajo impacto, o nadar 20 minutos por lo menos dos veces por semana.

Por lo que se refiere al tratamiento con fármacos, en los pacientes con sobrepeso se inició con metformina a dosis de 500 a 2,550 mg diarios; cuando no se alcanzó el control se agregó un secretagogo de insulina, como glibenclamida a dosis de 5 mg antes de cada alimento, repaglinida 0.5 a 2 mg antes de cada alimento, nateglinida 120 mg antes de cada comida o glimepirida 2 a 4 mg diarios o, por último, un inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP-4). En los pacientes sin sobrepeso se inició con el secretagogo de insulina y luego se agregó metformina, en caso de falta de control; posteriormente podía añadirse una tiazolidinediona, si el descontrol era predominantemente en ayunas, rosiglitazona a la dosis de 4 a 8 mg diarios o pioglitazona 15 a 45 mg diarios. Cuando el descontrol fue posprandial

se preferió acarbossa a dosis de 50 a 100 mg con el primer bocado de cada alimento. En caso de falta de control se agregó el fármaco que no se incluyó antes y si aun así no se alcanzaron las metas terapéuticas, se suspendieron los fármacos nocturnos y se inició la aplicación de insulina N 0.06 U/kg de peso por la noche a las 22:00 h hasta un máximo de 25 U. Si no se alcanzaban los objetivos de control se suspendían los antidiabéticos orales, a excepción de las tiazolidinedionas, y se comenzó el tratamiento con insulina con esquema mínimo de dos aplicaciones al día.

En caso de dislipidemia, el tratamiento fue dietético, con restricción calórica y plan de ejercicio si los pacientes tenían sobrepeso, restricción de carbohidratos en cuanto había hipertrigliceridemia y de grasas saturadas y colesterol cuando se trató de hipercolesterolemia. La duración de la dieta y de los fármacos que se agregaron se estableció de acuerdo con las recomendaciones del NCEP.<sup>5</sup>

Hipertensión: se atendió con base en los lineamientos establecidos por el JNC VII<sup>6</sup> en su más reciente versión y el II Consenso Nacional de Hipertensión.<sup>7</sup>

Se permitió que los médicos tratantes ajustaran libremente, según su criterio, la atención de los enfermos y se establecieron las siguientes metas terapéuticas: glucemia en ayuno: 80-100 mg/dL, glucemia de 2 horas posprandial: 80-140 mg/dL, hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 6.5%, presión arterial sistólica menor de 130 mmHg, presión arterial diastólica menor de 80 mmHg, colesterol total menor de 200 mg/dL, triglicéridos menores de 150 mg/dL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad menor de 100 mg/dL, y colesterol de lipoproteínas de alta densidad menor de 40 mg/dL.

## RESULTADOS

Se atendieron 192 pacientes (144 mujeres y 48 hombres) con edad promedio de  $54.7 \pm 14.3$  (desviación estándar) años, con evolución a partir del diagnóstico en promedio de  $6.9 \pm 7.07$  años (rango 32 años a un mes), peso:  $71.4 \pm 14.8$  kg, talla:  $1.56 \pm 0.09$  m e índice de masa corporal:  $29.5 \pm 5.6$ .

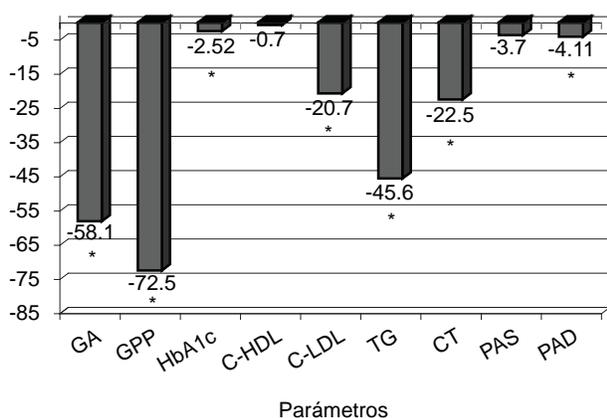
El cuadro 1 muestra los promedios de las variables evaluadas al inicio y al final del periodo de observación. Ahí se aprecia cómo hubo descensos significativos en las cifras de glucemia en ayuno, glucemia posprandial, hemoglobina glucosilada, colesterol total, triglicéridos, C-LDL y presión arterial diastólica; mientras que no hubo cambios

**Cuadro 1.** Efectos del tratamiento en las variables evaluadas. Promedio y desviación estándar

Variable	Inicio	Final
Peso (kg)	71.12±14.7	71.59±15.2
Índice de masa corporal	29.2±5.3	29.4±5.5
Glucemia en ayuno (mg/dL)	200.6±82.8	141.5±58.3**
Glucemia posprandial (mg/dL)	270.9±124.2	195.02±97.08**
Hemoglobina glucosilada (%)	9.17±1.9	7.38±1.2**
Colesterol total (mg/dL)	209.4±51.2	190.02±54.6**
Triglicéridos (mg/dL)	211.9±137.2	192.9±110.7**
Colesterol de LDL (mg/dL)	122.1±43.1	99.2±39.6*
Colesterol de HDL (mg/dL)	45.5±10.7	42.5±9.1
Presión arterial sistólica (mmHg)	140.9±29.9	138±28.9
Presión arterial diastólica (mmHg)	78.8±14.7	75.1±11.1**

\* = p < 0.05 vs inicio. \*\* = p < 0.01 vs inicio.

en el peso, IMC, C-HDL ni presión arterial diastólica de estos pacientes. La figura 1 ilustra el efecto del tratamiento establecido de acuerdo con los parámetros evaluados; se observa que se lograron descensos mayores a 50 mg/dL



**Figura 1.** Efectos del tratamiento intensivo en los parámetros evaluados. GA (glucosa en ayuno), GPP (glucosa posprandial), C-HDL, C-LDL y TG (triglicéridos) en mg/dL. PAS (presión arterial sistólica) y PAD (presión arterial diastólica) en mmHg y HbA1c en %.  
\* = p<0.05

en la glucemia en ayuno y más de 70 mg/dL en glucosa posprandial, superiores a 45 mg/dL en triglicéridos, a 20 mg/dL en colesterol total y C-LDL, de 4.1 mmHg en presión arterial diastólica y más de 2.5% en hemoglobina glucosilada, sin cambios significativos en C-HDL ni en presión arterial sistólica.

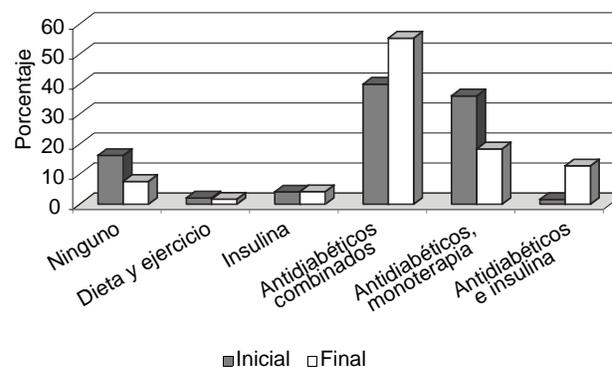
En el cuadro 2 se muestra el porcentaje de pacientes que estaban dentro de las metas del tratamiento al inicio y al final del periodo evaluado. Se observa que la frecuencia con que se alcanzaron las metas fue significativamente superior en todas las variables, excepto en la de presión arterial sistólica, con disminución significativa en los pacientes que estaban en meta de C-HDL al final del tratamiento, respecto al inicio del mismo.

**Cuadro 2.** Porcentaje de pacientes en meta de las variables evaluadas

Variable	Inicio	Final
Glucemia en ayuno	8.2	40.7*
Glucemia posprandial	8.4	36.9*
Colesterol total	47.6	62*
Triglicéridos mg/dL	34.7	46*
Colesterol de LDL	31.1	54.5*
Colesterol de HDL	67.5	44.4*
Presión arterial sistólica	41.2	42.8
Presión arterial diastólica	53.4	68.8*

\* p < 0.05 vs inicio.

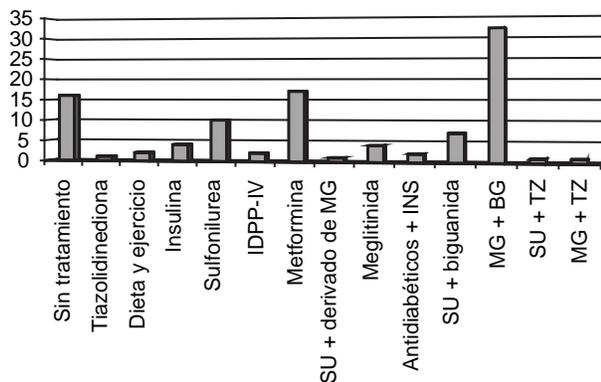
En la figura 2 se muestra el tratamiento que recibieron los pacientes antes de ser tratados en nuestra unidad, y el que tenían al terminar el periodo de observación. Se



**Figura 2.** Tratamientos recibidos por los pacientes al ser captados y al final del periodo de observación, expresados en porcentaje.

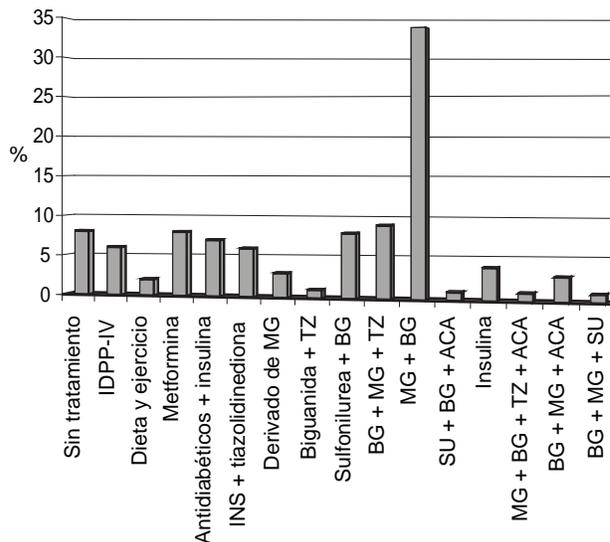
aprecia que los pacientes sin tratamiento evolucionaron igual que los que sólo recibieron antidiabéticos orales en monoterapia, mientras que se incrementó el porcentaje de pacientes que recibieron antidiabéticos combinados e insulina N nocturna, en combinación con antidiabéticos.

En las figuras 3 y 4 se ilustra la distribución de los tratamientos que recibieron los pacientes al inicio y al final del periodo de intervención; destaca el hecho de que al principio el tratamiento más utilizado fue la combinación fija de sulfonilureas y biguanidas, especialmente glibenclamida más metformina. La mayor parte del resto de los tratamientos fueron monoterapias y una octava parte de los pacientes no recibió ningún tratamiento. Al finalizar el estudio predominaron las combinaciones de antidiabéticos, especialmente de meglitinida y biguanida y otras de dos, tres e, inclusive, cuatro antidiabéticos, entre ellas combinaciones de fármacos orales e insulina nocturna. También se logró reducir a la mitad el porcentaje de pacientes que no se ajustaron a ningún tratamiento en la última evaluación.



**Figura 3.** Distribución de los tratamientos al inicio del estudio. IDPP-IV: inhibidores de dipeptidil peptidasa IV; SU: sulfonilurea; MG: meglitinida; INS: insulina; BG: biguanida; TZ: tiazolidinediona.

En el cuadro 3 se muestra el efecto de los diferentes esquemas antidiabéticos utilizados según la glucemia en ayuno y la glucemia posprandial. Los mayores efectos en la glucemia en ayuno se observaron con los esquemas de insulina, seguidos de las combinaciones de meglitinida + biguanida + tiazolidinediona, meglitinida + biguanida + acarbosa y meglitinida + biguanida. El menor efecto lo tuvo la monoterapia con sulfonilurea. En glucemia posprandial también los mejores resultados fueron con



**Figura 4.** Distribución de los tratamientos al final del estudio. SU: sulfonilurea; MET: metformina; BG: biguanida; MG: meglitinida; TZ: tiazolidinediona; ACA: acarbosa, IDPP-IV: inhibidores de dipeptidil peptidasa IV; INS: insulina.

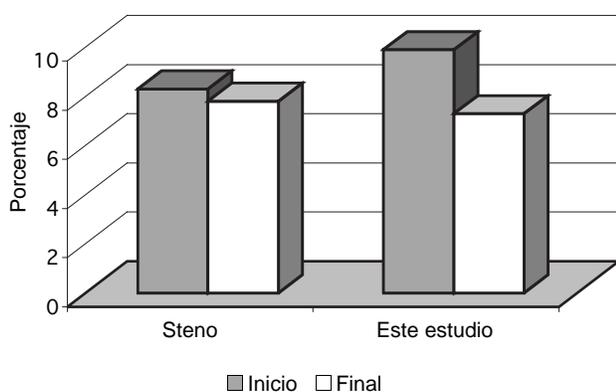
tratamiento con insulina, seguidos de meglitinidas en monoterapia y todos los esquemas que incluían meglitinidas.

**Cuadro 3.** Repercusión de los diferentes esquemas de tratamiento en la glucemia en ayuno (GA) y de dos horas posprandial (GPP). Los valores están expresados como descenso en mg/dL

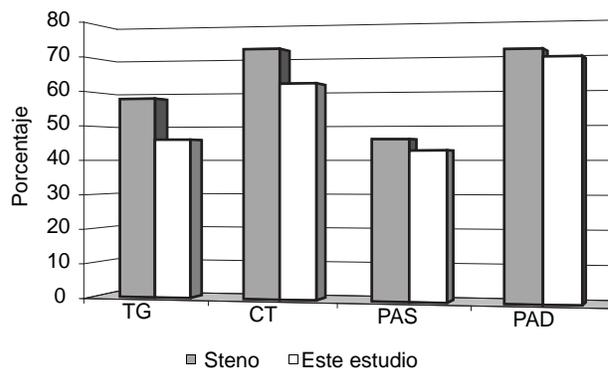
Tratamiento	GA	GPP
Biguanidas	-32.3	-48.1
Sulfonilureas	-10.8	-36.5
Dieta y ejercicio	-30.5	-60.6
Meglitinidas	-40	-93.4
Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV	-60	-56.7
Sulfonilurea más biguanida	-54.7	-31.4
Meglitinidas + biguanida	-62.7	-96.6
Meglitinida + biguanida + tiazolidinediona	-70.4	-90.8
ADO + insulina nocturna	-43.1	-37.5
Insulina + tiazolidinediona	-71.8	-43.2
Insulina	-139	-171
Meglitinida + BG + acarbosa	-65.7	-114

## DISCUSIÓN

La atención médica intensiva de la diabetes, que incluye las metas de lípidos y presión arterial, además de las de glucosa, ha demostrado reducir el riesgo cardiovascular; por ello no se justifica un estudio más que compare terapias “convencionales” con abordajes estrictos, sino que debe hacerse un cambio orientado a alcanzar todos los objetivos terapéuticos, como la manera habitual de tratar al paciente diabético. En nuestro medio existen limitantes, sobre todo de tipo cultural y económico, que dificultan que los pacientes se apeguen a los tratamientos y, por tanto, que alcancen las metas de control. El esfuerzo aquí expuesto, además de tratar de manera intensiva a los pacientes, consistió en un abordaje lógico fundamentado en las alteraciones fisiopatológicas predominantes en cada caso. La figura 5 muestra cómo las concentraciones de hemoglobina glucosilada obtenidas fueron semejantes a las del estudio de la clínica de Steno, en Dinamarca, y el porcentaje de metas alcanzadas también fue muy similar, a pesar de las diferencias de recursos existentes entre nuestro país y el escandinavo (figura 6). En el estudio danés, el porcentaje de pacientes que alcanzaron las metas de control glucémico fue muy bajo, pero se utilizó la medición de HbA1c como el parámetro de control, mientras que nosotros recurrimos a la glucemia en ayuno y la glucemia posprandial, de la que depende, en mayor medida, el riesgo cardiovascular de los diabéticos. Para alcanzar las metas posprandiales utilizamos, básicamente, fármacos que estimulan la secreción de insulina plasmática, sobre todo los de latencia corta, como las meglitinidas (repaglinida o nateglinida)<sup>9,10</sup>



**Figura 5.** Porcentaje de hemoglobina glucosilada alcanzado en el estudio de Steno y en este reporte.



**Figura 6.** Porcentaje de alcance de metas en el estudio de Steno y el presente reporte.

o los que actúan en cuanto los alimentos llegan al intestino (como los IDPP-4),<sup>11</sup> con mejores resultados que las sulfonilureas, especialmente la glibenclamida,<sup>12</sup> cuyo efecto máximo se alcanza a las cuatro horas, lo que dificulta su posología en relación con los alimentos. Está claro que el tratamiento con glibenclamida no puede evaluarse con glucemia en ayuno porque este fenómeno depende de la gluconeogénesis hepática nocturna y, por tanto, se obtienen mayores ventajas con metformina<sup>13</sup> o con tiazolidinediona,<sup>14,15</sup> que reducen la resistencia a la insulina, especialmente en el hígado. Por último, es importante la aplicación de insulina de acción intermedia por la noche, porque al reducirse la producción hepática de glucosa durante este periodo se consigue disminuir la glucemia de ayuno y la glucotoxicidad concomitante favorece una mejor respuesta a los antidiabéticos orales. Cuando el control no se logra debe pasarse lo más pronto posible al tratamiento con insulina, que es el método que ofrece el mejor control de la glucemia.

## CONCLUSIONES

A pesar de los problemas de recursos, espacios, tiempo y factores negativos de tipo económico y sociocultural, en nuestro medio es posible obtener resultados semejantes a los reportados en la bibliografía internacional con intervenciones intensivas.

## REFERENCIAS

1. Causas de Mortalidad en México 2003: Estadísticas de Mortalidad, Secretaría de Salud. <http://www.ssa.gob.mx>.

2. Velázquez-Monroy y col. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
3. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007;30 suppl 1:S4-S41.
4. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Associations for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *European Heart Journal* 2007;28:88-136.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
6. Chobanian A, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
7. Grupo Mexicano de Hipertensión. Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. *Med Int Mex* 2006;22:44-78.
8. Gaede P, Vedel P, Laersen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
9. Hatorpe V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:471-83.
10. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of neteglinide. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:97-120.
11. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week Monotherapy with the DPP-4 Inhibitor Vildagliptin Improves Glycemic Control in Subjects with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 2006;38:423-28.
12. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:511-21.
13. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
14. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1605-11.
15. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. The rosiglitazone clinical trials study group: rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-88.

## Relación entre horas de sueño y síndrome metabólico

Esaú Juárez Reyes,\* Nayeli Jiménez Saab,\*\*\* José Juan Lozano Nuevo,\*\* M Fernández Aguilar\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome metabólico es un grupo de factores de riesgo interrelacionados que incrementan el riesgo cardiovascular. Aún es incierto si este grupo resulta de múltiples factores de riesgo subyacente o es una causa única. Las demostraciones sugieren que la restricción del sueño afecta adversamente al metabolismo. La restricción del sueño puede dañar la tolerancia a la glucosa, alterar las concentraciones de leptina y grelina e incrementar el hambre y apetito, sobre todo para alimentos con alto contenido de carbohidratos que, a su vez, aumentan el síndrome metabólico.

**Objetivo:** evaluar la relación entre horas de sueño, los componentes del síndrome metabólico y el papel de guardia ABC, entre los residentes de dos instituciones de salud.

**Método:** estudio de casos y controles realizado en dos instituciones de salud, entre los meses de abril y mayo del 2008, con base en los criterios del Tercer Informe Nacional del Programa de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III). Participaron 65 residentes de segundo año o más, 33 con guardias ABC de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal, y 32 de especialidades sin esta práctica médica complementaria del Hospital General de México. A cada residente se le informaron las características y los objetivos del estudio; luego de su aceptación se recolectó la información por medio de una cédula. Se determinaron: la presión arterial, circunferencia de cintura, peso, talla e IMC. Se extrajo sangre en ayuno (de al menos ocho horas) para determinar las concentraciones de glucosa, colesterol HDL, triglicéridos e insulina.

**Resultados:** con menos de cinco como con más de ocho horas de sueño al día se encontró mayor susceptibilidad a padecer síndrome metabólico. El estado de salud metabólico encontrado en los residentes fue: obesidad IMC  $\geq 27$ , la incidencia global fue de 40%, 54.5 y 25% en el grupo expuesto y no expuesto, RM de 3.86 (IC 95% de 1.31 a 11.46)  $p=0.01$ . Concentraciones de triglicéridos, RM de 3.36 (IC 95% de 1.13 a 10.29)  $p=0.02$ . En cuanto a horas de sueño la RM fue de 2.82 (IC 95% de 0.97 a 8.33)  $p=0.04$ ; circunferencia de cintura en mujeres RM de 18.0 (IC95% de 2.25 a 158)  $p=0.003$ , en hombres RM de 6.48 (IC 95% de 1.27 a 35.99)  $p=0.02$ . Concentraciones de colesterol HDL; mujeres RM de 1.33 (IC 95% de 0.24 a 7.42)  $p=1.00$ , en hombres RM de 1.33 (IC 95% de 0.31 a 6.56)  $p=0.02$ . Concentraciones de insulina, RM de 4.80 (IC 95% de 2.11 a 10.07)  $p=0.05$ , HOMA RM de 5.53 (IC 95% de 2.66 a 20.54)  $p=0.12$

**Conclusión:** el residente expuesto a guardias ABC tiene alta incidencia de síndrome metabólico y obesidad, con 2.5 y 2.8 mayor riesgo, respectivamente.

**Palabras clave:** síndrome metabólico, insulino-resistencia, horas de sueño, guardias ABC, incidencia.

### ABSTRACT

**Background:** The metabolic syndrome represents a clustering of several interrelated risk factors of metabolic origin that are thought to increase cardiovascular risk. It is still uncertain whether this clustering results from multiple underlying risk factors or whether it has a single cause. The evidence suggests that restricting sleep adversely affects metabolism. The restriction of sleep can damage glucose tolerance, alter levels of leptin and ghrelin increasing hunger and appetite, especially for foods with high carbohydrates content dense favouring the development of metabolic syndrome.

**Objective:** To assess the relationship between hours of sleep, the components of the metabolic syndrome and the role of guard ABC, among residents of two health institutions.

**Methods:** According to the criteria of the third report of the national cholesterol education program (NCEP-ATP III) designed a case-control study in two health institutions. 65 residents of second year or more, 33 with guards ABC Secretary of Health of the Government of Mexico City (SSDF) and 32 of specialties that do not have this complementary medical practice General Hospital of Mexico (HGM) for the period from March to May of 2008; was informed each resident, and after their acceptance was to collect information on the document, was given blood pressure, waist circumference, weight, height, BMI. Extraction fasting blood of least 8 hours to determine glucose levels, HDL cholesterol, triglycerides, and fasting insulin levels.

**Results:** With less than five hours of sleep a day, as well as with more than eight, a higher susceptibility to have metabolic syndrome was found. Metabolic health status found in residents was: Obese BMI  $\geq 27$ , the overall incidence was 40%, 54.5% and 25% in the group exposed and unexposed respectively with an odds ratio of 3.86 (95% CI 1.31 to 11.46)  $p=0.01$ . Levels of triglycerides, with an odds ratio of 3.36 (95% CI 1.13 to 10.29)  $p=0.02$ , hours of sleep, with an odds ratio of 2.82 (95% CI 0.97 to 8.33)  $p=0.04$ ; women with waist circumference, with an odds ratio of 18.0 (95% CI 2.25 to 158)  $p=0.003$ , men with an odds ratio of 6.48 (95% CI 1.27 to 35.99)  $p=0.02$ . Levels of HDL cholesterol women, an odds ratio of 1.33 (95% CI from 0.24 to 7.42)  $p=1.00$ , men with an odds ratio of 1.38 (95%CI from

0.31 to 6.56)  $p=0.02$ . Levels of insulin, an odds ratio of 4.80 (95% CI from 2.11 to 10.07)  $p=0.05$ , HOMA an odds ratio of 5.54 (95% CI from 2.66 to 20.54)  $p=0.12$

**Conclusion:** The resident exposed to guards ABC has high incidence of obesity and metabolic syndrome, with an increased risk of 2.5 and 2.8 respectively. The sleep duration ( $\leq 5$ h) associated with the metabolic syndrome 1.8 greater risks in the exposed group; the associate hyperinsulinemia was 3.8 higher risks in the exposed group. We did not found direct relation between HOMA and guards ABC in this study.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, sleep, guards ABC, occurrence.

**E**l síndrome metabólico representa un grupo de factores de riesgo interconectados, de origen metabólico, que incrementan el riesgo cardiovascular, cuyo mecanismo fisiopatológico es la resistencia a la insulina con hiperinsulinismo compensador.<sup>1</sup>

El síndrome metabólico es un concepto clínico que se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial primaria, obesidad central, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, microalbuminuria y aterosclerosis. Estas alteraciones se vinculan fisiopatológicamente con resistencia a la insulina.<sup>2</sup>

Los criterios clínicos diagnósticos más ampliamente utilizados para definir el síndrome metabólico son los de la Organización Mundial de la Salud y los del Third Report of the National Cholesterol Education and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III).<sup>3</sup>

Con base en la definición del ATP III, en Estados Unidos la prevalencia global del síndrome metabólico es de 24%, con diferencias según el grupo étnico estudiado.<sup>4</sup>

En México se observó un incremento en la prevalencia de obesidad en sujetos mayores de 20 años (ENSA-2000).<sup>5</sup> La prevalencia del síndrome metabólico, según los crite-

rios de la OMS, se relaciona con la edad, lo que hace que a la Ciudad de México le corresponda 14.9%.<sup>6</sup>

Las evidencias sugieren que las alteraciones del sueño juegan un papel importante en la fisiopatología de la diabetes. El sueño obligado o deuda, experimentalmente inducido, incrementa la activación del eje suprarrenal hipotálamo-hipófisis, aumenta el cortisol por la tarde, daña la tolerancia a la glucosa y favorece la resistencia a la insulina.<sup>7</sup>

En el estudio realizado en jóvenes con una edad media de 22 años e IMC 23.6, la restricción de sueño (4 h) se vinculó con reducción de las concentraciones de leptina, incremento de grelina y del hambre y apetito, sobre todo de alimentos con alto contenido de carbohidratos.<sup>8</sup>

En el año 2005 la revista *Diabetes Care* publicó los resultados de un trabajo que reportó el incremento en la incidencia de diabetes en hombres de 45 a 65 años que dormían menos de cinco horas al día (16%), con dificultad para iniciar el sueño y mantenerlo; fue mayor en pacientes con  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. En mujeres se asoció con duración del sueño más o menos menor de nueve horas.<sup>9</sup> Los resultados fueron semejantes al estudio publicado en el 2006 que reportó un riesgo dos veces mayor de diabetes en hombres que dormían menos de cinco horas al día, y tres veces mayor con más de ocho horas de sueño.<sup>10</sup>

El residente de medicina se expone a cambios que repercuten en la alimentación, estrés, alteración en las horas de sueño, sobre todo en la especialidad médica con práctica complementaria de guardias cada tercer día, mismas que pueden contribuir a la aparición del síndrome metabólico.

La investigación que aquí se reporta se efectuó con el propósito de evaluar la relación entre horas de sueño, los componentes del síndrome metabólico y la influencia de la guardia ABC entre los residentes de dos instituciones médicas. Se utilizaron los criterios del NCEP-ATP III,<sup>11</sup> que se complementaron por los de autores mexicanos en cuanto a índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$ , circunferencia de cintura  $\geq 84$  cm en mujeres  $\geq 90$  cm en hombres.<sup>12</sup>

\* Residente de cuarto de año de Medicina Interna.

\*\* Profesor titular de Medicina Interna.  
Hospital General de Ticomán.

\*\*\* Profesor adjunto de Medicina Interna, Hospital General Xoco.

\*\*\*\* Químico farmacobiólogo, jefe del Laboratorio de Hormonas.  
Instituto Nacional de Neurología Dr. Manuel Velasco Suárez.

Correspondencia: Dr. Esaú Juárez Reyes. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis s/n, colonia Ticomán, 07330, México, DF.

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Juárez RE, Jiménez SN, Lozano NJJ, Fernández AM. Relación entre horas de sueño y síndrome metabólico. *Med Int Mex* 2009;25(1):9-16.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, efectuado en médicos residentes de dos instituciones médicas del Distrito Federal.

Se denominó Grupo A a los residentes de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal (guardias ABC) y Grupo B a los residentes del Hospital General de México (no ABC).

Para el cálculo de la N se tomó como referencia la prevalencia del síndrome metabólico en el Distrito Federal (15%) y se obtuvo una N de 32 (32 casos y 32 controles).<sup>6</sup>

La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo probabilístico sistemático en residentes del segundo año o más.<sup>13</sup>

Los criterios de inclusión fueron, para el Grupo A: residentes con sede hospitalaria en la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal y que estuvieran cursado el segundo año o más de la especialidad, con guardias asignadas ABC. Se incluyeron de manera indistinta residentes de cualquier especialidad que tuvieran, como mínimo, ocho horas de ayuno previo a la toma de la muestra sanguínea y consentimiento informado. Al Grupo B se incluyeron residentes del Hospital General de México que estuvieran en el segundo año o más de las especialidades que no les demandaban guardias tipo ABC, que tuvieran ocho horas de ayuno mínimo, previo a la toma de la muestra sanguínea, y consentimiento informado.

Criterios de eliminación: Grupo A y Grupo B: triglicéridos  $\geq 500$  mg/dL, muestra sanguínea y para determinación de insulina insuficientes o que no se contara con dicha muestra, cédula incompleta.

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico (NCEP-ATPIII) modificados se expresan en el cuadro 1.

En los respectivos hospitales se seleccionó, entre los meses de marzo y mayo del 2008, a los residentes que reunían las características indicadas.

En ambos grupos se excluyó a los residentes que no quisieron participar en el estudio, a quienes tenían diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipertiroidismo, hipotiroidismo, dislipidemia familiar, síndrome de ovario poliquístico, embarazo, o hubieran ingerido bebidas alcohólicas.

A cada residente se le informaron las características y los objetivos del estudio, y después de su aceptación se procedió a realizar una cédula de información obtenida en el momento, en la que aportaron los siguientes datos: edad,

**Cuadro 1.** Criterios y nivel de definición

Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura)	
Hombres	$\geq 90$ cm
Mujeres	$\geq 84$ cm
Triglicéridos	$\geq 150$ mg/dL
Colesterol HDL	
Hombres	$\leq 40$ mg/dL
Mujeres	$\leq 50$ mg/dL
Presión arterial	$\geq 130/ > 85$ mmHg
Glucosa en ayuno	$\geq 100$ mg/ dL
Índice de masa corporal (IMC)	Obesidad $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup>

Diagnóstico: tres o más criterios.<sup>11,12</sup>

sexo, guardias, especialidad, nombre, grado académico, carga genética para diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, sede hospitalaria, horas de sueño, dificultad para iniciar y mantener el sueño, frecuencia en los últimos tres meses (dificultad para iniciar y mantener el sueño), presión arterial, circunferencia de cintura, peso, talla, índice de masa corporal. La extracción de sangre se realizó en ayuno de al menos ocho horas para determinar las concentraciones de glucosa, colesterol HDL y triglicéridos. Las muestras se procesaron inmediatamente o en los siguientes tres días, después de centrifugarlas; se conservaron a  $-10$  °C. En el laboratorio de Hormonas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez se determinaron las concentraciones de insulina.

### Determinaciones

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron con métodos enzimáticos (Roche/Hitachi 747). El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se valoró por precipitación con dextrano-sulfato- $\text{Cl}_2\text{Mg}$ . La glucosa, por método enzimático, y la insulina, por inmunoquimoluminiscencia (analizador Immulite). La homeostasia con un equipo Model Assessment (HOMA), que se consideró como un índice indirecto de resistencia a la insulina y que se calculó según la fórmula descrita por Matthews y su grupo.<sup>14</sup> Para definir el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina se utilizaron los percentiles 75 de la insulina (12.75 U/mL) y HOMA (3.0) previamente establecidos.<sup>15,14</sup>

### Análisis estadístico

La selección de la muestra se realizó mediante muestreo probabilístico sistemático.<sup>13</sup> Para el análisis descriptivo se

utilizaron: el valor de la media, rango, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%. Para comparar los valores obtenidos entre residentes expuestos a guardias ABC y los no expuestos, se utilizaron, en el caso de variables, las pruebas de la ji al cuadrado y exacta de Fisher. El valor de  $p < 0.05$  se tomó como significativo y se utilizó EPI INFO 6.04d. Todos los valores de  $p$  fueron de dos colas.

## RESULTADOS

Se incluyeron 72 residentes de dos instituciones de salud (del mes de marzo a mayo del 2008) de los que se eliminaron siete: uno con hipotiroidismo, una con síndrome de ovarios poliquísticos, uno con triglicéridos mayores de 500 mg/dL, otro con hipertiroidismo y tres por pérdida de la muestra sanguínea.

Para el análisis se integró un grupo de 65 residentes: 29 mujeres (44.6%) y 36 hombres (55.4%), con límites de edad entre 25 y 34 años, y media de edad de 27.84 años  $\pm 1.72$ . Treinta y tres residentes del grupo A (50.8%) y 32 residentes del grupo B (49.2%). Del grupo A: 11 residentes del Hospital General Balbuena (16.9%), 16 del Hospital General de Ticomán (24.6%), seis del Hospital General Xoco (9.0%) equivalente al 50.0%, y del grupo B Hospital General de México (50%). La distribución de acuerdo con la especialidad fue: grupo A: Medicina Interna 13 (20.1%), Cirugía General 6 (9.2%), Ginecología 2 (3.1%), Ortopedia 3 (4.6%), Urgencias Médico-quirúrgicas 9 (13.8%). Del grupo B: Audiología 5 (7.7%), Genética 8 (12.3%), Oftalmología 9 (13.8), Rehabilitación 2 (3.1%) y Anatomía Patológica 8 (12.3%). La distribución de la presión arterial sistémica fue: rango de 90 a 130 mmHg, media 110 mmHg,  $\pm 7.84$ , presión arterial diastólica rango de 60 a 100 mmHg, media 71.15 mmHg,  $\pm 7.79$ , agrupada según la OMS en la figura 1 a y b.<sup>16</sup>

El índice de masa corporal se comportó de la siguiente manera: rango de 18.8 a 36.3, media 26.01  $\pm 4.00$ , agrupados según la NOM en la figura 2.<sup>17</sup>

Circunferencia de cintura: rango de 61.0 a 117.0 cm, media 85.53  $\pm 12.78$  cm, mujeres con cintura  $< 83.9$  cm 20 (69.0%) mujeres con cintura  $\geq 84$  cm 9 (31%), hombres con circunferencia de cintura  $< 89.9$  cm 16 (44.4%),  $\geq 90$  cm 20 (55.6%).

Las concentraciones de glucosa se reportaron de la siguiente manera: rango de 54 a 108 mg/dL, media 77.30  $\pm 11.45$  mg/dL (figura 3).

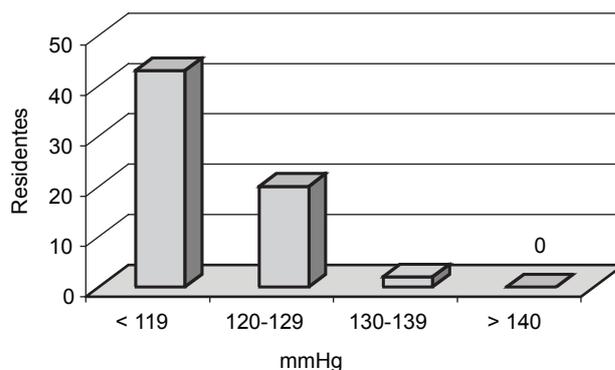


Figura 1a. Presión arterial sistólica según la OMS.

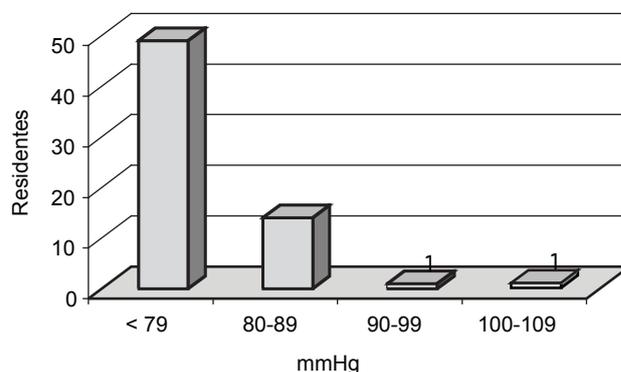


Figura 1b. Presión arterial diastólica.

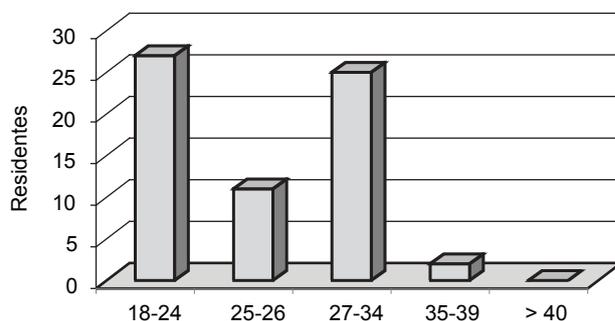
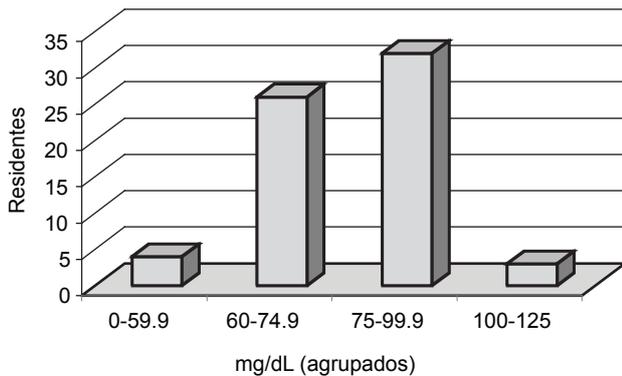


Figura 2. Grados de índice de masa corporal.

Concentraciones de triglicéridos: rango de 36 a 415 mg/dL, media 153  $\pm 90.96$  mg/dL, agrupados según el ATP III en la figura 4.

Concentraciones de colesterol HDL: rango de 27 a 64 g/dL, media 44.95  $\pm 9.49$ , agrupados según el sexo en la figura 5.

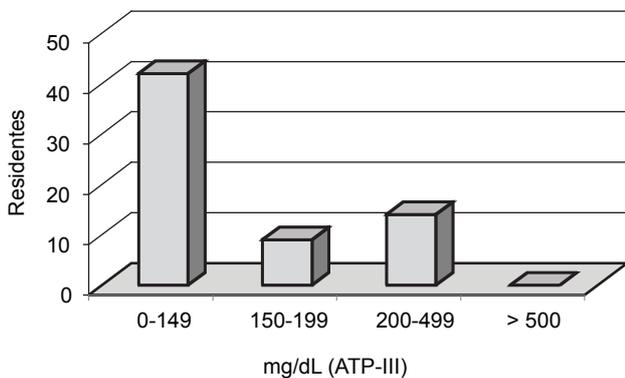


**Figura 3.** Concentraciones de glucosa.

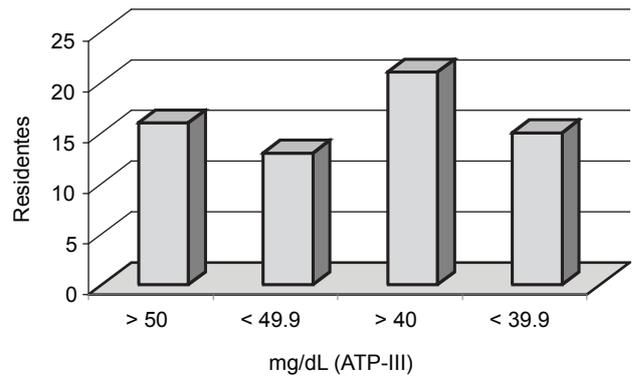
Concentraciones de insulina: rango de 2.1 a 27.9 UI, media  $7.49 \pm 5.83$ , de los cuales 10 tenían hiperinsulinemia  $\leq 12.75$  UI, cuatro mujeres, seis hombres, de éstos dos no contaban con guardias ABC, y 55 residentes con concentraciones de insulina  $\leq 12.74$  UI, 29 mujeres, 36 hombres.

El modelo homeostático (HOMA) se comportó de la manera siguiente: rango de 0.34 a 7.44, media  $1.59 \pm 1.42$ . Seis residentes resultaron con  $HOMA \geq 3$  (9.2%), cinco en el grupo A y 1 en el grupo B, de los cuales uno del sexo femenino y cinco del sexo masculino, 59 residentes con HOMA menor de 2.9 (90.8%), 28 mujeres y 31 hombres. Residentes con síndrome metabólico 18 (27.7%): 13 del grupo A y 5 del grupo B, sin síndrome metabólico 47 (72.3%).

Por lo que se refiere a los antecedentes de primera línea para diabetes mellitus e hipertensión arterial, se documentó en 25 residentes (38.5%), sin carga genética 40 (61.5%). Veintiséis residentes tenían  $IMC \geq 27$  (40%),



**Figura 4.** Concentraciones de triglicéridos.



**Figura 5.** Concentraciones de colesterol HDL.

54.5 y 25% en el grupo A y grupo B, respectivamente, 39 sin obesidad (60%).

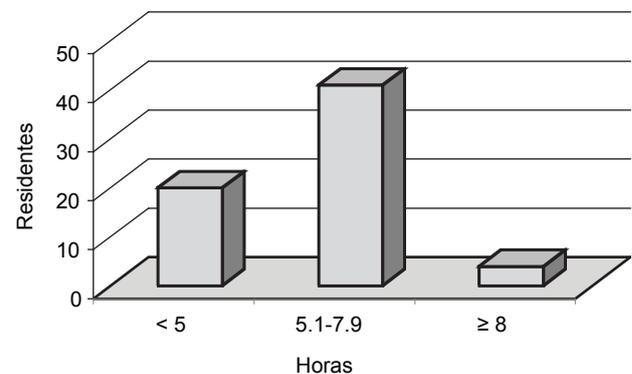
En cuanto a horas de sueño reportadas por los residentes, la distribución fue: rango de 4 a 8 h, media  $6.6 \pm 0.93$  h, 16 residentes con sueño “anormal” en el grupo A y 8 en el grupo B (figura 6).

En cuanto a problemas relacionados con dificultad para iniciar y mantener el sueño la distribución se comportó como se señala en la figura 7.

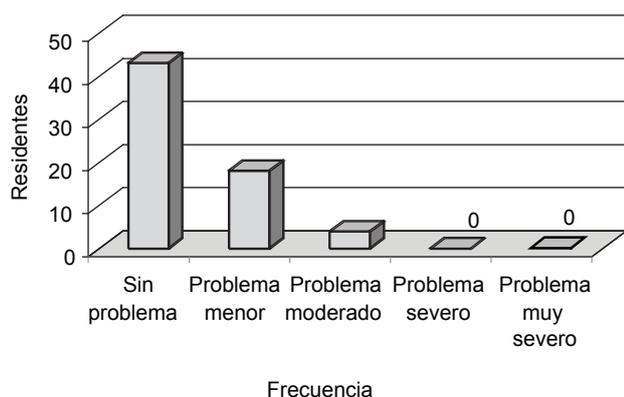
La frecuencia durante los últimos tres meses (dificultad para iniciar y mantener el sueño) se reportó como se señala en la figura 8.

Encontramos diferencias estadísticas significativas entre el grupo de guardias ABC y no guardias en el síndrome metabólico, la razón de momios fue de 3.51 (IC 95% de 1.07 a 12.34) ji al cuadrado de 4.58 con valor de  $p = 0.03$ .

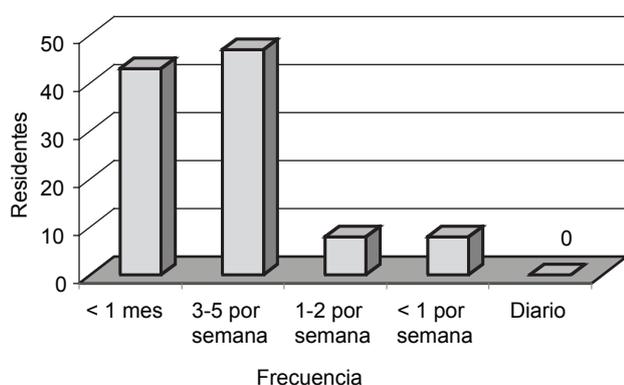
La obesidad, según la NOM, y la razón de momios fue de 3.86 (IC 95% de 1.31 a 11.46), ji al cuadrado de 6.48 con valor de  $p = 0.01$ .



**Figura 6.** Horas de sueño.



**Figura 7.** Distribución de problemas para iniciar y mantener el sueño.



**Figura 8.** Dificultad para iniciar y mantener el sueño.

En cuanto a concentraciones de triglicéridos la razón de momios fue de 3.36 (IC al 95% de 1.13 a 10.29) ji al cuadrado de 5.03 valor de  $p = 0.02$ .

La razón de momios para la circunferencia de la cintura en mujeres fue de 18.00 (IC al 95% de 2.25 a 158), prueba exacta de Fisher, valor de  $p = 0.003$ . En hombres, la razón de momios para circunferencia de cintura fue de 6.48 (IC al 95% de 1.27 a 35.99) prueba exacta de Fisher, valor de  $p = 0.02$ .

La razón de momios para horas de sueño ( $\leq 5h$ ) fue de 2.82 (IC al 95% de 0.97 a 8.33) ji al cuadrado de 3.85, valor de  $p = 0.04$ .

Por lo que se refiere a las concentraciones de colesterol HDL, en mujeres la razón de momios fue 1.33 (IC 95% de 0.24 a 7.42), con prueba exacta de Fisher y valor de  $p = 1.00$ , sin diferencia para uno u otro grupo. La razón de momios para concentraciones de colesterol HDL en hombres fue de 1.38 (IC 95% de 0.31 a 6.56) con prueba exacta de Fisher y valor de  $p = 0.02$ , sin diferencias para uno u otro grupo.

La razón de momios para las concentraciones de insulina fue de 4.80 (IC 95% de 2.11 a 10.07), con prueba exacta de Fisher y valor de  $p = 0.05$ , y para HOMA la razón de momios fue de 5.53 (IC 95% de 2.66 a 20.54), prueba exacta de Fisher y valor de  $p = 0.12$ , sin diferencias para uno u otro grupo. Cuadro 2 (variables metabólicas y antropométricas, RM, IC 95% valor de  $p$ ).

## DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía, las alteraciones del sueño pueden jugar un papel importante en la fisiopatología de

**Cuadro 2.** Variables metabólicas y antropométricas seleccionadas

Variables	Razón de momios	IC 95%	Valor de $p$
Síndrome metabólico	3.51	1.07-12.34	0.03
IMC	3.86	1.31 a 11.46	0.01
Triglicéridos	3.36	1.13 a 10.29	0.02
Cintura mujeres	18.00	2.25 a 158	0.003
Cintura hombres	6.48	1.27 a 35.99	0.02
Horas de sueño	2.82	0.97 a 8.33	0.04
HDL mujeres	1.33	0.24 a 7.42	1.00
HDL hombres	1.38	0.31 a 6.56	0.02
Insulina	4.80	2.11 a 10.07	0.05
HOMA	5.53	2.66 a 20.54	0.12

la diabetes. El sueño obligado o deuda experimentalmente inducida se ha asociado con aumento de la activación del eje suprarrenal hipotálamo-hipófisis, incremento de las concentraciones séricas de cortisol por la tarde y afectación de la tolerancia a la glucosa.<sup>7</sup>

Existe una clara relación entre obesidad y estado proinflamatorio. La citocina proinflamatoria FNT alfa se sobreproduce en el adipocito y los tejidos musculares de los sujetos obesos; éste disminuye marcadamente la expresión del óxido nítrico sintetasa y la biogénesis mitocondrial en cultivos de células grasa y muscular.<sup>18</sup>

En humanos, las concentraciones de leptina rápidamente disminuyen o incrementan en respuesta a la escasez calórica o sobreingestión, respectivamente. Estos cambios en las concentraciones de leptina se han asociado con cambios recíprocos en el hambre. La grelina, péptido producido predominantemente por el estómago, también tiene participación en la regulación del balance energético; sin embargo, en contraste con el efecto anorexigénico de la leptina, la grelina estimula el apetito.<sup>19</sup>

En el estudio realizado por Spiegel K y su grupo, en jóvenes con edad media de 22 años e IMC de 23.6, la restricción de sueño a cuatro horas se relacionó con reducción de las concentraciones de leptina (18%;  $p = 0.04$ ), se observó incremento en las concentraciones de grelina (28%;  $p=0.04$ ), del hambre (24%;  $p < 0.01$ ) y del apetito (23%;  $p=0.01$ ), sobre todo para alimentos con alto contenido de carbohidratos (incremento 33 a 45%;  $p=0.02$ ).<sup>8</sup>

En un estudio publicado en el año 2005 en la revista *Diabetes Care* se demostró incremento en la incidencia de diabetes en hombres de 45 a 65 años con duración corta del sueño, dificultad para iniciar el sueño (16%) y para mantenerlo (28%), duración corta del sueño ( $\leq 5h$ ) 16%, fue mayor en pacientes con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , en mujeres se asoció con duración del sueño  $\geq 9 \text{ h}$ .<sup>9</sup> Los resultados fueron semejantes al estudio publicado en el 2006 que reportó un riesgo dos veces mayor en horas de sueño ( $< 5h$ ) para el desarrollo de diabetes en hombres, y tres veces mayor en sueño ( $> 8h$ ).<sup>10</sup>

El estado de resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo se han relacionado con mayor riesgo cardiovascular.<sup>20</sup> En nuestro estudio se consideró como hiperinsulinismo a las concentraciones de insulina  $\geq 12.7 \text{ uU/mL}$  (percentil 75).<sup>15</sup> La evaluación de la resistencia a la insulina mediante el método HOMA ha permitido establecer la prevalencia de este parámetro en amplios grupos de la población, porque

mantiene una buena correlación con el método de la pinza euglicémica considerado el patrón de referencia para el estudio de la resistencia a la insulina.<sup>21</sup>

Existen demostraciones del incremento de la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica, en quienes se reporta hiperinsulinismo en 37% y resistencia a la insulina en 47%.<sup>22</sup>

En el estudio que aquí se reporta se encontró que en los residentes de dos instituciones de salud del Distrito Federal, la incidencia global del síndrome metabólico fue de 27.7, 39.3 y 15.6% en los expuestos y no expuestos, respectivamente, con una razón de momios de 3.51. En cuanto a obesidad e  $IMC \geq 27$ , la incidencia global fue de 40, 54.5 y 25% en el grupo expuesto y no expuesto, respectivamente, con una razón de momios de 3.86. Esto puede explicarse de acuerdo con lo publicado por Spiegel K, al aumentar el hambre y el apetito en relación con la duración corta del sueño (4h).<sup>8</sup>

Este estudio comparte los resultados publicados en la revista *Diabetes Care* en el 2005 en relación con la mayor incidencia de obesidad y síndrome metabólico en sujetos con duración del sueño menor de cinco horas, aunque en este estudio no se observó incidencia de diabetes mellitus.<sup>9</sup> Se obtuvieron resultados semejantes en otro estudio publicado en el 2006 en pacientes de 45 a 65 años.<sup>10</sup>

Se presentaron dos casos de síndrome metabólico con menos de ocho horas de sueño; uno en cada grupo, respectivamente. Resulta inquietante que entre quienes durmieron más de 8 h hubo más casos de síndrome metabólico; sin embargo, por el número de casos no puede confirmarse este hecho, por lo que se sugiere investigar más al respecto.

En este estudio se documenta la alta incidencia de síndrome metabólico y obesidad. La prevalencia podría ser mayor (14.9%) que la reportada en la revista *Diabetes* del 2002.<sup>6</sup> El grupo expuesto se asoció con hiperinsulinismo con un riesgo de 3.8.

Nosotros no encontramos relación directa entre HOMA y guardias ABC en este estudio, como los pacientes con cardiopatía isquémica y síndrome metabólico.<sup>22</sup> Este último puede explicarse porque primero aparece un estado prediabético en quienes la hipersecreción pancreática compensa la resistencia insulínica. Cuando la reserva pancreática comienza a agotarse aparece la intolerancia a la glucosa y cuando las células tisulares se vuelven del todo incapaces de satisfacer esta demanda aumentada de

insulina, aparece la hiperglucemia en ayunas y la diabetes franca.

La insuficiencia secretora del páncreas no alcanza a compensar la resistencia de los ácidos grasos libres a la acción de la insulina y éstos aumentan en la circulación, penetran en el tejido hepático y propician un aumento en la producción hepática de glucosa.<sup>14</sup>

Confirmamos una hiperinsulinemia compensatoria como respuesta biológica disminuida de los tejidos periféricos a una concentración específica de insulina, aunque esperábamos encontrar índice de HOMA  $\geq 3$ ; sin embargo, a pesar de demostrar el síndrome metabólico y la hiperinsulinemia compensatoria, llama la atención que este elemento de juicio no haya tenido significación estadística. Éste puede explicarse por un fenómeno de temporalidad que representa un proceso inicial de este grupo de factores de riesgo cardiovascular. En tal escenario se requiere un modelo de estudio que investigue la causalidad. Estamos conscientes que se requieren métodos paraclínicos más sensibles para este padecimiento.

En conclusión, el residente expuesto a guardias ABC tiene alta incidencia de síndrome metabólico y obesidad, con riesgo de 2.5 y 2.8 mayor, respectivamente. La duración del sueño más o menos menor de cinco horas se asoció con síndrome metabólico con riesgo de 1.8 mayor en el grupo A; el grupo expuesto se vinculó con hiperinsulinemia, con un riesgo de 3.8.

El inicio de actividad física, alimentación y otro esquema de guardias en los hospitales podría revertir este grupo de factores de riesgo cardiovascular implicados en el síndrome metabólico.

## REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Facchine F, Hua N, Abbasi F, Reaven G. Insulin Resistance as a Predictor of Age related Disease. *J Clin Endoc Metabo* 2001;86:5374-78.
3. Executive summary of the third report of the Nacional Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluación and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III).
4. Ford EM, Giles WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Thirrd National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-59.
5. Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000). Secretaría de Salud. México, DF.
6. Aguilar C, Aguilar Salinas, et al. Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed using the WHO Criteria in a Nation. *Wide Survey in Mexico. Diabetes* 2002;51(Suppl 2): A218.
7. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-39.
8. Karine S, Esra T, Plamen P, et al. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin leveles, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *American College of Physicians* 2004;141: 846-50.
9. Lena M, Bromad JE, Jerker H. Hingh incidence of Diabetes in men with sleep compleints or short duration. *Diabetes Care* 2005;28:2762-67.
10. Klary AB, Johns B, et al. Duration of sleep as a risk factor for developing type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:657-61.
11. Pi-Sunyer X, et al. The Metabolic Syndrome: The medical clinics of North America how to approach differing definitions. *Med Clin N Am* 2007;91:1025-40.
12. Aguilar Salinas C, Gómez Pérez J, Lerman Garber I. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004;12 (1): 7-41.
13. Silva LC. Muestreo para investigación en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos, 1993.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assesment: insulin resistance and B- cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
15. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Solá Izquierdo E, Oliver MJ, y col. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003;121:204-8.
16. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-83.
17. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el Manejo Integral de la Obesidad.
18. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, et al. TNF- $\alpha$  down regulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest* 2006;116: 2791-98.
19. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25:426-57.
20. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:528-38.
21. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, et al. Homeostasis model assesment closely morrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
22. Antonio H, Cocepción R, Maria L, y col. Síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. Resultados obtenidos con la utilización de diferentes criterios. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(9):889-93.



## Correlación del agua corporal con la resistencia a la insulina en ancianos

Miguel Angel Mendoza Romo,\* María Cleofas Ramírez Arriola,\* Marco Vinicio González Rubio,\*\* Francisco López Esqueda,\*\* Juan José Medina Jasso,\*\* Oscar Osvaldo Ortega Berlanga\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** durante el envejecimiento, el agua corporal total disminuye a expensas del agua intra o extracelular. En México existen 9.7 millones de personas entre 60 y 80 años de edad, que son las décadas de la vida con mayor prevalencia (23-55%) de enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina.

**Objetivo:** determinar la correlación entre resistencia a la insulina y agua corporal total en ancianos mexicanos sanos.

**Material y método:** estudio observacional, transversal, analítico. Se incluyeron 72 personas mayores de 60 años de edad de 40 clubes de adultos mayores de la ciudad de San Luis Potosí que hubieran firmado el consentimiento informado. Las variables estudiadas fueron: edad, peso, grasa visceral, insulinemia, glucemia, colesterol, triglicéridos, tensión arterial sistólica y diastólica, cintura, agua intracelular, extracelular y total. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizaron correlaciones entre las variables, con *r* de Pearson.

**Resultados:** se estudiaron 61 (84.7%) pacientes de sexo femenino y 11 (15.3%) del masculino, con edad promedio de 68.3 años. El 11.5% de la población estudiada tenía resistencia a la insulina. El agua corporal total promedio fue de 71%. La resistencia a la insulina se correlacionó significativamente con las concentraciones de glucosa ( $r = .429$ ;  $p = 0.01$ ). El contenido de agua corporal se correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina y negativamente con la edad, con una *p* significativa de 0.021. La proporción promedio de agua corporal total en ancianos de 60 a 80 años fue de 45%.

**Conclusiones:** los ancianos mexicanos con resistencia a la insulina tienen mayor cantidad de agua corporal total, intracelular y extracelular; esta alteración puede explicarse porque la hiperinsulinemia provoca retención de sodio y agua.

**Palabras clave:** ancianos, resistencia a la insulina, agua corporal total.

### ABSTRACT

**Background:** Insulin resistance is defined like diminished insulin activity for glucose. The Homeostasis Model Assessment, describes the grade of insulin resistance in the tissues. With the aging the total body water decreases at intra or extracellular expense. There are in Mexico 9.7 million people between 60 and 80 years old with a prevalence of 23% of diabetes mellitus, 39.3% of overweight, 26.1% of obesity and 55% of arterial hypertension.

**Objective:** To determine the correlation between the insulin resistance and the total body water in the healthy elderly people.

**Material and methods:** Observational, transversal, analytic assay. Were included 72 persons older than 60 years of 40 clubs of the old adults in San Luis Potosi city who were sign the informed consent. The studied variables were age, weight, visceral fat, insulinemia, glycaemia, cholesterol, tryglicerids, systolic and diastolic blood pressure, intracellular, extracellular and total body water. We employed central trend measures and dispersion. We used "r" of Pearson analysis for correlation between variables.

**Results:** 61 (84.1%) were females and 11 (15.3%) males. The average age was 68.3 years. 11.5% of the study people had insulin resistance. The average total body water was 71%. The insulin resistance significantly correlated with the glucose levels ( $r = 0.429$ ;  $p = 0.01$ ). The body water content positively correlated with the insulin resistance with significance (*p* values 0.006). The intracellular water negatively is correlated with the age with *p* value of 0.021. The average proportion of total body water in elderly people of 60 to 80 years was 45%.

**Conclusion:** The Mexican elderly persons with insulin resistance have an increase in intracellular, extracellular and total body water; which may be explained by the hyperinsulinemia that produces sodium and water retention.

**Key words:** elderly persons, insulin resistance, total body water.

La resistencia a la insulina es la disminución de la actividad de la insulina para el transporte de glucosa y su metabolismo en órganos blanco posterior a su estimulación. La obesidad, el estrés, la infección, uremia, acromegalia, y el exceso de glucocorticoesteroides pueden causar resistencia secundaria a la insulina. La resistencia a la insulina endógena se define como las concentraciones altas de insulina ante concentraciones de glucosa normales o altas. En esta situación puede encontrarse una conjunción de elementos clínicos, como: obesidad, hipertensión, dislipidemia o disglucemia.<sup>1</sup>

La resistencia a la insulina puede manifestarse en varias formas clínicas: la hiperglucemia, a pesar de altas cantidades de insulina, es la presentación clásica, aunque muchos pacientes con franca resistencia a la insulina no tienen hiperglucemia; sin embargo, tienen las siguientes características clínicas: acantosis nigricans, lipodistrofia, deterioro de la inmunidad y calambres musculares. La incidencia en ancianos con diabetes mellitus tipo 2 varía del 10 al 20%,<sup>2</sup> aunque la diabetes encontrada en pacientes ancianos es tipo 2, los ancianos no obesos con esta enfermedad tienen un deterioro importante en la liberación de insulina, acompañada por una pequeña resistencia a la misma.<sup>3</sup> En cambio, los ancianos obesos muestran una marcada resistencia a la insulina ante adecuadas concentraciones de la misma; la gravedad de esta última se explica por el grado de obesidad y no por la edad *per se*.<sup>4</sup>

En la resistencia a la insulina relacionada con el incremento de la edad, el mecanismo exacto no está

establecido. Los defectos en la oxidación y fosforilación mitocondrial pueden tener influencia porque están disminuidas en 40%.<sup>5</sup>

El HOMA (HOMEostasis Model Assessment), valoración por el modelo de homeostasia, es un modelo estructural de la interacción de la glucosa y la insulina, con ecuaciones matemáticas que describen el funcionamiento de la mayor parte de los órganos implicados. La evaluación de la concentración de la glucosa e insulina en cada persona permite la estimación de cualquier combinación entre el deficiente funcionamiento de la célula B (como porcentaje de lo normal %B) y la sensibilidad disminuida a la insulina (%S). La homeostasia basal se valora mediante la medición de las concentraciones de glucosa en ayuno y las concentraciones de insulina.

El agua es uno de los nutrientes más importantes para la conservación de la vida. El cuerpo la utiliza para transportar nutrientes y desechos, regular la temperatura, mantener la estructura de los tejidos y la funcionalidad celular. El cuerpo humano está principalmente constituido por agua (63%). Las reservas de grasa están prácticamente libres de agua, mientras que el tejido graso metabólicamente activo contiene 73% de agua. Con la edad, el metabolismo del agua se modifica por la disminución de la capacidad para concentrar orina, la actividad de la renina y la secreción de aldosterona y la resistencia relativa de los riñones a la vasopresina, con un desequilibrio hídrico en el anciano débil. Además, el anciano tiene pérdida de agua corporal total. Debido a que la ingestión de agua la estimula la sed y ésta disminuye con la edad, puede haber deshidratación.<sup>6</sup>

El análisis de la composición corporal es decisivo para la valoración del estado nutricional de un individuo. El método antropométrico es uno de los más utilizados por su poca invasividad y la relativa facilidad de obtención de los datos en campo (peso, estatura, pliegues cutáneos bicipitales, tricipitales, subescapulares y suprailiacos).<sup>7</sup> La asociación del perímetro abdominal y la glucemia puede ser un factor importante en la intolerancia a la glucosa que encontró Alemán-Mateo.<sup>8</sup>

Durante el envejecimiento se acentúan los cambios de la composición corporal. Varios estudios longitudinales y transversales han demostrado que el agua corporal total disminuye y se redistribuye. Esta disminución del agua corporal total se debe a la pérdida del agua intracelular, como consecuencia de la disminución de la masa celular.

\* Departamento de Endocrinología, División de Medicina Interna.

\*\* Residente de Medicina Interna. Hospital General de Zona número 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, SLP.

\*\*\* Departamento de Geriátrica, División Medicina Interna, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

Correspondencia: Dr. Miguel Angel Mendoza Romo. Justo Sierra 110, colonia Tequisquiapan, 78250, San Luis Potosí, SLP. México. Correo electrónico: merzmig@hotmail.com  
Recibido: agosto, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Mendoza RMA, Ramírez AMC, González RMV, López EF, Medina JJJ, Ortega BOO. Correlación del agua corporal con la resistencia a la insulina en ancianos. *Med Int Mex* 2009;25(1):17-22.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Hay investigadores que señalan que se debe a la pérdida de agua extracelular. También se sabe que la densidad de la masa corporal libre de grasa varía con la edad, el sexo y la raza. El aumento de la grasa corporal en este grupo de edad se debe a alteraciones hormonales y de sus mediadores, así como a la reducción de la actividad física.<sup>9</sup>

La evaluación del agua corporal total es difícil y requiere métodos, como isótopos ( $^2\text{H}_2\text{O}$ ) o agua radiomarcada ( $\text{H}_2^{180}$ ). Sin embargo, pueden realizarse mediciones indirectas mediante la medición de parámetros físicos y clínicos. La impedancia bioeléctrica es un método ambulatorio validado para el análisis de los compartimentos de agua en los ancianos. Cohn y su grupo midieron el agua corporal total por dilución con tritio. Como resultados reportaron que los hombres de 20 a 29 años de edad, en comparación con los de 70 a 79 años, tuvieron mayor cantidad de proteína, calcio corporal y agua corporal total. De la misma forma ocurrió con las mujeres de 20 a 29 años y de 70 a 79 años. Heymsfield y sus colaboradores evaluaron la composición corporal en mujeres de 19 a 34 años y mayores de 65 años, con el modelo de cuatro compartimientos. Se encontró que las mayores de 65 años tuvieron menor cantidad de agua corporal y mayor cantidad de grasa.

Schoeller encontró un factor de hidratación de la masa corporal libre de grasa de 73.1%, similar al que suponen en la hidrodensitometría. También se ha propuesto que los modelos bicompartimentales se reevalúen con el de cuatro compartimientos y que las ecuaciones resultantes se validen con dicho modelo, pues son más exactas y precisas en las personas de edad avanzada.<sup>10</sup>

En la actualidad, en países desarrollados y en los que están en vías de industrialización, se ha registrado un incremento de la población mayor de 60 años. En México existen 9.7 millones de personas entre 60 y 80 años de edad. En estas décadas de la vida hay una prevalencia de alrededor de 23% de diabetes mellitus, 39.3% de sobrepeso, 26.1% de obesidad y 55% de hipertensión arterial.

Es de interés conocer los datos acerca de la resistencia a la insulina, que es un factor de riesgo para enfermedades crónicas y que se ha reportado en diversos estudios el aumento de ésta en relación con la edad.

Este estudio se hizo con el propósito de determinar la correlación entre la resistencia a la insulina y el agua corporal total en ancianos mexicanos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal y analítico realizado de mayo a noviembre del 2006 en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, en los consultorios del servicio de geriatría. Se incluyeron voluntarios de los clubes de adultos mayores de dicha ciudad.

El cálculo de la muestra se efectuó con el programa Epi Info 6, tomando en cuenta un estudio descriptivo con una población de 400 personas. Con una frecuencia esperada de 25% de resistencia a la insulina y con la frecuencia observada del 15% (que se incluyó como la menos favorable). Se tomó en cuenta un error alfa de 5% y error beta de 80%. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto el 17 de mayo del 2006. A cada persona se le explicó detenidamente el protocolo de estudio y se le invitó a participar. Cada uno de ellos firmó una carta de consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: personas de uno y otro sexo, mayores de 60 años de edad, que leyeron el consentimiento informado y lo firmaron.

Los criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus, tabaquismo, ingestión de medicamentos que interfirieran con el metabolismo de la glucosa: glucocorticoides, hormona de crecimiento, tiazidas, furosemida, indometacina, ácido nicotínico, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas beta-adrenérgicos, alfa-interferón, enfermedades neoplásicas, infecciones agudas, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica y negación a participar en el estudio.

Las variables de interés estudiadas fueron la edad y el sexo. Para obtener el peso se realizó la medición en ropa interior y sin zapatos. Se utilizó un estadímetro integrado a la báscula marca Bame. La tensión arterial diastólica y sistólica se midió en milímetros de mercurio (mmHg) y se tomó con el paciente sentado, como lo señala la NOM-030-SSA2-1999. La medición se efectuó por triplicado y se tomó el promedio como valor. Las determinaciones de la circunferencia abdominal, circunferencia de cadera y circunferencia de brazo se hicieron en centímetros, con una cinta métrica inextensible. Los pliegues bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco se midieron en milímetros, con un plicómetro marca Lange, precisión 0.1 cm, con abertura de 60 mm y presión constante de 10 g/mm<sup>2</sup>. La fuerza muscular se midió en kilogramos con un dinamómetro digital Twilight, con rango de 0 a 100 kg. La medida

se tomó pidiendo al paciente que con el brazo del lado no dominante extendido y relajado, tomara el dinamómetro por su agarradera y que lo apretara con fuerza y rapidez. Todas las mediciones se efectuaron por triplicado y se tomó el promedio como valor. Se obtuvo un coeficiente de correlación intraclase promedio de 0.96.

El índice de masa corporal se determinó de acuerdo con la fórmula peso/talla,<sup>2</sup> el índice cintura-cadera, definido en unidades, se determinó según la fórmula: circunferencia de cintura/circunferencia de cadera. La grasa visceral se determinó por medio de impedancia, con un equipo "pie a pie" marca Tanita, modelo TBF 305. Con la medición de los pliegues cutáneos se obtuvo el porcentaje de agua corporal total, intracelular y extracelular, que se determinó mediante la fórmula integrada en el Programa Asesor IV. La insulinemia se definió en  $\mu\text{U/mL}$ . La glucosa, el colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos se midieron en miligramos por decilitro; se determinaron mediante la toma de una muestra

sanguínea venosa y se procesaron con el equipo computarizado validado y certificado Sistema Modular Hitachi con módulo PP para pruebas bioquímicas y módulo E-170 para la determinación hormonal. El paciente debía tener un ayuno de 12 horas. La resistencia a la insulina se determinó según la fórmula integrada al modelo homeostático (HOMA2) propuesto y desarrollado por la Universidad de Oxford, utilizando los valores encontrados de glucosa e insulina. Se consideró resistencia a la insulina a los valores de HOMA mayores de 2.

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión; y para el analítico se realizaron correlaciones entre las variables,  $r$  de Pearson.

## RESULTADOS

El análisis descriptivo arrojó los siguientes resultados (cuadro 1): de un total de 72 personas, 61 (84.7%) fueron del sexo femenino. La edad promedio fue de 68.3 años

**Cuadro 1.** Características de la población estudiada

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>
Edad (años)	60	81	68.31	5.97
Peso (kg)	45.40	90.30	63.55	10.96
Grasa visceral (%)	10.44	41	29.32	6.44
Talla (metros)	1.40	1.76	1.52	0.47
Insulina (microunidades/mL)	1.73	29.19	11.00	6.31
Glucosa (mg/mL)	72	192	96.75	18.35
% reserva de célula beta	9.70	231	103.09	39.04
% sensibilidad a la insulina	25	270	96.31	62.52
Resistencia a la insulina (unidad)	.40	3.90	1.47	.8567
Colesterol total (mg/mL)	88	308	194.09	35.96
HDL-C (mg/mL)	33	105	51.47	13.45
Triglicéridos (mg/mL)	62	732	180.66	111.05
Fuerza muscular (kg)	10	42	20.76	6.03
Presión arterial sistólica (mmHg)	100	190	124.73	17.44
Presión arterial diastólica (mmHg)	60.00	120.00	77.9167	10.40
Agua intracelular (%)	14.94	37.06	21.6915	4.49
Agua extracelular (%)	16.54	34.12	23.3461	4.06
Agua total (%)	31.94	71.19	45.0921	8.48

con desviación estándar de 5.9 años, con mínimo de 60 años y máximo de 81 años. En las mujeres, el promedio de edad fue de 68.1 años con mínimo de 60 años y máximo de 81 años, y la de los hombres de 60 años, con mínimo de 61 años y máximo de 79 años. El grupo predominante fue de 60 a 64 años.

La circunferencia abdominal se encontró elevada en 56% de las personas del estudio. Una cuarta parte de los individuos tenía obesidad y una tercera parte peso normal; el resto con sobrepeso. Más de la mitad de la población tenía índice cintura-cadera aumentado. El porcentaje de grasa corporal total fue alto en dos terceras partes de la población. Se encontró a 11.5% de la población estudiada con resistencia a la insulina. Se determinó que la proporción promedio de agua corporal total en esta población de ancianos de 60 a 80 años fue 45% para agua intracelular y para agua extracelular 23%. En este grupo no se encontró correlación con significación estadística de la edad con la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina por HOMA en el total del grupo de personas se correlacionó con las concentraciones de glucosa en forma significativa ( $r = .429$ ;  $p = 0.01$ ). Además, las concentraciones de insulina se correlacionaron positivamente con el peso ( $p = 0.001$ ) y con la cintura ( $p = 0.006$ ).

El hecho de tener mayor contenido de agua corporal, intracelular, extracelular y total correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina, con valores de  $p$  significativos,  $p = 0.006$ ,  $0.003$  y  $0.004$ , respectivamente.

Se encontró que el agua intracelular se correlaciona negativamente con la edad, con  $p$  significativa de  $0.021$ , lo cual indica que a mayor edad, menor agua corporal intracelular, a diferencia del agua extracelular y agua corporal total, las cuales tienen correlación también negativa. Sin embargo, con valores de  $p$  no significativos,  $0.09$  y  $0.052$ , respectivamente.

## DISCUSIÓN

La correlación negativa de la edad con el contenido de agua corporal intracelular y extracelular es igual que lo reportado por Watson y colaboradores,<sup>10</sup> pese a que en nuestro estudio se utilizó bioimpedancia eléctrica y somatometría para el cálculo del agua corporal y no se recurrió a métodos como el de dilución con tritio. El mismo autor concluyó que existe alta correlación al estimar la composición cor-

poral por métodos antropométricos, como el utilizado en este estudio, así como con técnicas más avanzadas que lo hacen a nivel molecular (dilución con agua marcada con tritio y el conteo de potasio).

La correlación positiva encontrada entre la resistencia a la insulina y el agua corporal puede explicarse por la retención de sodio, y concomitantemente agua, causada por la insulina en condiciones de hiperinsulinemia, que se presentaría como respuesta a la resistencia a la acción de la insulina.

Los resultados obtenidos de la relación de agua corporal-peso concuerdan con lo publicado por Sartorio y Malavolti, quienes encontraron que el ACT era mayor en las mujeres obesas que en las que tenían peso normal,<sup>11</sup> aunque la correlación positiva, entre el perímetro abdominal y el contenido de agua corporal total, intra y extracelular, es contrario a lo reportado por Alemán-Mateo.<sup>8</sup> La correlación positiva de la insulina con el perímetro abdominal y el peso observada en nuestro estudio concuerda con lo publicado por Goodpaster-Krishnaswami,<sup>12</sup> y por Andronico-Cottone;<sup>13</sup> lo anterior explicado por los efectos lipogénicos y anabólicos de la misma, lo cual se ha demostrado en múltiples investigaciones, particularmente las de Packianathan y Fuller.<sup>14</sup>

La relevancia clínica de nuestros hallazgos es que para el tratamiento de la hipertensión arterial (que en ocasiones se acompaña de resistencia a la insulina) nuestros ancianos deben ser tratados con una tiazida o un beta bloqueador con una tiazida. Sin embargo, es bien conocido que aumenta la resistencia a la insulina. Aun disminuyendo la volemia tiene efecto final en la glucemia. Para controlar la resistencia a la insulina en los ancianos puede indicarse pioglitazona, aunque causa retención hídrica, que está aumentada en estos pacientes. Se necesitan estudios posteriores para definir cuál es la mejor estrategia a seguir (modificar la resistencia a la insulina con sensibilizadores de la misma y cómo disminuir el agua corporal total con diuréticos) para tratar pacientes ancianos con síndrome de resistencia a la insulina y sus alteraciones de glucosa e hipertensión concomitantes.

## REFERENCIAS

1. Carranza MJ, López CSM. El síndrome metabólico en México. *Med Int Mex* 2008;24:251-61.
2. Hermans M, Pepersack T, Godeaux L, et al. Prevalence and

- determinants of impaired glucosa metabolism in frail elderly patients: the Belgian elderly diabetes survey (BEDS). *J Gerontology* 2005;2: 241-47.
3. Karolkiewicz J, Pilaczynska L, Maciaszek J, et al. Insulin resistance, oxidative stress markers and the blood antioxidant system. *Aging Male* 2006;3:159.
  4. Basu R, Breda E, Oberg A, et al. Mechanisms of the age associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action and clearance. *Diabetes* 2003;52:1738-48.
  5. Mazza A, Morley J. Metabolic syndrome and the older male population. *Aging Male* 2007;10:3.
  6. Ferry M. Strategies for ensuring good hydration in the elderly. *Nutrition Reviews* 2005;63:S22.
  7. Serrano M, Beneit S, Santurino M y col. Técnicas analíticas en el estudio de la composición corporal. Antropometría frente a sistemas de bioimpedancia bipolar y tetrapolar. *Nutr Clin Diet Hosp* 2007;27:11-19.
  8. Alemán H, Esparza J, Valencia M. Antropometría y composición corporal en personas mayores de 60 años. Importancia de la actividad física. *Salud Publica Mex* 1999;41:309-16.
  9. Alemán H, Huerta R. Composición corporal de los adultos mayores: el modelo de cuatro compartimentos, una opción viable para su evaluación. *Nut Clín* 2004;7:116-21.
  10. Watson P, Watson I, Batt R. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980;33:27-39.
  11. Sartorio A, Malavolti M, Agosti F, et al. Body water distribution in severe obesity and its assessment from eight-polar bio-electrical impedance analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59:155-60.
  12. Goodpaster B, Krishnaswami S, Resnick H, et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucosa tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003;26:372-79.
  13. Andronico G, Cottone S, Mangano M, et al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. *International Journal of Obesity* 2001;25:239-42.
  14. Packianathan I, Peterson D, Wright A, et al. Use of a reference four-component model to define the effects of insulin treatment on body composition in type 2 diabetes: the 'Darwin study'. *Diabetologia* 2005;48:222-29.

## Auditoría médica

José Antonio Fonseca Lazcano,\* Eduardo Rivero Sigarroa,\* José Ángel Baltazar Torres,\* Silvio Antonio Namendys Silva,\* Guillermo Domínguez Cherrit\*

### RESUMEN

La auditoría es un procedimiento que revisa sistemáticamente que se realice lo planeado, tal como se esperaba; cuando se efectúa oportunamente, en forma sistemática y constante, previene graves problemas posteriores. Su aplicación durante casi cuatro décadas ha disminuido la incidencia de error y las causas del mismo al aprender de éste. Abate costos y evita complejas querrelas judiciales tan perjudiciales en prestigio y dinero para los hospitales. Modificar la idea que tienen los médicos respecto a la auditoría ayudará a desterrar la percepción inquisitiva y persecutoria que generan dichos procedimientos, porque no persiguen, exclusivamente, fraudes, ni médicos negligentes. Mediante la revisión de la bibliografía se destacan las características principales del sistema de auditar, así como la definición correcta del mismo; las diferencias con otros sistemas de evaluación de los cuidados médicos y los objetivos del procedimiento. Se muestran experiencias prácticas de diversos autores y su repercusión en la morbilidad y mortalidad de diferentes centros hospitalarios. Se menciona, como ejemplo, el instrumento de auditoría en una unidad de cuidados intensivos polivalente. Hay renuencia, por parte de los médicos, a aceptar la auditoría en su práctica clínica; la labor de sensibilizar y educar es aún muy incipiente y escasa. La plena comprensión del procedimiento motivará su utilización como un instrumento más al servicio del clínico.

**Palabras clave:** auditoría médica, calidad de la atención médica, cuidados intensivos, morbilidad, mortalidad, bioética.

### ABSTRACT

Audit reviews systematically that the glided thing previously is made as it was expected, when it is made opportunely, systematic and constantly prevents further and bigger complications. It is application for almost four decades, has been a useful tool to reduce the error incidence and to learn from them. It helps to reduce costs and avoids severe so expensive legal complaints. It is necessary to modify the medical thinking about auditory and the inquisitive and persecutory perception that generates these procedures. It does not persecute negligent doctors and frauds exclusively. An analysis of medical literature demonstrates the basic characteristics of the auditory system and the correct definition. The most important differences between another medical care evaluation's procedures and the objectives of this method are reviewed. It exposes the experience of many authors in this area, and the influence on the health care quality. We have an example of the instrument to audit in a polyvalent intensive care unit. Many doctors do not accept the auditory in the daily clinical practice. The work to sensitize and educate is even very incipient. The total understanding of the procedure will motivate its use as an instrument to the service of the clinical one.

**Key words:** medical audit, health care quality, intensive care, morbidity, mortality, bioethical.

\* Subdirección de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. José Antonio Fonseca Lazcano. Vasco de Quiroga 15, colonia Tlalpan, 14000, México, DF. Correo electrónico: lazcapepe@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Fonseca LJA, Rivero SE, Baltazar TJA, Namendys SSA, Domínguez CG. Auditoría médica. Med Int Mex 2009;25(1):23-30.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l 80% de las actividades laborales que desempeñan las personas, las realizan en la industria de servicios. El ámbito de la atención médica se encuentra en este rubro. La unidad de cuidados intensivos es un sistema productivo, que genera como producto: servicios de salud y pacientes saludables.

La unidad de cuidados intensivos presta el servicio de retornar la salud al paciente, al menos al estado que tenía antes de entrar en estado crítico. Al igual que toda actividad humana, deben fijarse estándares de calidad para satisfacer la demanda del paciente y sus familiares.

El problema de auditar a empresas de servicios radica en poder fijar dichos estándares, dado que un servicio es un producto intangible por naturaleza. Es algo que se consume de manera más o menos simultánea, por lo que el margen de error al brindarlo debe ser mínimo. La vigilancia de la calidad debe ser muy estrecha: “debe fabricarse bien porque se consume de inmediato”.<sup>1</sup> El usuario del servicio no puede “probar” el producto antes de consumirlo, sino que se forma una opinión del mismo al recibirlo.

Cuando no se actúa con eficiencia, el desperdicio de recursos humanos y materiales es muy alto. Esto es de suma importancia en cuidados intensivos, dado que el costo de atención de este tipo de pacientes es muy elevado.

Por tanto, en las organizaciones de servicios la reputación es decisiva, debido a que gran parte de la imagen de calidad se logra por las recomendaciones de los usuarios. Por lo general, en este tipo de unidades “el beneficiario del servicio” no es sólo el paciente y sus familiares, sino el grupo de médicos que llevan a terapia intensiva a sus enfermos, con la esperanza de que sean atendidos en forma óptima.

Confiar en la diligencia es una actitud inocente y errónea. Según la curva de la experiencia,<sup>2</sup> a mayor realización de una actividad, el sistema se vuelve más eficiente y eficaz; sin embargo, el sistema puede caer en vicios de realización al paso del tiempo. Esto sucede, sobre todo, cuando no se hace evaluación y retroalimentación constante y periódica. Incluso, las evaluaciones de un sistema pueden volverse obsoletas y parciales en poco tiempo. La inteligencia humana tiende a automatizar, lo cual es una fuente inevitable de error.<sup>3</sup>

### ¿CUÁNDO NACIÓ LA AUDITORÍA MÉDICA?

Los orígenes de la auditoría médica datan, quizá, del siglo XIX, cuando la enfermera Florence Nightingale comparó la mortalidad de los hospitales de Crimea y los de Londres. Los métodos para valorar sistemáticamente el trabajo de los médicos se originaron en Estados Unidos, hacia el año 1914, impulsados por Ernest Codman, presidente del comité de estandarización de hospitales del Colegio Americano de Cirujanos, donde se daba reconocimiento y calificación a los hospitales de Estados Unidos. En la ciudad de Boston, hacia 1910, Codman realizó un estudio retrospectivo de las intervenciones quirúrgicas, después de un año de haberse efectuado.<sup>4</sup>

Uno de los pilares de la orientación médica en aspectos de calidad, son los trabajos de A. Donabedian, que desde el decenio de 1960 se preocupó por crear modelos de gestión de calidad aplicados a la medicina. La trascendencia de sus trabajos radica en la aportación teórica, además del acercamiento de la rama médica a las cuestiones de calidad y seguridad.

### ¿QUÉ ES AUDITAR?

Los médicos tienen la creencia errónea de que una buena práctica médica depende de la pericia, que se trata de una cuestión puramente técnica. Esto es, si conocen los aspectos técnicos, entonces son infalibles. Esto implica dejar prácticamente a la deriva la práctica médica.

Donabedian considera que la capacidad profesional (conocimiento y experiencia) es sólo uno de los múltiples factores que repercuten en la calidad; también son importantes la infraestructura médica (equipamiento), la oportunidad (momento de atención adecuado) y el costo de la misma.<sup>5</sup> Entonces, la estrategia correcta para evaluar la calidad y sostenerla debe efectuarse en tres pasos:

1. Establecer guías de acción y protocolizar actividades
2. Auditoría médica permanente
3. Encuestas a pacientes y familiares (satisfacción)

Uno de los errores en nuestros tiempos radica en confiar que los procesos de certificación empresariales, tan de moda en la actualidad, son garantía de una atención de salud de calidad. Estos famosos instrumentos de evaluación pretenden revisar la existencia de una constancia por escrito de lo que cada departamento va a realizar, y que todos sus integrantes lo conozcan. Esto es, que todos hagan lo mismo y al mismo nivel. De hecho, a uno de los más populares de estos métodos se le puso un nombre con el prefijo griego que quiere decir igual o semejante.

Una de las herramientas más valiosas para sostener un servicio de calidad es la auditoría y la evaluación constantes.

Auditar proviene del verbo *oír*. Se trata de una confrontación entre una situación observada (procedimiento de evaluación) y el marco referencial normado técnica y administrativamente (parámetros e indicadores preestablecidos). Las eventuales desviaciones se registran en un

informe (dictamen y recomendaciones) para corregir una situación observada.

Se hace una revisión sistemática y objetiva del trabajo profesional en relación con la atención médica, efectuada por los profesionales de la salud, sobre la base de la historia clínica. Se debe dejar en claro que se trata de una revisión de la práctica médica, y no del que la practica. Se trata finalmente de un mecanismo de mejoramiento y perfeccionamiento médico.

Los médicos tienen la tendencia a rechazar este tipo de acciones por considerarlas no propias de su actividad, sino del administrador. Una de las aportaciones más importantes que realizó Donabedian en este sentido, fue la creación de un modelo propio de la gestión de calidad aplicado, específicamente, a las actividades médicas. Esto generó cierta confianza y aceptación entre el gremio médico, en la actualidad se le conoce como modelo médico de calidad.<sup>6</sup>

Al auditar, encontramos que muchos de los procesos de la atención médica (intervenciones diagnósticas y terapéuticas) están más relacionados con la tradición que con el conocimiento científico. La atención se vuelve, entonces, heterogénea y dependiente de la pericia o la capacidad. En consecuencia, hay anarquía en el sistema prestador del servicio.

Auditar es una revisión sistemática y objetiva del trabajo profesional y de la atención médica; en cambio, hacer análisis de calidad en la atención médica es un proceso analítico y *a priori* de un acto médico, que compromete de forma global a las personas que ejecutan los procedimientos.<sup>7</sup>

La investigación médica busca lo que hay que hacer o lo que es correcto hacer, la auditoría si es correcto lo que se hace o lo que se había planeado. Erróneamente se había pensado que la auditoría es una forma barata de hacer investigación médica.

La pobre calidad de la atención implica sufrimiento de pacientes y familiares, altos costos, desperdicio de recursos y, actualmente, graves problemas judiciales.

### ¿QUÉ OBJETIVOS SE PERSIGUEN?

Dicho procedimiento debe responder las siguientes preguntas:<sup>8</sup>

1. ¿Qué atención brindamos?

2. ¿Hicimos lo que proyectamos hacer?
3. ¿Qué deberíamos haber hecho?
4. ¿Hacemos lo que debemos hacer?
5. ¿Podemos mejorar lo que hacemos?

El resultado que se persigue es mejorar la práctica médica y la calidad de la atención (satisfacción del paciente); sobre todo, se obtiene una fuente de educación médica continua y un manantial inagotable de enseñanza.

La misión institucional de la auditoría médica es garantizar la habilidad técnica de los profesionales, el empleo eficiente de los recursos y lograr la satisfacción de las demandas y expectativas de los pacientes y familiares.

Es una herramienta de gestión clínica muy valiosa, con aplicación en varias áreas y abarca diferentes aspectos del quehacer médico: asistencial, administrativo, financiero, ético, docente y de investigación. Se trata de un buen mecanismo de retroalimentación para garantizar calidad.

Al auditar conocemos la calidad de los servicios que prestamos, realizamos un diagnóstico. En consecuencia, permite formular proyectos y sugerencias para mejorarlos. Nos ayuda a conocer las condiciones en que se desarrolla el trabajo profesional. Se trata, pues, de un mecanismo de mejoramiento y perfeccionamiento médico, basado en la utilización de normas y registros.

La finalidad es hacer un análisis crítico y sistemático de la calidad de los cuidados, incluyendo los procedimientos utilizados para el diagnóstico y tratamiento, el uso de recursos y el efecto resultante en la calidad de vida del paciente. En consecuencia, el ciclo debe comprender tres niveles:<sup>9</sup> fijar estándares, medir el desempeño (comparar prácticas con normas) e instrumentar cambios.

Los pasos en que se clasifica el proceso de auditar varían, casi tanto como autores existen; sin embargo, para influir en la calidad, en primer término deben establecerse guías de acción o protocolos, evaluar constantemente si se cumplen como se había planeado y hacer encuestas frecuentes entre los usuarios del servicio.<sup>10</sup>

### ¿QUIÉN DEBE AUDITAR?

Para evitar sesgos, lo ideal es que sea personal externo y ajeno a la institución, debidamente capacitado en los aspectos técnicos y administrativos que evaluará.<sup>11</sup> Incluso, hay la tendencia a formar comités en los hospitales, dentro de los cuales se recomienda el de auditoría, aunque la

mayor parte de ellos (infecciones nosocomiales, bioética, etcétera) se dedica a auditar. Tal vez lo más recomendable y práctico en la actualidad es que se haga en forma mixta o multidisciplinaria, incluyendo personal externo e interno, así como un médico auditor y personal clínico del área involucrada.

### ¿CÓMO SE HACE UNA AUDITORÍA?

Se trata de un análisis sistemático no necesariamente retrospectivo, que puede ser dinámico; esto es, evaluar con el paciente que está actualmente internado. La auditoría basa sus actividades en los registros, éstos en consecuencia deben ser de buena calidad para poder evaluarse, de hecho también deben auditarse.<sup>12,13</sup> Los puntos a examinar deben definirse con base en la experiencia universal (bibliografía médica) y las potenciales fuentes de error, o fuentes del mismo ya conocidas en cada servicio en particular.

El programa de auditoría debe materializarse y definirse en documentos por escrito, incluyendo por lo menos los siguientes puntos:

- a. Planificación: objetivos debidamente definidos y alcances de la auditoría.
- b. Examen y evaluación de la información: captura e interpretación de datos.
- c. Presentación de resultados: produce conclusiones y recomendaciones.
- d. Fase de seguimiento: se determina si las acciones correctas se aplican o no, y si éstas alcanzan los objetivos deseados.

Una auditoría debidamente realizada debe arrojar los siguientes datos:

- a. Conocimiento de errores cometidos y sus causas.
- b. Prontitud de acción y reacción.
- c. Conciencia informada por parte del personal de salud de los resultados de su trabajo.
- d. Estado de registros, como notas e historias clínicas, con miras a perfeccionarlos.
- e. Herramienta de educación de posgrado.
- f. Información administrativa a directivos del hospital.

El cuadro 1 muestra el instrumento que se utiliza para evaluar a la Unidad de Cuidados Intensivos del Institu-

to Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Dicho tabulador de evaluación se aplica mensualmente. Su diseño es sencillo de aplicar. La decisión de los parámetros a evaluar y el rango tolerado o de normalidad se tomó con base en lo descrito en la bibliografía,<sup>14</sup> y en los puntos críticos potenciales que observamos en nuestra unidad. Todos tienen gran repercusión en la morbilidad y mortalidad. Este sistema comprende tres categorías: en la primera, el parámetro calificado se encuentra en límites aceptables, según la recomendación universal. En la segunda, se rebasa lo esperado, y en la tercera los valores se consideran de alerta inmediata. Los límites esperados se expresan en porcentaje, a excepción de los relacionados con la ventilación mecánica, que se definieron como eventos ocurridos por cada 1,000 horas de ventilación mecánica proporcionadas. Cuando un valor se identifica fuera de la normalidad (segunda categoría) en una sola medición se consideró un hecho y se sostuvo una conversación informal con las personas involucradas, como medida correctiva. En caso de obtenerse dicha calificación en dos meses consecutivos, se considera una tendencia; en consecuencia, se realiza una reunión de comité (jefe de servicio, jefe de enfermería, médicos revisores y jefe de residentes) para tomar las medidas correspondientes. Cuando se obtiene cualquier medición en límites de alerta, inmediatamente se reúne el comité mencionado. El objetivo de este sistema es disminuir la mortalidad en un lapso de dos años, en forma significativa, siempre y cuando los errores observados tengan repercusión en la misma.

Cada unidad hospitalaria requiere un diseño de evaluación y estrategias propias, de acuerdo con sus características de funcionamiento.

### ¿CUESTIONES ÉTICAS?

La auditoría genera información confidencial y potencialmente controvertida. Es un informe formal de errores en la atención de la salud. Puede, incluso, utilizarse contra la institución para procesos judiciales; es un documento en poder del adversario.<sup>15</sup> Este factor “conspira” en contra de la institucionalización del procedimiento. Por esto, el auditor médico, externo o interno, debe actuar siempre con lealtad, sinceridad y buena fe, además de estar debidamente actualizado.

El auditor no es un enemigo de su colega. La figura de este personaje se ha ligado con fantasías persecutorias

**Cuadro 1.** Instrumento de auditoría mensual de la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Parámetros	En rango	Fuera de rango	Alerta
<b>1. Mortalidad</b>			
a. Global	< 15%	< 25%	> 25%
b. Con ventilación mecánica	< 40%	< 60%	> 60%
c. No deseada	< 15%	< 25%	> 25%
d. No explicada	< 5%	< 10%	> 10%
<b>2. Infecciones hospitalarias</b>	< 10%	< 15%	> 15%
<b>3. Manejo de la vía aérea</b>			
a. Recambios de cánulas	< 5/1000	< 7/1000	> 7/1000
b. Fracaso en la extubación	< 3/1000	< 5/1000	> 5/1000
<b>4. Egresos mal valorados</b>	< 10%	< 20%	> 25%
<b>5. Equipo electromédico</b>			
a. Fallas de equipo	< 10%	< 15%	> 15%
b. Desconexión de equipo	< 10%	< 15%	> 15%
c. Ignorado de alarmas	< 5%	< 10%	> 10%
<b>6. Errores en la administración</b>			
a. Medicamentos	< 5%	< 10%	> 10%
b. Soluciones	< 10%	< 15%	> 15%
c. Nutrición artificial	< 10%	< 15%	> 15%
<b>7. Tubos removidos accidentalmente</b>			
a. Arteriales	< 10%	< 15%	> 15%
b. Venosos	< 10%	< 15%	> 15%
c. Sondas	< 10%	< 15%	> 15%
d. Drenajes	< 10%	< 15%	> 15%
<b>8. Accidentes</b>			
a. Durante traslados	< 5%	< 10%	> 10%
b. Lesiones en procedimientos	< 10%	< 15%	> 15%
c. Reanimación cardiopulmonar	< 10%	< 15%	> 15%
<b>9. Expectativas del usuario</b>			
a. Quejas hospitalarias	< 5%	< 10%	> 10%
b. Quejas extra hospitalarias	< 5%	< 10%	> 10%
c. Conflictos graves	< 5%	< 10%	> 10%

como un inquisidor en busca de fraudes y negligencias. Por desgracia, muchos profesionales dedicados a ello son ambiciosos y asfixiantes, pues sólo quieren castigar o bajar costos. En condiciones ideales es un aliado, el cual contribuirá en forma importante al mejor desempeño del servicio.

Un auditor nunca debe caer en la falta de compromiso con la institución, negligencia, deshumanización, censura, inflexibilidad o despotismo. Hay que recordar que la diferencia la hacen las personas, no las instituciones.

El gran aumento de las demandas ha vuelto la práctica de la medicina costosa y con una actitud francamente

defensiva.<sup>16</sup> Un buen sistema de auditorías debe romper este círculo vicioso, servir como enlace conciliador, entre el prestador del servicio (médico) y el paciente o sus familiares. En consecuencia, una atención diligente y oportuna disminuye en mucho el riesgo de ser susceptibles a una querrela judicial o civil.<sup>17</sup>

Antes de iniciar el procedimiento escrutador deben definirse con precisión los niveles de divulgación de la información, considerando todas las partes involucradas. El área administrativa debe tener acceso a información adicional y anónima, siempre que se tenga la certeza de que no se establecen nexos entre las conclusiones del auditor

y los pacientes mencionados. Es una forma de mantener la confidencialidad, sobre todo en unidades pequeñas en que se realizan proyectos conjuntos.<sup>18</sup>

La confidencialidad es el mayor obstáculo que tienen los auditores por temor, sobre todo cuando hay interrogatorio a pacientes o sobre el desempeño de sus colegas.

En muchas ocasiones, el paciente tiene expectativas irreales y mal fundadas; pero ante la amenaza de demandas, quejas o mala publicidad, logra presionar a la institución a ceder ante cuestiones francamente indebidas. Por tanto, es muy importante que todos los médicos participen y den las facilidades a estos grupos escrutadores. Insistimos *el auditor médico no es enemigo de su colega*.

### ¿Está debidamente demostrada la utilidad de auditar?

Si bien es cierto que institucionalizar las actividades a realizar por algún servicio clínico reduce en mucho el margen de error, nada garantiza que se está haciendo realmente lo que ahí dice, y que al paso del tiempo eso siga siendo lo más conveniente. El análisis sistemático y actualizado es la clave en el logro de la calidad y su permanencia constante.<sup>19</sup>

El análisis detallado y periódico de los factores revela la aparición de nuevos errores y sus potenciales causas. Un buen ejemplo de ello es el trabajo realizado por Wright y colaboradores, quienes decidieron efectuar una auditoría de mortalidad en su unidad hospitalaria, sin notar cambios que llamaran la atención en el comportamiento de la mortalidad habitual. Integraron un comité formado por un auditor, un internista, una enfermera y un químico farmacólogo, y evaluaron las cuatro áreas con mayor mortalidad: Geriátrica, Medicina Interna, Cirugía y Ortopedia. Se revisaron 30 defunciones en cada grupo, encontraron observaciones subóptimas en 63% de los casos, infecciones hospitalarias en 23% y errores en la administración de medicamentos en 11%, todo ello a pesar de no haber observado ninguna variación en la mortalidad, salvo las fluctuaciones temporales que se habían presentado todos los años. Al revisar caso por caso, con base en las variaciones, se encontraron los errores mencionados. A partir de entonces, el grupo emitió recomendaciones específicas dirigidas, principalmente, al control de infecciones nosocomiales, supervisión en la evaluación clínica; además, se estableció la obligación de analizar mensualmente la mortalidad, con el propósito de obtener un descenso de 2% anual. De he-

cho, Bernzneyan y su grupo<sup>20</sup> recomiendan el análisis estricto de las variaciones, pues éstas pueden dar una falsa idea de estabilidad (variaciones naturales). Dado que en medicina se ha optado por tomar como verídicos los análisis sustentados en grandes muestras, es natural que aparezcan mayores picos de variabilidad, y dar por hecho que son esperadas y derivadas del muestreo. En este sentido, es importante recordar que las variaciones en un sistema son, finalmente, el factor de más peso en el fenómeno resultante.

En un hospital de Londres, Graham y colaboradores realizaron una auditoría mixta (externa e interna) en donde analizaron 154 egresos, en la búsqueda de posibles errores en el cuidado de la atención de los pacientes. Se encontraron 15 reacciones adversas y 41 incidentes críticos. Sólo la mitad de esos eventos se resolvió antes del alta del paciente. La mayor parte (casi la tercera parte) estaba relacionada con la administración de fluidos y medicamentos. Según concluyen los autores, dicho análisis fue muy provechoso en la retroalimentación de ese centro hospitalario.<sup>21</sup>

En las dos últimas referencias citadas consideramos dos hechos trascendentales: el primero es que los hallazgos fueron por casualidad, y no se auditó ante la alerta de alguna situación específica; es decir, se descubrieron errores con grave repercusión que se presentaban sin ningún aviso. El segundo, el hecho de que, por lo general, tendemos a analizar o auditar en retroactivo; esto es, cuando ya han sucedido los acontecimientos. En el contexto que nos ocupa, esto quiere decir que los pacientes ya fueron dañados, o incluso murieron.

Lamentablemente, al analizar en retrospectiva los errores encontrados, puede concluirse que muchos eran evitables. Brooks y colaboradores<sup>22</sup> demostraron la utilidad de la auditoría sistemática en una terapia intensiva posquirúrgica, en un centro hospitalario de Londres. Decidieron analizar a detalle 90 casos, y las posibles complicaciones. En 35 de ellos se encontraron 72 complicaciones, principalmente neumonías, hipotermia y neumotórax; por lo menos en 14 de las 35 encontradas pudo determinarse que eran prevenibles. Finalmente, se consiguió mejoría en un periodo establecido, e hicieron recomendaciones en las áreas que demostraban mayor problema.

En una extensa auditoría efectuada en un centro hospitalario de trauma, en San Diego, California, se revisaron

cuatro años de ingresos, rastrearon posibles errores, los cuales se encontraron en 4% de los casos y 5.9% de ellos eran potencialmente evitables. Tuvieron mayor repercusión en la mortalidad los cometidos en la unidad de cuidados intensivos.<sup>23</sup>

Cina evaluó el despacho del servicio de farmacia de un centro hospitalario de Boston durante siete meses, en total 140,755 prescripciones surtidas.<sup>24</sup> Este servicio tenía implantado un sistema de revisión de rutina para evitar posibles errores; de todas las prescripciones realizadas, 5,075 (3.6%) tenían equivocaciones, y de ellas 21% pasaron inadvertidas a las revisiones de rutina. Del total, 23.5% pudieron ocasionar algún efecto adverso, 28% un daño grave y 0.8% incluso la muerte. Este descubrimiento demuestra la insuficiencia de las verificaciones de rutina, porque permite que se cometan negligencias en forma inadvertida porque se tornan rutinarias y automatizadas y al paso del tiempo obsoletas.

Implantar un sistema de auditar, con marco de referencia teórica en las guías propuestas por la medicina basada en evidencias, provee a la práctica médica estándares de alta confiabilidad. Un programa dinámico de mejoras en calidad de este tipo ofrece excelentes y promisorios resultados en la atención hospitalaria; además, es una guía muy importante de investigación, enseñanza y planeación estratégica, e incluso como punto de apoyo a la investigación clínica.<sup>25</sup>

Auditar a través de métodos sencillos y prácticos, pero fundados en una base firme de conocimiento científico, derivados éstos a su vez de los problemas observados y corregidos en la unidad evaluada, son los puntos clave para obtener una evaluación constante.

Spigelman y colaboradores<sup>26</sup> introdujeron en un servicio quirúrgico un sistema que consistía en una lista de verificación de 15 puntos aplicada rutinariamente. Dicho procedimiento debería evaluar y supervisar a cada nuevo método quirúrgico que iba a ser introducido al hospital y se considerara potencialmente riesgoso. El diseño estuvo a cargo de clínicos, administradores y directivos, tomando en cuenta las áreas de especial conflicto o riesgo clínico alto, según experiencia y apoyo en la bibliografía médica. El autor demostró la utilidad del método al observar un adecuado escrutinio de riesgos y beneficios, así como de resultados y evolución del nuevo procedimiento. De manera implícita, el nuevo estimador fue una herramienta de apoyo para ver si el procedimiento estaba indicado co-

rectamente. A la sección administrativa de dicho hospital le ayudó mucho analizar la cantidad y el destino de los recursos necesarios.

## DISCUSIÓN

El hecho de ser supervisado o evaluado aún no es una cuestión compatible con el ego del médico. La sensación persecutoria e inquisitiva es una sombra siempre presente en la percepción de una auditoría. Si bien es cierto que dicha situación ha sido coadyuvada por la misma actitud prepotente de los auditores, falta mucho en nuestra cultura médica para aceptar este tipo de procedimientos como parte integral y rutinaria de la práctica hospitalaria diaria.

Debe desecharse la idea de que una práctica médica correcta se basa en la pericia y la diligencia propias, asumiendo que sólo los no capaces cometen errores. La posibilidad de errar y el análisis constante de dicha posibilidad disminuyen en mucho la frecuencia, magnitud y repercusión de las negligencias.

Las certificaciones empresariales, tan de moda en las últimas dos décadas, son una herramienta valiosa en la búsqueda de la excelencia; sin embargo, dichos métodos están dirigidos a evaluar la estandarización por escrito de las actividades de los diferentes servicios, y el seguimiento en un corte transversal de dichas normas. Esto no es garantía de que se hace lo correcto, y que al paso del tiempo es lo mejor. No podemos sentirnos orgullosos por haber “pasado la certificación” hace dos años. Sólo una revisión exhaustiva, sistemática y periódica garantiza la vigencia de una atención de calidad.

Hacer revisiones de un evento desagradable, una querrela judicial o administrativa por lo general arroja resultados tardíos y parcialmente inútiles. Debe erradicarse el hábito de escrutar en retrospectiva, cuando las cosas ya sucedieron, y comúnmente, han repercutido y son inevitables sus consecuencias.

Cometer errores en la unidad de cuidados intensivos tiene grandes consecuencias en el estado financiero del hospital y en el gasto que tienen que hacer el paciente y sus familiares, por lo costoso que es la atención de los enfermos en estas unidades dado su estado de gravedad. Los días de estancia llegan a duplicarse o triplicarse, así como el consumo de recursos humanos y financieros. En el cada vez más frecuente caso de un proceso penal, los costos por indemnizaciones y honorarios de abogados in-

crementan en forma muy considerable los gastos, además de la repercusión en el prestigio de la unidad hospitalaria y de sus médicos.

Los resultados de una auditoría médica son una herramienta de aprendizaje que puede dejar enseñanzas muy valiosas, sobre todo para el personal que se encuentra en adiestramiento. Los estudiantes de pregrado y posgrado, médicos y enfermeras, pueden ver en forma palpable la comparación entre lo que debe hacerse, tal y como lo recomienda la bibliografía médica mundial, y lo que realmente se hace. El error cometido debe tener gran repercusión en su percepción del ejercicio de la medicina, y de su responsabilidad presente y futura. Los datos presentados por una investigación de este tipo tienen utilidad en la investigación clínica altamente propositiva.

La auditoría médica es el paso que complementa o cierra el círculo en la administración de una unidad hospitalaria.

En la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se puso en marcha un programa de auditoría constante con una perspectiva profiláctica, antes de que las negligencias se traduzcan en muertes de pacientes o querellas legales. Será necesaria una fase concienzuda de diagnóstico para valorar la responsabilidad de las áreas del hospital, en lo que sucede a nuestros pacientes.

La cultura de medir nuestro desempeño y la seguridad con la que tratamos a nuestros pacientes se encuentra aún en desarrollo, no es un área de mucho interés para la mayoría de los clínicos e incluso es rechazada por muchos otros. Las autoridades de los diversos centros hospitalarios obtendrían grandes beneficios si logran modificar esta actitud.<sup>27</sup>

## REFERENCIAS

- Schroeder RG. *Operations Management*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1989;pp:220-9.
- Ghemawat P. Building strategy on the experience curve. *Harvard Business Review*, 1985;pp:143-49.
- Reason JT, editor. *Human Error*. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1990;pp:120-9.
- Mason A. The emergent role of clinical audit. *Clin Med* 2000;2:294-6.
- Donabedian A. The seven pillars of quality. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(11):1115-8.
- Donabedian A. Criteria and standards for quality assessment and monitoring. *Qual Rev Bull* 1986;3:99-108.
- Scott PV. Differentiating between audit and research. *Clinical audit in research*. *Br M J* 2000;320:713-4.
- Ortega BJ. Auditoría médico clínica (II). Definiciones y tipología. *Rev Med Clin* 1994;69:771-4.
- Verheggen FW, Van Wijmen FC. Efectividad de comités de garantía de calidad en un hospital universitario. *Salud Publica Mex* 1993;35(3):311-5.
- Osorio SG, Sayes UN, Fernández ZM, Araya CE, Poblete MD. Auditoría médica: herramienta de gestión moderna subvalorada. *Rev Med Chile* 2002;130(2):226-9.
- Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical errors: Preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA* 2004;286:415-20.
- Holzmueller CG, Pronovost PS, Dickman F. Creating the web-based Intensive Care Unit Safety Reporting System (ICUSRS). *J Am Med Inform Assoc* 2005;12:130-9.
- Luboniski L, Pronovost PJ, Thompson DA. Building a better incident reporting system: Perspectives from a multisite project. *J Clin Outcomes Mgmt* 2004;11:275-80.
- Fonseca LJ. Calidad de la atención médica en una terapia intensiva oncológica. *Rev Inst Nal Cancerol* 2000;46(1):28-32.
- Ocampo MJ. La bioética y la relación médico paciente. *Cir Ciruj* 2002;70(1):55-59.
- Rencores GS. Auditoría médica: demandas y responsabilidad por negligencias médicas. *Gestión de calidad: riesgos y conflictos*. *Rev Chilena Radiología* 2003;9:157-60.
- Berger A. Why doesn't audit work? *Br Med J* 1998;316:875-6.
- Taylor L, Jones S. Clinical governance in practice: Closing the loop with integrated audit systems. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13(2):228-33.
- Wright J, Dugdale B, Hammond I, Jarmman B, et al. Learning from death: A hospital mortality reduction programme. *J R Soc Med* 2006;99(6):303-8.
- Bernzneyan JC, Loyd RC, Pisek PE. Statistical process as a tool for research and health care improvement. *Qual Saf Health Care* 2003;12:458-64.
- Graham N, Chapman EJ, Hoare J, Olsen S. Recognizing adverse events and critical incidents in medical practice in a district general hospital. *Clin Med* 2006;6(2):157-62.
- Brooks A, Sperry D, Riley B, Girling K. Improving performance in the management of severely injured patients in critical care. *Injury* 2005;36(2):310-6.
- Davis JW, Hoyt DB, Mc Ardle DS, Mackersie RC, et al. An analysis of errors causing morbidity and mortality in a trauma system: A guide for quality improvement. *J Trauma* 1992;32(5):660-5.
- Cina JL, Ghandi TK, Churchill W, Fanikos J, et al. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go detected? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32(2):73-80.
- Parkin C, Bullok I. Evidence-based health care: Development and audit of a clinical standard for research and its impact on an NHS trust. *J of Clin Nurs* 2005;14(4):418-25.
- Spigelman AD. Governance and innovation: Experience with a policy on the introduction of new interventional procedures. *ANZ J Surg* 2006;76(2):9-13.
- Pronovost P, Holzmueller CG, Needham DM, Sexton JB, et al. How will we know patients safer? An organization wide approach to measuring and improving safety. *Crit Care Med* 2006;34(7):1988-95.



## Neumonía adquirida en hospitales. Un problema común que merece mayor atención

Alfredo Cabrera Rayo,\* Guadalupe Laguna Hernández,\*\* Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,\* Raquel Méndez Reyes,\* Ricardo Guzmán Gómez\*

### RESUMEN

Existen muchos factores que predisponen a los pacientes hospitalizados a padecer infecciones nosocomiales. La neumonía es el proceso infeccioso más frecuente e importante por su elevada morbilidad y mortalidad. Esta revisión se efectuó con la finalidad de identificar los factores de riesgo, conocer la flora bacteriana local, implantar una estrategia diagnóstica y proporcionar una terapéutica temprana y adecuada que permita reducir la incidencia de procesos infecciosos y la mortalidad en este grupo de pacientes. El enfoque de la revisión es epidemiológico, fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico.

**Palabras clave:** neumonía nosocomial, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Several risk factors predispose patients to nosocomial infections. Pneumonia is the most frequently hospital acquired infection and the most important considering its high morbidity and mortality. In order to reduce the possibility of wrong diagnosis, laboratory and microbiology analysis in addition to physical and radiographic examination must be performed. We have to reduce risk factors, make local infection control measures such as a routine surveillance of pathogens, timely diagnosis and therapeutic strategies.

This review provides a current review on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach.

**Key words:** pneumonia, nosocomial, diagnosis, treatment.

La neumonía es un proceso infeccioso que resulta de la invasión y sobrecrecimiento de microorganismos en el parénquima pulmonar. Es la segunda causa de infección nosocomial en salas generales y la primera en la unidad de cuidados intensivos en todo el mundo.<sup>1</sup> En una revisión de 38 estudios prospectivos, sin asignación al azar, que incluyeron aproximadamente 48,000 pacientes con ventilación mecánica, la incidencia de neumonía se reportó en 10

a 20%, mientras la mortalidad fue del doble cuando se comparó con un grupo sin ventilación mecánica (IC 95%, 1.16-3.56); además, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y los costos económicos se incrementaron significativamente.<sup>2</sup>

Está demostrado que el uso y duración de la ventilación mecánica incrementa el riesgo de infección. La tasa de riesgo para adquirir una neumonía asociada con la ventilación mecánica es 3% al día, durante los primeros cinco días de ventilación mecánica; 2% del día 6 al 10 y 1% por día a partir de entonces.<sup>3</sup>

\* Médico internista-intensivista.

\*\* Médico internista.

Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Unidad de Medicina Crítica. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, 07760, México, DF.

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Cabrera RA, Laguna HG, Villagómez OA, Méndez RR, Guzmán GR. Neumonía adquirida en hospitales. Un problema común que merece mayor atención. Med Int Mex 2009;25(1):31-37.

La versión completa de este artículo también esta disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### DEFINICIONES

Para el diagnóstico de neumonía conviene encontrar, por lo menos, seis puntos en la Escala Clínica de Infección Pulmonar (cuadro 1); un infiltrado radiográfico nuevo, y la sospecha que sea de origen infeccioso, no es suficiente para el diagnóstico. Según el puntaje, puede clasificarse como microbiológicamente confirmada, probable o posible (cuadro 2).<sup>4</sup> Una vez establecido el diagnóstico de neumonía, se diferencia si es adquirida en la comunidad o

**Cuadro 1.** Índice Clínico de Infección Pulmonar. El diagnóstico de neumonía se hace con seis puntos o más

Variable	0	1	2
Secreción traqueal	Escasa	Abundante	Purulenta
Infiltrado radiográfico	Ausente	Difuso	Localizado
Temperatura (°C)	36.5-38.4	38.4-38.9	> 38.9 o ≤ 36.0
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	4,000-11,000	< 4,000 o > 11,000	< 4,000 o > 11,000 y 5 bandas
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	> 240	-	< 240
Microbiología (tinción de Gram)	Negativo	-	Positivo

**Cuadro 2.** Clasificación de la neumonía

*Definitiva o microbiológicamente confirmada:* el paciente debe tener un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, además de alta sospecha clínica de neumonía (Índice Clínico de Infección Pulmonar igual o mayor a 6, con una tinción de Gram de una muestra de la vía respiratoria baja) y la recuperación de un probable agente causal proveniente de: a) un espécimen no contaminado (sangre, líquido pleural, aspirado traqueal o aspirado transtorácico); b) aislamiento de secreciones de la vía respiratoria de un agente que no colonice las vías aéreas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella*, virus de la influenza o *Pneumocystis carinii*); c) aislamiento de un posible agente causal en altas concentraciones usando cultivos cuantitativos o en una muestra de la vía respiratoria baja obtenida por aspirado endotraqueal, aspirado broncoscópico, lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido, o d) serología positiva.

*Probable:* el paciente debe tener un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, además de sospecha clínica alta de neumonía (Índice Clínico de Infección Pulmonar igual o mayor a 6, con una tinción de Gram de una muestra de la vía respiratoria baja) y aislamiento de un probable patógeno pulmonar por tinción o cultivo de una muestra de la vía respiratoria baja por aspirado endotraqueal, aspirado broncoscópico, lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido, pero en concentraciones por debajo del límite diagnóstico, o cultivo negativo de secreción pulmonar, siempre y cuando éste se haya tomado 72 horas después de iniciado un tratamiento con antibiótico.

*Posible:* radiografía de tórax anormal de causa incierta en un paciente con sospecha clínica moderada o baja, pero con demostración serológica o microbiológica de una neumonía probable o definitiva.

intrahospitalaria. La neumonía nosocomial es la infección que aparece 48 horas después del ingreso hospitalario y que no se incubó al momento del ingreso.<sup>5</sup>

En la mayor parte de las ocasiones, la neumonía nosocomial aparece en pacientes ventilados mecánicamente, incluso, algunos autores se refieren a la neumonía nosocomial como sinónimo de neumonía asociada con ventilación mecánica; para los autores de este artículo este concepto es erróneo ya que, aunque se relacionan frecuentemente, puede haber neumonía sin ventilación mecánica y viceversa. La neumonía se considera asociada sólo cuando se establece después de 48 horas de iniciada la ventilación asistida mecánicamente.<sup>2</sup>

No basta con establecer el diagnóstico de neumonía nosocomial para la prescripción empírica de tratamiento antimicrobiano. Es necesario determinar si es de aparición temprana o tardía, incluso existe cierta controversia para establecer el tiempo de separación de una y otra.

De acuerdo con la *American Thoracic Society*, a partir del día cinco de hospitalización la flora nosocomial susti-

tuye la flora bacteriana normal de los pacientes; siguiendo ese criterio, el día cinco se establece como punto de separación entre una y otra.<sup>6</sup> Trouillet y colaboradores señalan que, a partir del séptimo día de ventilación mecánica, la posibilidad de infección por patógenos potencialmente multirresistentes aumenta considerablemente.<sup>7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La neumonía ocurre cuando los patógenos respiratorios superan las defensas pulmonares en virtud de su cantidad, virulencia, factores del huésped y medio ambiente. Existen cuatro rutas por las cuales las bacterias pueden alcanzar la vía respiratoria inferior: aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe, inhalación de aerosoles infecciosos, diseminación hematológica e inoculación directa.<sup>8</sup>

La aspiración es la principal ruta utilizada por las bacterias para producir infección en casos asociados o no con la ventilación mecánica.<sup>9</sup> Conviene recordar que la vía aérea superior normalmente está colonizada por *Strepto-*

*coccus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y flora anaerobia (estreptococos anaerobios y *Fusobacterium*, entre otros). Sin embargo, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, alcoholismo, ancianos y residentes de asilos tienen mayor predisposición a las infecciones por bacilos gramnegativos provenientes del aparato digestivo o de las manos contaminadas del equipo de salud durante su atención. En el cuadro 3 se consideran los factores que influyen para la colonización de la orofaringe con bacterias gramnegativas.

**Cuadro 3.** Factores de riesgo para colonización orofaríngea por bacterias gramnegativas

Cirugía	Acidosis
Alcoholismo	Diabetes
Insuficiencia inmunológica	Traqueostomía
Insuficiencia renal	Gravedad de la enfermedad
Intubación endotraqueal	Estado de choque
Deterioro de la deglución	Desnutrición
Sonda nasogástrica	Afectación del estado de alerta
Ancianos	Residentes de asilos
Quemaduras	Exposición anterior a antibióticos
Fármacos que disminuyen el vaciamiento gástrico	Fármacos que aumentan el pH gástrico

Normalmente, las personas tienen microaspiraciones durante el sueño; sin embargo, por un lado las defensas locales previenen infecciones y, por otro, el tipo de microorganismos aspirados es menos virulento. Estos factores son diferentes en el paciente críticamente enfermo:

- 1) La cavidad orofaríngea la colonizan bacilos aerobios gramnegativos (mayor virulencia).
- 2) Existe incompetencia del esfínter esofágico inferior por la colocación de la sonda nasogástrica u orogástrica (mayor reflujo).
- 3) Con frecuencia, los pacientes permanecen en posición de decúbito dorsal (mayor reflujo). Torres y colaboradores demostraron que, posterior a la administración de material coloide marcado con tecnecio radioactivo con sonda nasogástrica, al colocar a los pacientes en posición *semifowler* se redujo la radiactividad en las secreciones bronquiales, cuando se comparó con pacientes en decúbito dorsal.<sup>10</sup>

- 4) Los pacientes intubados con cánula endotraqueal mantienen permanentemente abierta la glotis, lo cual facilita la aspiración de secreciones orofaríngeas y, con ello, el inicio de la infección.<sup>11</sup>
- 5) Por lo general, los pacientes intubados están sedados y relajados farmacológicamente, lo que inhibe el reflejo tusígeno protector.

Otras rutas potenciales de infección pulmonar, aunque menos vinculadas con la neumonía nosocomial, son: la inoculación a través de los circuitos de la ventilación mecánica (después de 24 horas, 80% de los circuitos están colonizados principalmente por microorganismos aerobios gramnegativos), succión traqueal por personal médico, estudios invasores (broncoscopia) o inhalación de aerosoles contaminados (micronebulizaciones).<sup>12</sup>

## MICROBIOLOGÍA

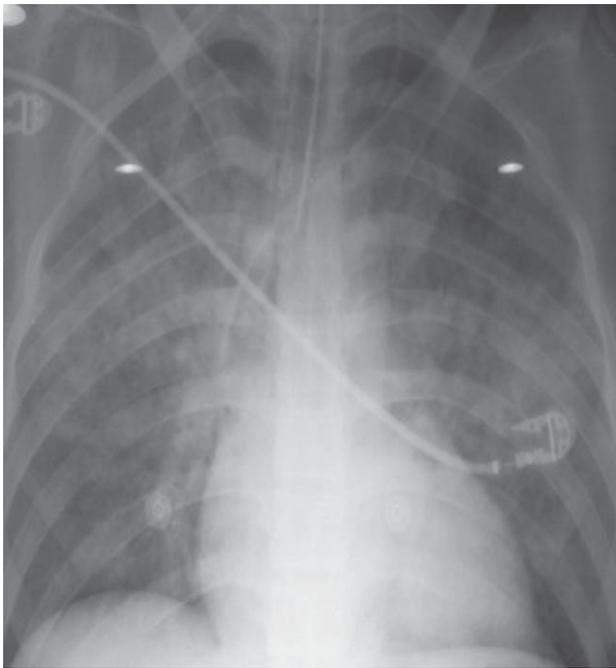
Los gérmenes que se relacionan con la neumonía de aparición temprana generalmente son los mismos de la neumonía comunitaria (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a la meticilina o enterobacterias sensibles); sin embargo, para la neumonía de manifestación tardía los patógenos más relacionados dependen de los días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, flora local del hospital y comorbilidades asociadas.<sup>13</sup> Por lo general, se trata de bacilos gramnegativos, entre los que se incluyen: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* especies de enterobacter y acinetobacter.

En un estudio reciente se analizaron 4,500 casos de neumonía nosocomial y reportaron que *Staphylococcus aureus* fue responsable de 42.5% de los episodios de neumonía asociada con la ventilación mecánica; de esos casos, *Staphylococcus aureus* resistente se registró en 34.4%.<sup>14</sup>

Las comorbilidades también influyen en el tipo de germen encontrado. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen mayor riesgo de padecer infección por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *M. catarrhalis*. Mientras que *S. aureus* es más reportado en pacientes en estado de coma o neuroquirúrgicos; los medicados con corticoesteroides o politraumatizados. Los pacientes con insuficiencia inmunológica suelen ser infectados por especies de *Candida* o *Aspergillus fumigatus*.<sup>15</sup>

## ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

La exploración física y la radiografía de tórax son ineficaces para un diagnóstico confiable porque aportan datos de poca sensibilidad y especificidad, lo que sobreestima la incidencia de neumonía ya que existen procesos no infecciosos que se asemejan radiológicamente a esta enfermedad.<sup>16</sup> (Figura 1-3). Se recomienda complementar el diagnóstico con procedimientos que permitan identificar al patógeno responsable mediante el cultivo de secreciones de la vía respiratoria inferior.



**Figura 1.** Edema agudo pulmonar que aparece como infiltrado radiológico no infeccioso.

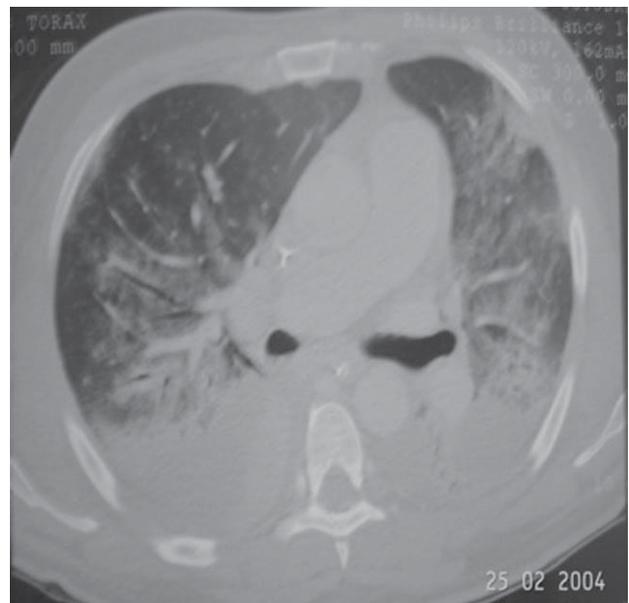
Además, la fiebre, la taquicardia y la leucocitosis son signos inespecíficos causados también por procesos inflamatorios sistémicos no infecciosos (por ejemplo, traumatismo, tromboembolia pulmonar, operación reciente). Los infiltrados radiológicos nuevos en un paciente con fiebre, leucocitosis o secreción bronquial purulenta tienen sólo sensibilidad diagnóstica de 50%.

## ENFOQUE NO INVASIVO

Pugin y colaboradores crearon una escala clínica de infección pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score*,



**Figura 2.** Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en un paciente con pancreatitis, aparece como infiltrado radiológico no infeccioso.



**Figura 3.** TAC. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en paciente con pancreatitis.

CPIS), que combina datos clínicos, radiográficos, de intercambio gaseoso y microbiológico. A cada dato se

le otorgan hasta dos puntos. Cumplir seis o más puntos aumenta la sensibilidad y especificidad diagnóstica.<sup>4</sup>

Con respecto a la aspiración traqueal, el personal de salud puede aspirar a través de la cánula endotraqueal del paciente y obtener una muestra de secreción confiable para cultivo (la muestra debe tener más de 10 neutrófilos y menos de 10% de células epiteliales por campo microscópico de bajo poder).<sup>17</sup>

En la tinción de Gram las bacterias se relacionan como causantes en los reportes de cultivos. Los cultivos cualitativos generalmente detectan los patógenos responsables y tienen un alto valor pronóstico negativo. De hecho, el resultado de un cultivo cualitativo negativo en ausencia de tratamiento antimicrobiano prácticamente descarta la posibilidad de neumonía.<sup>18</sup> La sensibilidad diagnóstica de la aspiración endotraqueal con una concentración bacteriana igual o mayor a  $10^6$  UFC/mL es de  $76 \pm 9\%$  y la especificidad de  $75 \pm 28\%$ .

#### APOYO BRONCOSCÓPICO PARA DIAGNÓSTICO

Para reducir la administración de antibióticos se ha utilizado la estrategia diagnóstica invasora mediante lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido. Los cultivos se consideran apropiados si tienen una carga bacteriana mayor a  $10^4$  UFC/mL para lavado bronquioalveolar y mayor a  $10^3$  UFC/mL para cepillado bronquial protegido. Crecimientos menores se consideran contaminación o colonización.

Fagon y colaboradores compararon una estrategia invasora (obtención de secreción bronquial mediante broncoscopia) contra una estrategia clínica no invasora (datos clínicos, radiográficos, tinción de Gram y resultado de cultivo cualitativo obtenido por aspiración traqueal).<sup>19</sup> Según la estrategia no invasora, si el paciente tiene datos clínicos, infiltrados radiográficos y una tinción de Gram con bacterias, se inicia el tratamiento, mismo que se retira si el cultivo cualitativo es negativo. Los resultados de los cultivos cuantitativos obtenidos mediante estrategia invasora permiten ajustar el tratamiento antimicrobiano, agregar otro fármaco; o si el cultivo es negativo, suspender el antibiótico. Los autores concluyeron que la estrategia invasora disminuyó la mortalidad en las primeras dos semanas (16.2% contra 25.8%) y permitió más días libres de antibióticos ( $11.5 \pm 9$  contra  $7.5 \pm 7.6$ ).

Los cultivos cuantitativos obtenidos a través del lavado bronquioalveolar y cepillado bronquial protegido reportan

de 20 a 30% falsos positivos. Este método es más caro, no es accesible a todos los hospitales o turnos y representa complicaciones en pacientes con hipoxemia y necesidad de alta presión positiva al final de la espiración.<sup>20</sup>

Hoy en día se considera que evitar el retraso en la toma de la muestra de secreción bronquial e iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico es más importante que el tipo de técnica cuantitativa utilizada para su recolección.

#### TRATAMIENTO

Hace poco, Clec'h y colaboradores evaluaron la relación entre pronóstico, gravedad de la enfermedad y administración del antibiótico empírico inicial adecuado en 142 pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica. La mortalidad fue de 44% en el grupo de antibiótico inadecuado contra 15% en el grupo de antimicrobiano adecuado.<sup>21</sup>

Aarts y colaboradores<sup>22</sup> compararon, en un reciente metaanálisis, 29 regímenes de antibióticos para el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial. Se identificaron 41 estudios aleatorios que incluyeron 7,015 pacientes y la variable principal de estudio fue la mortalidad a 30 días, mientras la variable secundaria fue falla terapéutica, definida como incapacidad para disminuir los signos y síntomas de neumonía, eventos adversos serios atribuibles al fármaco o superinfecciones. Los resultados mostraron que no hay suficientes pruebas para asegurar que cualquiera de los diferentes regímenes reduce la mortalidad (20.3% global). La falla terapéutica se reportó en 37.4% de los pacientes y las superinfecciones y eventos adversos en 13.3%.<sup>22</sup>

De acuerdo con las guías de la *American Thoracic Society* se recomiendan los siguientes puntos:

1. El tratamiento antimicrobiano empírico no debe retrasarse.
2. La elección del antimicrobiano se basa en enfermedades concomitantes, factores de riesgo para infección por gérmenes multirresistentes (cuadro 4), patrón de resistencia antimicrobiana local, administración previa de antibióticos, tiempo de estancia en el hospital y tiempo con ventilación mecánica.<sup>23</sup>

El cuadro 5 presenta las recomendaciones de tratamiento empírico inicial.

**Cuadro 4.** Factores de riesgo para infección por gérmenes multirresistentes

Tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro (dentro de 90 días previos)
Hospitalización actual de siete días o más
Resistencia de la flora bacteriana local a los antibióticos
Residentes de asilos
Insuficiencia inmunológica
Catéter intravenoso

**Cuadro 5.** Antibiótico empírico inicial recomendado según las características del paciente

	<i>Antibiótico empírico inicial recomendado</i>
<b>Neumonía temprana en pacientes sin factores de riesgo para infección por germen multirresistente</b>	
<i>S. pneumoniae</i>	Cefalosporina de tercera generación o
<i>H. influenzae</i>	Quinolona respiratoria (levofloxacin, ciprofloxacino, moxifloxacino) o
<i>S. aureus</i> sensible a la meticilina	Ampicilina-sulbactam
Bacilos gramnegativos sensibles	
<b>Neumonía tardía o neumonía en pacientes con factores de riesgo para infección por germen multirresistente</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefalosporina o
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Penicilina antipseudomonas o
<i>Acinetobacter</i>	Carbapenem más quinolona antipseudomonas o
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	Aminoglucósido más vancomicina o
	Linezolid

**Estrategia de desescalamiento**

Después de obtener los resultados de los cultivos e identificar al agente patógeno, conviene reducir la cantidad de antibióticos o el espectro de los mismos, o ambos. Entre las ventajas de esta estrategia se incluyen: *a*) reducción del riesgo de resistencia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos, *b*) disminución de la posibilidad de reacciones innecesarias en el paciente, *c*) evita administrar fármacos sin ventajas y *d*) reducción del costo de atención.<sup>24,25</sup>

**Monoterapia o terapia antimicrobiana combinada**

Se considera que los pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* u otras bacterias multirresistentes deben ser tratados con doble esquema antimicrobiano, que incluya un β-lactámico más una quinolona antipseudomonas o un aminoglucósido. Hilf y

colaboradores estudiaron 200 pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas*, separaron el grupo con diagnóstico de neumonía y lo subdividieron en los tratados con monoterapia contra terapia combinada. La mortalidad fue significativamente más elevada ( $p = 0.03$ ) en pacientes con monoterapia (88%) comparada con los que recibieron terapia combinada (35%).

La monoterapia se reserva para pacientes sin factores de riesgo para estar infectados por gérmenes resistentes; o bien, si la comunidad, el hospital y el servicio tratante tienen una incidencia baja de estos gérmenes.

**CONCLUSIÓN**

La neumonía nosocomial es la principal causa de muerte por infecciones nosocomiales. Además de incrementar los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, los días de estancia en el hospital favorecen la morbilidad, en consecuencia más gasto para la sociedad. Conviene establecer una estrategia diagnóstica apropiada que permita confirmar o descartar el proceso infeccioso, iniciar en forma expedita el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado y pasar a una terapia específica de desescalamiento en corto tiempo, sin olvidar la implantación de medidas profilácticas que permitan reducir su incidencia. Esto último será motivo de otra publicación.

**REFERENCIAS**

1. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. Crit Care Med 2003;31:2544-51.
2. Saldar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. Crit Care Med 2005;33:2184-93.
3. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. In: Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. Crit Care Med 2005;33:2184-93.
4. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:1538-48.
5. Woodhead M, Torres A. Definition and classification of community-acquired and nosocomial pneumonias. Eur Respir Mon 1997;3:1-12.
6. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults, diagnosis, assessment, initial severity and prevention. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1711-25.

7. Trouillet JL, Chastre J, Vugnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
8. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers and head moisture exchangers: Effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:986-92.
9. Cabrera RA, Martínez OO, Bandillo TJA, Juárez OR. Neumonía adquirida en la comunidad. Diagnóstico, criterios de hospitalización y tratamiento. *Med Int Mex* 2002;18(3):146-51.
10. Torres A, Serra-Batllés J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-3.
11. Rumbak MJ. Ventilator-associated pneumonia. *J Respir Dis* 2000;21:321-7.
12. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuit: A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:625-8.
13. Alcón A, Fábregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:39-46.
14. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcome of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:2854-62.
15. Rello J, Diaz E, Rodriguez A. Etiology of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:87-95.
16. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.
17. Mertens AH, Nagler JM, Galdermans, et al: Quality assessment of Project specimen brush simple by microscopic cell count. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 1240-3.
18. Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care \*4: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002;57:366-71.
19. Fagon JY, Chastre J, Wolf M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
20. Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:671-9.
21. Clec'h C, Timsit JF, De Lasseuse A, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004; 30:1327-33.
22. Aarts MAW, Hancock JN, Heyland D, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Crit Care Med* 2008;36:108-17.
23. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
24. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2000; 122:2183-96.
25. Fagon JY, Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:97-104.

## Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte)

Victor Hugo Córdova Pluma,\* Gonzalo Alemán Ortiz,\*\* Amanda Cantú Gómez\*\*\*

### RESUMEN

El hígado graso no alcohólico es un padecimiento poco reconocido, pero con elevada frecuencia por su asociación con el síndrome metabólico (predominantemente obesidad y diabetes mellitus). En México, cada día encontramos más pacientes con cirrosis hepática y que en su momento cursaron con la enfermedad sin establecerse el diagnóstico adecuado, situación capaz de transformar su historia natural. Este trabajo define la enfermedad de hígado graso no alcohólico, sus causas y mecanismos fisiopatológicos que la generan, con la finalidad de establecer rutas diagnósticas, ofrecer diferentes abordajes terapéuticos y conocer las complicaciones en la población adulta. Se realizó un exhaustivo análisis de bibliografías seleccionadas por médicos con conocimientos en metodología de la investigación, para ofrecer un documento que contemple las aportaciones más relevantes del tema en los años recientes. Se analizaron más de novecientas citas bibliográficas y espacios electrónicos, para finalmente incluir el material contenido sólo en quinientas siete referencias. Se citan, también, trabajos realizados por investigadores mexicanos y se anexan diversas sugerencias de los autores en cuanto al tratamiento dietético y farmacológico, en una experiencia con 97 pacientes tratados durante cuatro años.

**Palabras clave:** hígado graso, cirrosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome metabólico, diabetes mellitus.

### ABSTRACT

The non-alcoholic fatty liver (NAFLD) is a little diagnosed but more and more frequent because of their association with metabolic syndrome, predominantly with obesity and diabetes mellitus. In our country every day we find more patients facing liver cirrhosis, that were not timely diagnosed with this disease, situation capable of transforming its natural history. The following paper attempts to define the disease, revealing their causes, describing pathophysiologic mechanisms that generate it, to establish routes diagnostic, therapeutic and offer different approaches to mention the complications in the adult population, through an extensive analysis of selected bibliographies by a group of doctors trained in clinical research, with the aim of offering a final document that provides the most relevant topic in recent years, due to its extension has been divided into several chapters. More than nine hundred citations and electronic spaces were studied to eventually include the material contained only five hundred and seven references. In his last chapter, presented exclusively works by Mexican researchers and annexed various suggestions of authors in terms of dietary management and drug therapy, in an experiment on 97 patients treated over a period of four years.

**Key words:** fatty liver, hepatic cirrhosis, non alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

\* Jefe de posgrado y vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Miembro del Departamento de Medicina Interna.

\*\* Jefe de hospitalización. Departamento de Medicina Interna.

\*\*\* Nutrición Clínica.  
Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Jefatura de Posgrado y Vinculación. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Fuentes 17, colonia Tlalpan, 14000, México, DF. Correo electrónico: [vhcp@ulsa.mx](mailto:vhcp@ulsa.mx)  
Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Córdova PVH, Alemán OG, Cantú GA. Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte). Med Int Mex 2009;25(1):38-57. La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La expresión “enfermedad de hígado graso no alcohólico” se utiliza para describir diferentes cambios grasos hepáticos, que van desde esteatosis (una enfermedad benigna y no progresiva) hasta esteatohepatitis no alcohólica, que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis; sin embargo, no se han identificado características histológicas que pronostiquen la progresión de esteatosis pura a enfermedad fibrótica del hígado.<sup>1</sup> La enfermedad de hígado graso no alcohólico se define, actualmente, como la acumulación de grasa hepática, que excede 5 a 10% del peso del órgano, pero se estima como el porcentaje de hepatocitos afectados en el estudio de microscopia de luz.<sup>2</sup> Este padecimiento

es altamente prevalente en la población general; no se asocia en pacientes con sospecha de enfermedad hepática, pero se vincula con diversas características del síndrome metabólico,<sup>1</sup> por lo que se propuso como nombre alternativo "esteatohepatitis metabólica", mas no fue unánimemente aceptado.<sup>2</sup>

Inherente a la definición de hígado graso no alcohólico se encuentra el umbral de consumo de alcohol: diferentes centros aceptan desde 14 hasta 28 unidades de etanol por semana (40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres), mientras que otros utilizan el valor de 7 U/sem (10 g/día), o menos. Un reporte sugiere que el consumo limitado de alcohol protege contra la esteatohepatitis no alcohólica y diabetes.<sup>3</sup> Se considera razonable la ingestión de 14 U/sem (20 g/día o casi dos copas de vino)<sup>2,4-7</sup> con el conocimiento que hay áreas grises en este límite;<sup>2</sup> por ejemplo, el estudio de Nair y col.<sup>8</sup> describe la producción endógena de alcohol en pacientes con hígado graso no alcohólico relacionada con el grado de obesidad.

## ANTECEDENTES

El reconocimiento de hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos como enfermedades ha evolucionado enormemente. Los patólogos de los últimos años del siglo XIX describieron la asociación entre hígado graso y cirrosis, aunque para esa época el alcohol era la causa más probable.<sup>4</sup> Más tarde, la exclusión del alcohol dejó un grupo de pacientes que manifestaban esteatohepatitis y fibrosis hepática inexplicables, pero parecían vinculadas con el género femenino, obesidad y diabetes; se aplicaron diferentes términos descriptivos, como hepatitis de hígado graso,<sup>4,9</sup> esteatonecrosis,<sup>4,10</sup> enfermedad de Laënnec no alcohólica,<sup>9</sup> hepatitis diabética,<sup>4,9,10</sup> hepatitis similar a la alcohólica,<sup>9,10</sup> enfermedad hepática pseudoalcohólica<sup>10</sup> y esteatohepatitis idiopática en niños.<sup>4</sup> Quizá lo más impactante fue la expresión de un patrón de daño hepático grave, similar al alcohólico, después de realizar un puente yeyuno-ileal para el tratamiento de la obesidad.<sup>4</sup>

Las descripciones originales de hígado graso no alcohólico datan de 1958, cuando la enfermedad fue descrita por Westwater y Fainer<sup>11</sup> en un grupo de pacientes obesos. En 1975 Peters y colaboradores<sup>12</sup> consiguieron mayores entendimientos y, subsecuentemente, en 1979, Adler y Schaffner hicieron lo propio.<sup>13</sup>

En 1980 Ludwig y su grupo<sup>14</sup> reportaron sus hallazgos en 20 pacientes diabéticos obesos no alcohólicos, cuyas biopsias mostraron sorprendentes cambios grasos, como hepatitis lobular, necrosis focal con infiltrados inflamatorios mixtos y cuerpos de Mallory, estos últimos en todos los casos; también se observó fibrosis en la mayor parte de los especímenes y se diagnosticó cirrosis en tres pacientes. La alteración fue más frecuente en mujeres moderadamente obesas y con enfermedades concomitantes con la obesidad (diabetes tipo 2 y colelitiasis, hepatomegalia y leves anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático). El estudio histopatológico reportó hallazgos similares a los de enfermedad por alcohol en pacientes sin antecedente de ingestión del mismo, con lo que introdujo el término de "esteatohepatitis no alcohólica".

## EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con las estimaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey III* de Estados Unidos, la prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas es de 3 a 23% (en otras partes del mundo varía de 9 a 36.9%)<sup>7,15-19</sup> y la de esteatohepatitis no alcohólica de 1.2 a 6.3%.<sup>7,15,18</sup> En relación con los estudios realizados para detección de la enfermedad, el cuadro 1 combina diferentes reportes relacionados con las prevalencias en dichas poblaciones.<sup>18</sup>

La prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en ciertos grupos de riesgo:<sup>7</sup> en los pacientes con diabetes llega hasta 63%,<sup>15,17,19</sup> mientras que quienes tienen alteración de las enzimas hepáticas, en ausencia de marcadores serológicos o bioquímicos de enfermedad hepática, varía de 66 a 90%, con prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica de 34 a 40%.<sup>15,17</sup> Es importante resaltar su asociación con la obesidad en todo el mundo, pues la prevalencia se incrementa conforme aumenta el IMC: dos tercios de los pacientes con IMC igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> y más de 90% de los casos con IMC mayor de 39 kg/m<sup>2</sup> padece esteatosis;<sup>20</sup> por tanto, el hígado graso no alcohólico aparece en 72 a 93% de los sujetos obesos y cuya prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica es de 12 a 25%, encontrando un hallazgo incidental de cirrosis hasta en 2%.<sup>15,17</sup>

El factor de riesgo más importante para padecer hígado graso no alcohólico es la resistencia a la insulina. Un estudio en pacientes no diabéticos, con elevada resistencia a

**Cuadro 1.** Prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas<sup>18</sup> (continúa en la siguiente página)

Referencia	Población	Pacientes (n)	Definición	Prevalencia de NAFLD	Comentarios
<b>Exploración en la población general mediante pruebas de funcionamiento hepático</b>					
Ruhl y Everhart (2003)	Población general adulta de Estados Unidos 1988 a 1994 (NHANES III)	13,605	TGP >43 U/L	3.1%	Exclusiones: consumo excesivo de alcohol, hepatitis viral, sobrecarga de hierro.
Clark y col. (2003)		15,676	Hombres: TGP > 40 U/L o TGO > 37 U/L. Mujeres: TGP o TGO > 31 U/L	5.4%	
Clark y col. (2002)		12,241	TGP o TGO o GGT > 30 U/L	23%	
Bellentani y col. (1994)	Población general de Italia (1991 a 1993)	6,917	Elevación persistente de TGP, TGO o GGT	17.5%	Incluyó niños mayores de 12 años. Prevalencia de 8.8% en personas sin hepatitis viral o consumo excesivo de alcohol (>30 g/día o >100 kg/vida)
<b>Exploración en la población general mediante ultrasonido</b>					
Nombra y col. (1988)	Población general adulta de Japón (1984)	1,832	Contraste hígado-bazo, vascularidad borrosa, baja atenuación	19%	Prevalencia de 12.8 a 16.6% en hombres sin consumo excesivo de alcohol (< 60 g/día); consumo de alcohol infrecuente en mujeres
Bellentani y col. (2000)	Población general adulta de Italia	257	Hígado brillante	16.4% (bebedores delgados). 75.8% (obesos no bebedores)	Exclusiones: hepatitis viral
Shen y col. (2003)	Oficiales de administración chinos (1999)	4009	Hígado brillante, contraste hígado-bazo, vascularidad borrosa y estrechamiento del lumen de las venas hepáticas	12.9%	Exclusiones: ingestión regular de alcohol
<b>Series de autopsias</b>					
Wanless y Lentz (1990)	Muertes hospitalarias no seleccionadas en Canadá (1960 a 1987)	351	Esteatosis (% de células)  0 ≤ 5	Esteatosis (pacientes delgados)  0-63.7%	Exclusiones: probable abuso de alcohol  Pacientes delgados, con < 10% por encima del peso ideal

**Cuadro 1.** Prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas<sup>18</sup> (continuación)

Referencia	Población	Pacientes (n)	Definición	Prevalencia de NAFLD	Comentarios
			1 ± 5 a 25	1 ± 29.1%	Obesos con 40% o más por encima del peso ideal o descritos con un parche de grasa >3 cm
			2 + - > = 25	2 ± 7.1%	
			Esteatohepatitis: balonamiento con aclaramiento del citoplasma hepatocelular, acompañado por esteatosis de gotas gruesas	Esteatosis (obeso)	
				0 - 27.7% 1 ± 43.1% 2 ± 29.2%	
Hornbøll y Olsen (1982)	Autopsias consecutivas en Dinamarca (1978 a 1979)	396	Esteatosis (% de células)	Estrato-hepatitis 2.7 (delgado) 18.5 (obeso) Esteatosis	
			0 - nada	0-46%	
			leve a 1/3	leve - 43%	
			moderada 1/3 a 2/3	moderada - 9%	
			grave ≥ 2/3	grave - 2%	
Underwood Ground (1984)	Muertes accidentales en varones de Inglaterra	166	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	Exclusiones: víctimas de accidentes de tráfico relacionados con el alcohol
			0-5	0-78.9%	
			1 - 5 - 20	1-10.8%	
			2 - > 20 - 50	2-6.6%	
			3 - > 50	3-3.6%	
Underwood Ground (1982)	Muertes accidentales en Inglaterra (1955 a 1979)	423	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	
			0 - 5	0 - 84.4%	
			1 - 5 - 20	1 - 9.0%	
			2 - > 20 - 50	2 - 3.8%	
			3 - > 50	3 - 2.8%	
Hilden y col. (1977)	Muertes accidentales en Dinamarca (1960 a 1969)	503	Esteatosis (% de células)	Esteatosis	Prevalencia de 23.4% después de excluir a los sujetos con alcoholismo crónico
			0 - ninguna	0 - 76.1%	
			1 + - < 1/3	1 + - 17.5%	
			2 + - > = 1/3 - < 2/3	2 + - 6.4%	
			3 + - > = 2/3	3 + - 0	

TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámica oxaloacética. GGT: gama glutamil transpeptidasa.

la insulina, demostró que 90% tuvo esteatosis moderada a grave.<sup>21</sup> Cuando se valoró la enfermedad de hígado graso no alcohólico frente a los componentes del síndrome metabólico, definidos por los criterios PTA III,<sup>22</sup> se observó esteatosis grave en 19% de la población sin componentes, 34.8% en aquellos con uno o dos componentes y 41% en los que tuvieron 3 a 5 componentes, paralelos con incremento de la resistencia a la insulina.<sup>16</sup> El cuadro 2 muestra la prevalencia en los 14 estudios poblacionales más importantes.

### Características demográficas

#### Edad

La enfermedad de hígado graso no alcohólico aparece en sujetos de todas las edades (un reporte señaló que el caso más temprano ocurrió en un niño de 27 meses de edad).<sup>36</sup> La prevalencia en adultos se incrementa con la edad,<sup>17</sup>

específicamente entre los 40 y 50 años.<sup>2,34,37</sup> El estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) señala ser menor en los ancianos, aunque es más temprana en pacientes del género masculino (40 años) que en el femenino (60 años).<sup>17-19</sup>

#### Género

La distribución es igual en pacientes de uno y otro sexo, pero las mujeres tienen riesgo más alto de evolucionar a estadios avanzados de la enfermedad;<sup>2,34,37</sup> Nair y sus colaboradores<sup>8</sup> encontraron concentraciones más altas de etanol en el aliento de mujeres obesas, sin que hubiera consumo previo del mismo. El estudio NHANES III<sup>17</sup> señala que la enfermedad es discretamente más común en hombres, con prevalencia más alta y adjudicada a mayor índice de circunferencia cintura-cadera.<sup>18</sup>

**Cuadro 2.** Prevalencia de hígado graso no alcohólico según los 14 estudios poblacionales con mayor importancia

Autor	Pacientes (n)	Edad (años)	Femenino	Diabetes	Obeso	Hiperlipidemia
Ludwig y col. (1980) <sup>14</sup>	20	54	65%	25%	90%	67%
Diehl y col. (1988) <sup>23</sup>	39	52	81%	55%	71%	20%
Lee (1989) <sup>24</sup>	49	53	78%	51%	69%	No reportado
Powell y col. (1990) <sup>25</sup>	42	49	83%	36%	93%	81%
Bacon y col. (1994) <sup>26</sup>	33	47	42%	21%	39%	21%
Laurin y col. (1996) <sup>27</sup>	40	48	73%	28%	70%	28%
Matteoni y col. (1999) <sup>28</sup>	132	53	53%	33%	70%	92%
Angulo y col. (1999) <sup>29</sup>	144	51	67%	28%	60%	27%
Cortéz-Pinto y col. (1999) <sup>30</sup>	30	48	57%	33%	80%	63%
Willner y col. (2001) <sup>31</sup>	90	51	51%	46%	87%	61%
Chitturi y col. (2002) <sup>32</sup>	66	47	41%	39%	57%	82%
Marchesini y col. (2003) <sup>33</sup>	304	42	17%	7%	25%	3%
Harrison y col. (2003) <sup>34</sup>	501	49	46%	45%	73%	No reportado
Ruhl y Everhart (2003) <sup>35</sup>	5,724	39	32%	6%	15%	No reportado

### Raza

Las preferencias étnicas son variables, con mayor prevalencia en sujetos caucásicos e hispánicos,<sup>2,5,17,38,39</sup> en comparación con individuos de raza negra, lo que puede representar una variación en los patrones de referencia o diferencias genéticas, sobre todo en la distribución corporal de grasa o termogénesis metabólica.<sup>2</sup>

### Factores de riesgo para evolucionar a enfermedad avanzada

Diversos reportes han determinado factores pronósticos de histología inicial más avanzada; entre estos se encuentra la edad (40 a 50 años), gravedad de la obesidad, diabetes e hiperlipidemia (principalmente hipertrigliceridemia); el género femenino sigue en debate. Otro factor a considerar es la elevación de transaminasas, con índice de TGO/TGP mayor de 1, pero se sabe que hay enfermedades hepáticas graves con valores normales de dichas enzimas. Aún se estudia la IgA sérica como factor pronóstico de actividad de la enfermedad.<sup>2,40</sup>

### Supervivencia

La supervivencia a cinco años en pacientes con hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicas se estima en 67 y 59%, respectivamente, aunque la muerte puede acontecer por enfermedades comórbidas. Diferentes estudios revelan que el riesgo de hígado graso no alcohólico clase III y IV para evolucionar a fibrosis en cinco años es de 25% y para cirrosis de 15%.<sup>2</sup>

### ETIOLOGÍA

El origen del hígado graso no alcohólico se clasifica en enfermedad primaria y secundaria; la primaria se relaciona con alteraciones en la resistencia a la insulina (obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y síndrome metabólico). En diversas series se observó: obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia en 93, 95 y 92% de los casos, respectivamente) y la secundaria con medicamentos, puente yeyuno-ileal y proteína trifuncional mitocondrial.<sup>7,15</sup>

### Enfermedad primaria

En 1988 Reaven<sup>41</sup> describió el “síndrome X”, como la asociación de hiperinsulinemia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión. Pasaron 10 años hasta que se relacionara definitivamente con resistencia a la insulina y el síndrome

de resistencia a la insulina.<sup>42</sup> El nombre de “síndrome de resistencia a la insulina” se cambió a “síndrome metabólico” en 1998 por Alberti y Zimmet,<sup>43</sup> en representación del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud. Desafortunadamente, su clasificación provisional no eliminó el debate, por lo que en los años siguientes surgieron diferentes artículos relacionados con los pros y contras de la definición. Diversas asociaciones y sociedades internacionales han tomado partido y propuesto criterios diagnósticos con base en intereses específicos (cuadro 3).

Ninguna de las propuestas cumple con todos los criterios para diagnosticar síndrome metabólico, con especificidad y sensibilidad de 100%. Por ejemplo, Marchesini y colaboradores<sup>42</sup> encontraron que los pacientes con hígado graso no alcohólico, concentraciones normales de glucemia e incremento de peso moderado o normal tienen datos clínicos y de laboratorio similares a los encontrados en sujetos con diabetes y obesidad. Concluyeron que el hígado graso no alcohólico debe considerarse una característica adicional del síndrome metabólico con resistencia a la insulina, específicamente hepática, sin importar la obesidad o diabetes.

Los criterios del ATP III<sup>22</sup> son los más aceptados para diagnosticar síndrome metabólico; establecen la necesidad concomitante de al menos tres de las cinco características siguientes:

- 1) Circunferencia de la cintura (obesidad central) mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres.
- 2) Glucosa en ayuno igual o mayor de 110 mg/dL
- 3) Triglicéridos igual o mayor de 150 mg/dL
- 4) HDL menor de 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres
- 5) Tensión arterial igual o mayor de 130/85 mmHg.

Existe relación directa entre el número de componentes del síndrome metabólico y el grado de esteatosis hepática (cuadro 4).

El síndrome metabólico<sup>19,46</sup> y sus componentes son la causa principal de hígado graso no alcohólico, en parte debido a la resistencia a la insulina, apoptosis y alteración de la vía de las adipocinas y citocinas, porque se considera la manifestación hepática de dicho síndrome.<sup>19</sup> Entre los componentes de esta enfermedad, la obesidad<sup>4,38,47,48</sup> (principalmente la troncal)<sup>44</sup> y la diabetes<sup>4,38,47,48</sup> son los factores de riesgo más importantes para padecer hígado graso no alcohólico. Sundaram y su grupo<sup>49</sup> reportaron

**Cuadro 3.** Criterios mínimos para identificar el síndrome metabólico<sup>44</sup>

Factores	Criterios				
	OMS	GEERI (Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina)	PTA III (Panel de Tratamiento de Adultos III)	CAE (Colegio Americano de Endocrinólogos)	FID (Federación Internacional de Diabetes)
Obesidad	ICC >0.9 (M), >0.85 (F), o IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	CC ≥94 cm (M) ≥80 (F)	CC >102 cm (M) >88 (F)	IMC ≥25 kg/m <sup>2</sup> o CC >102 cm (M), >88 (F)	CC >94 cm (M) >80 (F)
Lípidos	TAG ≥150 mg/dL o HDL <35 mg/dL (M) <39 (F)	TAG >175 mg/dL o HDL <39 mg/dL	TAG ≥150 mg/dL HDL <40 mg/dL (M) <50 (F)	TAG ≥150 mg/dL HDL <40 mg/dL (M) <50 (F)	TAG ≥150 mg/dL HDL <40 mg/dL (M) <50 (F)
Glucosa	IFG, IGT o DM2 o resistencia a la insulina por clamp	BG ≥110 mg/dL (no diabetes)	BG ≥110 mg/dL	BG: 110-125 mg/dL; BG-120: 140-200 mg/dL (no diabetes)	BG ≥100 mg/dL
Hipertensión arterial sistémica (mmHg)	TA ≥140/90	TA ≥140/90	TA ≥130/85	TA ≥130/85	TA ≥130/85
Otros	Microalbuminuria >20 µg/min	Hiperinsulinemia en ayuno (>75 percentila)		Edad >40 años, ECV, SOP, no caucásico, sedentario, antecedente familiar de DM2, HAS, ECV, antecedente de DMG o IGT	
Diagnóstico	Glucosa más dos criterios	Hiperinsulinemia más dos criterios	3 de 5 criterios	IFG o IGT más la combinación variable de otros factores	Obesidad más dos criterios

El tratamiento para cada factor está considerado equivalente a los valores que exceden el punto de corte. Existen diferentes puntos de corte de circunferencia de la cintura para diversos grupos étnicos.

TA: tensión arterial; BG: glucosa en ayuno; BG-120: glucosa después de 120 minutos, durante una prueba de tolerancia a la glucosa; ECV: enfermedad cardiovascular; F: femenino; DMG: diabetes gestacional; DM2: diabetes mellitus tipo 2; M: masculino; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TAG: triglicéridos; CC: circunferencia de la cintura; ICC: índice cintura-cadera; IFG: glucosa en ayuno alterada; IGT: intolerancia a la glucosa.

**Cuadro 4.** Grado de esteatosis, promedio y componentes del síndrome metabólico en mujeres obesas<sup>45</sup>

Componentes	Casos (n)	Grado de esteatosis
0	81	1.1 ± 0.90
1	142	1.30 ± 0.97
2	111	1.72 ± 0.95
3	37	2.19 ± 0.95

que la prevalencia del síndrome metabólico en 2,200 pacientes con diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico fue de 74%, en comparación con 41% de pacientes sin hígado graso no alcohólico. El estudio de Marceau y colaboradores,<sup>45</sup> en pacientes gravemente obesos, encontró

que el índice cintura-cadera elevado, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y la dislipidemia incrementan el riesgo de esteatosis.

#### Obesidad

Para calificar a una persona en cuanto a su peso, debe obtenerse el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$ .<sup>50</sup>

La clasificación del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre para Exceso de Peso de Estados Unidos establece los criterios que se muestran en el cuadro 5a.

En México contamos con diferentes criterios para establecer el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, derivados

de las características morfológicas de la población y que se encuentran publicados en la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para tratamiento integral de la obesidad. Ésta define a la obesidad como el exceso de tejido adiposo en el organismo. Se considera obesidad en adultos cuando el índice de masa corporal es mayor de 27 y en la población de talla baja, cuando es mayor de 25. Se considera sobrepeso al estado premórbido de la obesidad, con índice de masa corporal mayor de 25 y menor de 27 en la población adulta, y mayor de 23 y menor de 25 en la población adulta de talla baja (cuadro 5b).

**Cuadro 5a.** Clasificación del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos para sujetos con exceso de peso<sup>50</sup>

Grado	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Debajo del peso normal	< 18.5
Peso normal	18.5 a 24.9
Sobrepeso	25 a 29.9
Obesidad de primer grado	30 a 34.9
Obesidad de segundo grado	35 a 39.9
Obesidad de tercer grado	≥ 40

“Obesidad clínica grave” es el término preferido en lugar de “obesidad mórbida”, que se define como IMC ≥40 o ≥35 kg/m<sup>2</sup> en conjunto con alteraciones comórbidas inducidas por el exceso de peso.

**Cuadro 5b.** NOM-174-SSA1-1998 para el tratamiento integral de la obesidad

Grado	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) talla baja
Sobrepeso	25 a 26.9	23 a 24.9
Obesidad	> 27	>25

Talla baja en la mujer <1.50 m y el hombre <1.60 m adultos.

Nuestro grupo de trabajo utiliza el criterio de la composición corporal (medición de la cantidad y distribución de grasa en el cuerpo). Esta técnica se usa desde hace tres años en nuestras investigaciones, en la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma Metropolitana.

En la actualidad se piensa que el riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> es de 70 a 80%, mientras que el de esteatohepatitis no alcohólica es de 15 a 20%.<sup>19,51</sup> De acuerdo con la Tercera Encuesta

de Salud Nacional y Examen de Nutrición (NHANES III), casi 30% de la población estadounidense es obesa y cerca de tres cuartas partes tiene enfermedad por hígado graso.<sup>38</sup> La OMS refirió en el año 2000 que 18% de los hombres y 28.1% de las mujeres mexicanos eran obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>),<sup>52</sup> con cifras en aumento (cuadro 6).

**Cuadro 6.** Incidencia de obesidad en pacientes mexicanos mayores de 35 años de edad (prospectiva)<sup>53</sup>

Año	Hombres	Mujeres	Total
2000	2,406,002	3,006,207	5,417,541
2005	3,015,068	3,707,199	6,732,392
2010	3,537,095	4, 347,095	7,996,172

Escenario conservador de muertes relacionadas con obesidad: diabetes, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Prevalencias calculadas en 8 millones de personas.

Año	Hombres	Mujeres	Total
2000	4,676,974.59	5,071,597.02	9,748,827.02
2005	5,860,925.38	6,254,185.94	12,114,892.50
2010	6,975,406.06	7,333,699.40	14,209,105.46

Escenario extendido de muertes relacionadas con obesidad: diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular. Prevalencias calculadas en 15 millones de personas.

Los estudios de intervenciones bariátricas han demostrado relación entre obesidad e hígado graso no alcohólico (cuadro 7).

Se observa que los factores más importantes son el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, pues con frecuencia se vinculan con síndrome metabólico, resistencia a la insulina y hallazgos histopatológicos característicos (esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis) en pacientes con hígado graso no alcohólico.<sup>60</sup> La distribución de la grasa parece ser más importante que la cantidad total, pues la visceral, más no la total, ha demostrado ser un factor pronóstico de esteatosis hepática,<sup>1,7,18</sup> hiperinsulinemia, disminución en la extracción hepática de insulina y resistencia a la insulina periférica. Aún más, la lipólisis visceral es poco resistente a la supresión de insulina, porque proporciona una fuente de ácidos grasos potencialmente hepatotóxicos en estados hiperinsulinémicos. Al disminuir la grasa visceral disminuye la resistencia a la insulina.<sup>7</sup> Cuando una persona gana peso, el tejido adiposo se vuelve disfuncional y aparecen alteraciones

**Cuadro 7.** Hallazgos histopatológicos de hígado graso no alcohólico en pacientes sometidos a intervención bariátrica. Series seleccionadas de 1981 al 2007 (modificada por Haynes y col.)\*<sup>50</sup>

<i>Autor</i>	<i>Pacientes (n)</i>	<i>Edad</i>	<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	<i>Esteatosis (%)</i>	<i>Esteatohepatitis no alcohólica (%)</i>	<i>Cirrosis (%)</i>
Nasrallah y col.	242	-	45	60	9	2.7
Anderson	1429	-	-	80	29	3
Silverman y col.	100	36 ± 9	49 ± 9	94	36	4
Lucyckx y col.	528	36 ± 11	43 ± 7	74	12	0.5
Marceau y col.	551	36 ± 9	47 ± 9	86	24	2
Crespo y col.	181	-	47	72	23	-
Dixon y col.	105	41 ± 11	48	73	25	1
Del Gaudio y col.	216	38.5	> 35 (35-66)	78	21	2.3
Harnois y col.	96	38 ± 11	46 ± 5	98	10	-
Abrams y col. <sup>54</sup>	195	40.8 ± 9.2	47.9 ± 6.8	30.3	36.4	12
Ong y col. <sup>55</sup>	212	-	-	93	26	9
Boza y col. <sup>56</sup>	127	40 ± 11	42 ± 6	63	26	1.6
Xanthakos y col. <sup>57</sup>	41	16 (13-19)	59	83	20	-
Furuya y col. <sup>58</sup>	18	-	> 40	33	67	5.5
Kroh y col. <sup>59</sup>	135	46	50	60	7	4

\* Los reportes de 1981 a 2003 se obtuvieron de Haynes y col.

en la morfología y actividad metabólica de los adipocitos (los viscerales son particularmente afectados). En estas condiciones, la obesidad se asocia con infiltración marcada del tejido adiposo por los macrófagos, cuyos cambios inhiben la capacidad del tejido adiposo para controlar los ácidos grasos plasmáticos no esterificados y contribuye a la función endocrina aberrante, con múltiples consecuencias en términos de disfunción metabólica, resistencia a la insulina y riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>61</sup>

Los pacientes gravemente obesos tienen mayor grado de resistencia a la insulina, estrés oxidativo y toxicidad por citocinas, además de situaciones únicas como estrés oxidativo microsomal (CYP 2E1 y CYP 4A11), efectos hepáticos de hipoxemia sistémica y toxicidad nutricional. Se piensa que el CYP 2 tiene una función importante en la patogénesis del hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos, y que los pacientes con obesidad grave tienen incremento significativo de la actividad hepática de CYP 2E1. Algunos datos preliminares sugieren que el CYP4A11 está significativamente inducido en estos pacientes, quizá por las elevadas concentraciones de ácidos grasos de cadena larga y muy larga en el hígado. Los sujetos con obesidad grave tienen prevalencia significativamente más alta de apnea obstructiva del sueño; por tanto, la hipoxemia crónica intermitente puede tener función en la evolución a hígado graso no alcohólico por sus efectos hepáticos en

CYP o resistencia a la insulina. Estos pacientes consumen mayor cantidad de grasa dietética, lo que incrementa los niveles de estrés oxidativo, peroxidación de lípidos y mayor cantidad de carbohidratos que pueden exacerbar el grado de resistencia a la insulina.<sup>50</sup>

#### *Diabetes*

Sin importar el IMC, la diabetes tipo 2 incrementa significativamente la prevalencia y gravedad de hígado graso no alcohólico.<sup>44</sup> Se ha visto la enfermedad de hígado graso no alcohólico en 62% de los pacientes con diabetes,<sup>19</sup> y cualquier categoría de regulación alterada de la glucosa, se asocia con riesgo elevado de la misma. La diabetes en sujetos con hígado graso no alcohólico es un factor de riesgo para fibrosis avanzada y cirrosis. Diferentes estudios han demostrado que la diabetes se relaciona con elevadas concentraciones de transaminasas, lo que incrementa el riesgo para cirrosis y carcinoma hepatocelular en la población general.<sup>44</sup> En una serie de 505 pacientes con obesidad grave, evaluados antes de gastroplastía, Luyckx y colaboradores<sup>62</sup> estimaron los parámetros biológicos vinculados con resistencia a la insulina e intentaron correlacionar las anomalías biológicas con la coexistencia y gravedad de la esteatosis. Al comparar los pacientes sin hígado graso, los que padecían esteatosis tenían concentraciones significativamente más altas de glucosa en ayuno (5.5 vs

5.1 mmol/L,  $p = 0.007$ ), insulina (144 vs 90 pmol/L,  $p = 0.003$ ), triglicéridos (1.8 vs 1.3 mmol/L,  $p = 0.002$ ) y TGP (28 vs 17 UI/L,  $p = 0.001$ ) y anormalidades metabólicas, especialmente los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2. La gravedad de la esteatosis se correlacionó positivamente con el IMC, la glucosa en ayuno, insulina, triglicéridos, TGP, TGO y GGT.

La OMS estima que la prevalencia de diabetes tipo 2 para el año 2025 será de 300 millones de individuos en todo el mundo.<sup>63</sup> En México, cerca de 8% de las personas adultas padece diabetes y la cuarta parte de los individuos afectados no sabe que sufre este trastorno. De acuerdo con el Informe de Salud del 2003, la diabetes se ha consolidado como la primera causa de muerte en este país. Se estima que 6.5 millones de mexicanos la padece y que cada dos horas mueren 11 sujetos. La prevalencia crece a 3% anual.<sup>64</sup>

#### *Hiperlipidemia*

La hiperlipidemia<sup>44,48</sup> es un factor de riesgo conocido para infiltración grasa hepática; la hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta se asocian frecuentemente con infiltración grasa, y la alteración en los lípidos con el grado de esteatosis.<sup>44</sup> Harada y su grupo<sup>65</sup> reportaron un par de hermanos con hipercolesterolemia autosómica recesiva e hígado graso; tanto el hermano como la hermana tuvieron xantomas y aterosclerosis prematura. Ambos pacientes homocigóticos se diagnosticaron con hígado graso mediante biopsia y TAC a los 30 años de edad, sin que tuvieran factores de riesgo conocidos; esto indica que sólo la elevación de lípidos provoca el hígado graso no alcohólico.

#### *Hipertensión*

Existen pocos datos que vinculen a la enfermedad hepática con la hipertensión, pero sí que confirman que esta última incrementa la prevalencia de hígado graso no alcohólico en sujetos sin obesidad ni diabetes.<sup>44</sup>

### **Enfermedad secundaria**

#### *Genética*

La enfermedad de hígado graso no alcohólico puede tener un componente familiar,<sup>2,6</sup> pues el estudio de Wilner y su grupo<sup>31</sup> mostró que 16 de 90 pacientes tenían, al menos, un pariente de primer grado con la enfermedad. Struben y colaboradores<sup>66</sup> detectaron 18 miembros afectados en ocho familias. Diferentes estudios se han dedicado a la

detección de genes alterados; el de Sreekumar y su grupo<sup>67</sup> señaló que 16 genes se expresaron de forma única (4 sobreexpresados y 12 subexpresados) en pacientes con cirrosis provocada por esteatohepatitis no alcohólica; los genes significativamente subexpresados incluyeron las especies implicadas en el mantenimiento de la función mitocondrial (superóxido dismutasa cobre/cinc, aldehído oxidasa y catalasa, glucosa 6-fosfatasa, alcohol deshidrogenasa, factor TU de elongación, metilglutaril CoA, acil CoA sintetasa, oxoacil CoA tiolasa, ubiquitina fracción C3 del complemento y la proteína relacionada con fibrinógeno derivada de hepatocitos), lo que potencialmente contribuye a la alteración de la sensibilidad a la insulina y afectación de la función mitocondrial (capacidad disminuida para la dismutación de especies reactivas de oxígeno).

Younossi y su grupo<sup>68</sup> encontraron desregulación en 19 de 34 genes expresados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, incluidos los asociados con el metabolismo de los lípidos y la reestructuración de la matriz extracelular; este análisis también resaltó la falta de regulación en la producción de triglicéridos hepáticos y la vía de cetogénesis. Detectaron que la contrarregulación de IGFBP1 fue el punto característico de esteatosis, más no fue típica en esteatohepatitis no alcohólica completamente desarrollada. Los hallazgos específicos en pacientes con esteatohepatitis fue la disminución en la expresión de FGL1 (implicada en la regeneración hepática) y adrenomedulina, que protege al hígado contra el estrés oxidativo; además, se detectó prominente actividad de los genes relacionados con el estrés oxidativo (catalasa y glutatión S-transferasa A4) en pacientes obesos con esteatohepatitis e hígado graso no alcohólicos.

El estudio de Chiappini y colaboradores<sup>69</sup> detectó fuerte sobreexpresión del gen TGFB1 (un importante mediador de las interacciones mesenquimatosas-epiteliales y la reestructuración de la matriz extracelular) en pacientes con hígado graso, además de alteraciones en la expresión de mensajeros intracelulares relacionados con la adhesión (colágeno XVIII, sindican 1, metaloproteinasas de matriz 23B, receptor C de IL-17 e Ig IL-1R). Estos hallazgos indican que la matriz extracelular está alterada desde etapas tempranas del padecimiento. Gallagher y colaboradores<sup>70</sup> encontraron tres subunidades de glutatión S-transferasa (los genes GSTP1, GSTA1 y GSTA2), cuyo blanco mitocondrial sugiere que los productos del metabolismo de la

peroxidación lipídica sirven como fuente principal de daño oxidativo, implicado en la patogénesis del hígado graso no alcohólico. Younossi y su grupo<sup>71</sup> detectaron la expresión paralela de genes y perfiles de proteomas en especímenes obtenidos de 98 pacientes con obesidad mórbida e hígado graso no alcohólico. Los autores encontraron que al usar un umbral doble, sólo la comparación entre esteatohepatitis no alcohólica contra esteatosis reveló una expresión significativamente diferente de genes (IGFBP1 y FACL4) que estuvieron contra y sobre regulados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, respectivamente.

Los pacientes heterocigóticos para la proteína trifuncional mitocondrial defectuosa (complejo enzimático que cataliza la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos libres) tienen activación reducida de la vía de señalización de insulina y alteración en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de ácidos grasos libres, por lo que padecen resistencia a la insulina y esteatosis hepática. El tratamiento con N-acetilcisteína, un acarreador y donador endógeno de óxido nítrico y potente inhibidor de la peroxidación lipídica, protege a la mitocondria y previene la esteatohepatitis no alcohólica en ratones.<sup>39</sup> Taniai y colaboradores<sup>72</sup> encontraron la sobreexpresión de 304 genes en el tejido hepático de pacientes con fibrosis avanzada, y que los mismos se relacionaban con reestructuración de la matriz extracelular,

estrés oxidativo e inhibición de la colagenasa. En virtud de la función biológica de estas moléculas, los hallazgos demuestran una base transcripcional o pretranscripcional para disminuir la actividad de la colagenasa y la respuesta al estrés oxidativo, y que pueden tener función importante en la evolución de la esteatohepatitis no alcohólica. El aumento en la expresión de genes implicados en el estrés oxidativo y la apoptosis de hepatocitos, también pueden ser mecanismos importantes para provocar carcinoma hepatocelular en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Los genes asociados con hígado graso no alcohólico se muestran en los cuadros 8 y 9.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se asocia con las siguientes alteraciones genéticas:

- a) *Abetalipoproteinemia*:<sup>47,48,75</sup> alteración ocasionada por mutación de la proteína de transferencia de triglicérido microsómico (MTTP).<sup>47,76</sup> La variación provoca que el organismo sea incapaz de producir lipoproteínas LDL y VLDL, y quilomicrones. Afecta a pacientes de uno y otro sexo; sin embargo, es más frecuente en hombres (70%). Los pacientes con este síndrome son incapaces de digerir las grasas, lo que resulta en neuropatía y ataxia.<sup>47</sup> El estudio de Bernard y colaboradores<sup>76</sup> determinó la relación entre un polimorfismo funcional en la región promotora del gen

**Cuadro 8.** Genes candidatos potencialmente implicados en la enfermedad de hígado graso no alcohólico<sup>73,74</sup>

Categoría de genes	Ejemplos
Determinantes de la magnitud y el patrón de los depósitos grasos	11 $\beta$ HSD-1, receptor de glucocorticoide, $\beta$ 2-adrenorreceptor, genes lipodistróficos
Determinantes de sensibilidad a la insulina	Adiponectina, resistina, genes de receptores de insulina, PPAR $\gamma$
Implicados en la síntesis, almacenamiento y exportación hepática de lípidos	Leptina, adiponectina, SREBP-1c, SCD-1, apolipoproteínas B y E, MTP,
Implicados en la oxidación hepática de ácidos grasos	Adiponectina, PPAR $\alpha$ , Acyl-CoA oxidasa, CYP2E1 y CYP4A
Promotores de la generación de especies oxidantes.	HFE, TNF- $\alpha$
Codifican proteínas implicadas en la respuesta al estrés oxidativo.	SOD2, UCP2, MAT1A
Citocinas	IL-10, TNF $\alpha$
Codifican para receptores de endotoxinas	CD14, NOD2, TLR4
Relacionados con fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico	CTGF, leptina, adiponectina, angiotensinógeno, noradrenalina

11  $\beta$ -HSD-1: 11  $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1; CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo; CYP: citocromo P450; MAT: adenosiltransferasa de metionina; MTP: proteína microsomal de transferencia de triglicéridos; PPAR: receptor peroxisomal de proliferación; SCD-1, esteroil CoA desaturasa-1; SOD2: superóxido dismutasa-2; SREBP: proteína de unión de elementos reguladora de esteroides; TLR4: receptor tipo-peaje; UCP2: proteína de desacoplamiento-2.

**Cuadro 9.** Actividades específicas de los genes probablemente responsables del hígado graso no alcohólico<sup>73</sup>**Genes que influyen en la adiposidad y resistencia a la insulina**

11 $\beta$ HSD-1	Convierte la cortisona en cortisol. Se expresa en elevadas concentraciones en el tejido adiposo visceral, comparado con el periférico; su sobreexpresión genera un fenotipo con diferentes características del síndrome metabólico, incluida la esteatosis y resistencia a la insulina.
Lipodistróficos	Los pacientes con lipodistrofia tienen grave deficiencia o ausencia de tejido adiposo periférico, pero generan una esteatosis hepática marcada que puede asociarse con esteatohepatitis no alcohólica. Son gravemente resistentes a la insulina. El factor de adipocitos que falta es muy probablemente leptina.
Pro12Ala PPAR $\gamma$ 2	Los polimorfismos mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen el riesgo de diabetes tipo 2.
Calpain 10	Los polimorfismos se asocian con resistencia a la insulina
Adiponectina	Sensibilidad a la Insulina

**Genes que influyen en la gravedad de la esteatosis**

SCD-1	La esteroil CoA desaturasa convierte los ácidos grasos saturados en monoinsaturados y es decisiva para la síntesis hepática de triglicéridos.
SREBP -1c	Transcriptor maestro de todos los genes implicados en la síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos.
Leptina	Ejerce su efecto antiesteatótico al regular negativamente la esteroil CoA desaturasa y la proteína de unión de elementos reguladora de esteroides.
Adiponectina	Ejerce su efecto antiesteatótico, y posiblemente la sensibilización a la insulina, mediante la activación de AMP cinasa y receptores de proliferación peroxisomal- $\alpha$ , que resulta en disminución de la síntesis de ácidos grasos (inhibición de acetil CoA carboxilasa) e incremento de la oxidación de los mismos.
Apo B	Es un paso determinante en el empacamiento de triglicéridos a VLDL para ser exportadas del hígado; su síntesis está disminuida en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y su gen es polimórfico.
Apo E	Importante regulador del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. La sobreexpresión de su forma mutante en ratones (ApoE3-Leiden) provoca esteatosis y VLDL alteradas. Un estudio reciente reportó la asociación entre los genotipos de ApoE y riesgo de fibrosis en pacientes con el virus de la hepatitis C.
Proteína trifuncional mitocondrial	Es decisiva para la síntesis y secreción de VLDL en el hígado e intestino. Una de las mutaciones del gen se asocia con abetalipoproteinemia.

**Genes que influyen en la oxidación de ácidos grasos**

Acil-CoA oxidasa de lípidos (AOX)	Enzima inicial del sistema de $\beta$ -oxidación perioxosomal. Su mutación provoca esteatohepatitis no alcohólica microvesicular grave.
Receptor peroxisomal de proliferación-alfa (PPAR $\alpha$ )	Regula la transcripción de diversos genes que codifican para enzimas implicadas en la $\beta$ -oxidación mitocondrial, $\beta$ -oxidación perioxosomal y $\omega$ -oxidación microsomal de ácidos. Cualquier mutación de PPAR asociada con esteatohepatitis no alcohólica debe relacionarse con pérdida de la función o expresión reducida del gen.

**Genes que influyen en la magnitud del estrés oxidativo**

HFE	La mutación del gen C282Y HFE incrementa el índice hepático de hierro y la gravedad de la fibrosis. Otra mutación ocurre en el gen H63D. Puede que el genotipo HFE ejerza un efecto débil en la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, pero no hay estudios suficientes para determinarlo.
SOD2	Uno de los polimorfismos se asocia con la gravedad de la fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico.
UCP2	Componente de la respuesta mitocondrial al estrés oxidativo

**Genes que influyen en la cantidad o efecto del TNF- $\alpha$** 

Adiponectina	Ejerce algunos efectos al inhibir y antagonizar la liberación del TNF- $\alpha$ .
--------------	---

**Genes que influyen en la gravedad de la fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico**

TGF- $\beta$ 1 Angiotensinógeno	El único estudio disponible reporta que los pacientes obesos que heredan ambos polimorfismos pueden ser más susceptibles a fibrosis avanzada.
------------------------------------	---

MTTP (-493 G/T) y las características biológicas de esteatohepatitis en 271 pacientes con diabetes tipo 2. Encontraron que el genotipo MTTP se asoció de forma independiente con la concentración de transaminasa glutámico pirúvica, el género e IMC; el alelo G (responsable de la disminución de la transcripción del gen MTTP) tiende a incrementar la concentración intrahepática de triglicéridos, lo que provoca susceptibilidad genética para esteatohepatitis.

- b) *Hipobetalipoproteinemia*:<sup>47,77</sup> es una alteración autosómica dominante con características sobresalientes de concentraciones reducidas de apo B y lipoproteínas que contienen apo B (menos de la quinta percentila).<sup>44,78</sup> Se asocia significativamente con hígado graso, pero es independiente de la resistencia a la insulina, lo que sugiere que la patogénesis puede ser diferente según su origen. La acumulación de grasa en el hígado de pacientes con hipobetalipoproteinemia se determina por el defecto, *per se*, en el gen apob y los hace particularmente susceptibles a los efectos de adiposidad y resistencia a la insulina.<sup>44</sup>
- c) *Lipodistrofia congénita generalizada*:<sup>47,79</sup> también conocida como síndrome de Berardinelli-Seip (lipotrofia diabética), es una rara alteración metabólica con falta casi total de tejido adiposo, desde el nacimiento o infancia temprana. Hace poco se identificaron los genes seipin y AGPAT2 (acil-glicerol-3-fosfato-acil-transferasa, isoforma 2) como causantes de la alteración. Las mutaciones de seipin se encontraron en familias europeas y del Medio Oriente, y las de AGPAT2 en africanas, predominantemente. Los pacientes con lipodistrofia congénita generalizada muestran grave resistencia a la insulina, hipertriglicéridemia e hígado graso, como consecuencia de la reducción masiva de tejido adiposo. Las concentraciones de leptina están muy disminuidas. El hígado graso disminuye, estrictamente, con dieta baja en grasas.<sup>80,81</sup>
- d) *Hepatoesteatosis familiar*:<sup>47,48,79</sup> en algunos casos se asocia con concentraciones muy altas de lípidos totales y ácidos grasos. Los pacientes suelen tener ictericia y evolucionar a kernicterus; todos los casos se han reportado en varones, que fallecen durante el periodo neonatal.<sup>82</sup>
- e) *Galactosemia*.<sup>47,48,79</sup>
- f) *Enfermedades por acumulación de glucógeno*.<sup>47,48,79</sup>
- g) *Intolerancia hereditaria a la fructosa*.<sup>47,48,79</sup>
- h) *Homocistinuria*.<sup>47,48,79</sup>
- i) *Síndrome de Prader-Willi*:<sup>47,79</sup> micropérdida del cromosoma 15q12, por parte del padre, que se asocia con obesidad excesiva, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos.<sup>83</sup>
- j) *Deficiencia sistémica de carnitina*.<sup>47,48,79</sup>
- k) *Tirosinemia*.<sup>47,48,79</sup>
- l) *Síndrome de Refsum*:<sup>47,79</sup> defecto en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial con herencia autosómica recesiva. El defecto se encuentra en el gen PAHK (codifica la enzima fitoil CoA oxidasa), lo que resulta en ictiosis, polineuritis crónica, retinitis pigmentosa, anosmia, sordera, anomalías óseas, cambios electrocardiográficos y hepatomegalia. Las concentraciones de colesterol HDL y LDL están moderadamente reducidas.<sup>83</sup>
- m) *Síndrome de Shwachmann*:<sup>47</sup> alteración autosómica recesiva, con insuficiencia pancreática, neutropenia, alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos, disostosis metafisal, deficiencia en el crecimiento, y afectación del hígado y riñón.<sup>83</sup>
- n) *Enfermedad de Wilson*:<sup>4,47,48,79</sup> se origina por alteración del gen (ATP7B) de la región 13q14. Ocasiona almacenamiento de cobre en el hígado, cerebro, riñón y la córnea (anillo de Kayser-Fleischer); su descubridor, Kinnear Wilson, reportó la enfermedad familiar, que se distingue por disfunción neurológica progresiva relacionada con enfermedad hepática crónica y anomalías corneales; también encontró que algunos hermanos más jóvenes que los pacientes con enfermedad de Wilson fallecían por algún padecimiento hepático grave sin experimentar alteraciones neurológicas.<sup>48</sup>
- o) *Esprúe celiaco*:<sup>5</sup> aparece en sujetos genéticamente predispuestos, como fenómeno inmunológico en contra de la gliadina (una proteína del gluten, principalmente de trigo, cebada y centeno). La reacción ocasiona una respuesta inflamatoria en el intestino.<sup>47</sup>

#### Fármacos

La esteatohepatitis inducida por medicamentos constituye una pequeña fracción de los casos, quizá menos de 2%. Algunos medicamentos ocasionan la tetrada clásica de hallazgos histológicos de esteatohepatitis no alcohólica:

esteatosis, necrosis en forma de degeneración en balonamiento, inflamación lobular y fibrosis; sin embargo, otros medicamentos provocan lesiones similares, además de fosfolipidosis. Las lesiones suelen asociarse con esteatohepatitis inducida por medicamentos y estar implicadas en las etapas de evolución de la enfermedad, según la cronicidad de la exposición.<sup>84</sup> Los fármacos específicos ocasionan patrones especiales de daño hepático microscópico, depende del organelo y las reacciones bioquímicas que se afectan dentro de éste. Algunos medicamentos producen fosfolipidosis, un trastorno lisosomal adquirido que puede no tener consecuencias patológicas. Otros fármacos causan esteatosis pura, que en individuos crónicamente expuestos con susceptibilidad (obesidad, diabetes, hiperlipidemia) los predispone a esteatohepatitis no alcohólica. Por último, otros compuestos causan fosfolipidosis y esteatohepatitis (cuadro 10).<sup>84,85</sup>

*Ferritina:* la función de los depósitos de hierro en la patogénesis del hígado graso no alcohólico ha generado gran interés y diversas discusiones.<sup>42,93,94</sup> Los estudios bioquímicos han demostrado sobrecarga de hierro en pacientes con hígado graso no alcohólico (concentraciones anormales de ferritina en 40-58%), por lo que sugiere ser un marcador de resistencia a la insulina. Moirand y colaboradores<sup>95</sup> fueron los primeros en relacionar la sobrecarga hepática de hierro con las características clínicas de resistencia a la insulina, sin importar el daño hepático. El estudio de Marchesini y su grupo<sup>42</sup> confirmó que los índices de sobrecarga de hierro (aumento de ferritina, transferrina insaturada baja y aumento en la saturación de transferrina) se encuentran en la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico y que una proporción muy baja son heterocigóticos para la mutación His63Asp del gen HFE de hemocromatosis. Tres estudios evaluaron sus mutaciones

**Cuadro 10.** Medicamentos que originan o exacerban la enfermedad de hígado graso no alcohólico<sup>85</sup> (continúa en la siguiente página)

Fármacos	Acción y efectos
4,4'-dietilaminoetoxihexestrol <sup>4,48</sup>	Antiarrítmico <sup>49</sup>
Ácido valproico <sup>4,86</sup>	Anticonvulsivo. <sup>49</sup> Esteatosis microvesicular <sup>84,86</sup>
Metildopa <sup>5</sup>	Antihipertensivo <sup>49</sup>
Alopurinol <sup>5</sup>	Antiuricémico <sup>49</sup>
Amiodarona <sup>2,4-7,38,46-48,79,86,87</sup>	Antiarrítmico y antianginoso. <sup>86</sup> Independientemente causa esteatohepatitis. <sup>84</sup> Se acumula en los lisosomas del hepatocito y forma grandes inclusiones, similares a anillos concéntricos de mielina (cuerpos pseudomiélinicos o mielínicos); dan la apariencia de hepatocitos espumosos.
Ampicilina <sup>86</sup>	Antibiótico. <sup>49</sup> Induce esteatosis por alteración de la $\beta$ -oxidación. <sup>86</sup>
Antifúngicos <sup>86</sup>	El fluconazol y ketoconazol inducen esteatosis, y pueden contribuir a la fibrosis. <sup>86</sup>
L-asparaginasa <sup>47,48,79</sup>	Quimioterápico para leucemia linfocítica aguda. <sup>49</sup>
Aspirina <sup>84,86</sup>	Antiinflamatorio no esteroide. <sup>49</sup> Esteatosis microvesicular. <sup>84</sup>
Azacitidina <sup>47,48,79</sup>	Quimioterápico para síndromes mielodisplásicos. <sup>49</sup>
Azaserina <sup>47,48,79</sup>	Agente anticitostático de la familia de los antimetabolitos. Se prescribe como inmunosupresor en enfermedades autoinmunitarias y algunos tipos de cáncer. <sup>49</sup>
Azauridina <sup>47,79</sup>	Antimetabolito antineoplásico. <sup>49</sup>
Bleomicina <sup>47,48,79</sup>	Antibiótico antimetabolito prescrito en pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoma de testículo, cabeza y cuello, cuello uterino, piel, pene y recto; exudados pleurales y peritoneales por infiltración maligna. <sup>49</sup>
Bloqueadores de canales de calcio <sup>4,86</sup>	Reporte de casos: <sup>4</sup> diltiazem, <sup>46,84,86</sup> nifedipino, <sup>6,7,84,86</sup> verapamil. <sup>84</sup> Ocasionalmente esteatohepatitis pura, <sup>84</sup> con lesión mitocondrial que puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica. <sup>86</sup>
Cloroquina <sup>4,84</sup>	Antipalúdico y amebicida extraintestinal. <sup>49</sup> Inicia la fosfolipidosis sin esteatosis o esteatohepatitis. <sup>84</sup>
Corticoesteroides <sup>4-7,46-48,79,84,86,88</sup>	Antiinflamatorios. <sup>49</sup> Exacerban la esteatohepatitis no alcohólica de base. Los glucocorticoides producen esteatosis macrovesicular y esteatohepatitis pura, que resulta en diabetes mellitus e hipotrigliceridemia. <sup>84</sup> La prednisona induce esteatosis y puede provocar fibrosis. <sup>86</sup>
Cumarina <sup>47,49</sup>	Anticoagulante. <sup>49</sup>
Dietiletilbestrol <sup>84</sup>	Antineoplásico. <sup>49</sup> Exacerba la esteatohepatitis no alcohólica de base y provoca esteatohepatitis pura. <sup>84</sup>
Dietilaminoetoxihexestrol <sup>84</sup>	Vasodilatador coronario <sup>49</sup> que induce fosfolipidosis y esteatohepatitis. <sup>84</sup> No está disponible en México.
Estrógenos sintéticos <sup>4,6,7,47,48,79,84,89</sup>	Exacerban la esteatohepatitis no alcohólica de base y generan esteatosis macrovesicular, por la inhibición de la $\beta$ -oxidación mitocondrial. <sup>84</sup>

**Cuadro 10.** Medicamentos que originan o exacerban la enfermedad de hígado graso no alcohólico<sup>85</sup> (continuación)

Fármacos	Acción y efectos
Bromuro de etilo <sup>47,48</sup>	Anestésico <sup>49</sup>
Etionina <sup>47,48,79</sup>	Antimetabolito y antagonista de metionina. <sup>49</sup> Altamente tóxica y potencialmente carcinogénica <sup>79</sup>
Fenitoína <sup>86</sup>	Anticonvulsivo <sup>49</sup> que induce lesión mitocondrial y esteatosis <sup>86</sup>
Halotano <sup>5</sup>	Anestésico <sup>49</sup>
Ibuprofeno <sup>84,86</sup>	Antiinflamatorio no esteroide. <sup>49</sup> Esteatosis microvesicular <sup>84</sup>
Isoniazida <sup>5,86</sup>	Antituberculoso. <sup>49</sup> Induce esteatosis por alteración de la $\beta$ -oxidación <sup>86</sup>
Metotrexato <sup>2,5,47,48,79</sup>	Antimetabolito. <sup>49</sup> Esteatosis blanda con fibrosis progresiva según el tiempo de exposición; la inflamación, de existir, es mínima, por tanto, se considera que no ocasiona esteatohepatitis <sup>84</sup>
Orotato <sup>47,48,79</sup>	Sal del ácido orótico que se utiliza para depositar minerales en el interior de la célula, con la finalidad de asegurar la mineralización <sup>79</sup>
Perhexilina <sup>5-7,84,90</sup>	Antiangiínico que genera esteatohepatitis con fosfolipidosis. <sup>84</sup> No está disponible en México
Puromicina <sup>47,48,79</sup>	Antibiótico antimetabolito <sup>49</sup>
Tacrina <sup>84</sup>	Se prescribe en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Fosfolipidosis pura <sup>84</sup>
Tamoxifeno <sup>5,38,46,48,84,86</sup>	Antineoplásico. <sup>49</sup> Induce esteatosis <sup>86</sup> y exacerba la esteatohepatitis no alcohólica de base <sup>84</sup>
Terapia antirretroviral altamente activa (HAART por sus siglas en inglés: Highly Active Antiretroviral Therapy) <sup>38,46,48,84,86,91,92</sup>	Inhibidores de proteasa: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir. Elevación de la concentración de enzimas hepáticas (grado 3-4) en 20% de los casos. Ritonavir es un factor de riesgo individual para provocar lesión hepática grave. <sup>92</sup> Pueden inducir esteatosis e hipertrigliceridemia al incrementar la síntesis hepática de triglicéridos <sup>84</sup> Inhibidores nucleósidos-nucleótidos de la transcriptasa reversa: zidovudina, didanosido, fialuridina, zalcitabina. <sup>84,92</sup> Ocasionan esteatosis macro y microvesicular, y acidosis láctica grave <sup>84</sup> Inhibidores de análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa: nevirapina. <sup>84,92</sup> Causa esteatosis macro y microvesicular, y acidosis láctica grave <sup>84</sup>
Tetraciclinas <sup>5,47,79</sup>	Antibiótico. <sup>49</sup> Inhibe la $\beta$ -oxidación mitocondrial <sup>48,86</sup> y ocasiona esteatosis microvesicular <sup>84</sup>
Tiazolidinedionas <sup>86</sup>	La troglitazona y rosiglitazona pueden inducir daño mitocondrial y esteatosis <sup>86</sup>
Vitamina A <sup>86</sup>	Induce esteatosis y, en algunos casos, fibrosis <sup>86</sup>

en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, pero sólo dos demostraron incremento en la prevalencia de las variaciones.<sup>37,93,96</sup> Mendler y su grupo<sup>97</sup> describieron un síndrome de resistencia a la insulina con sobrecarga de hierro hepática, en el que 94% de los casos tenía algún componente del síndrome de resistencia a la insulina, con aumento de ferritina y saturación de transferrina normal o casi normal;<sup>5</sup> sin embargo, la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico no tiene sobrecarga de hierro ni diferencias en las características clínicas relacionadas con el estatus férrico.<sup>42</sup> Fargion y colaboradores<sup>98</sup> comprobaron que el incremento en la ferritina pronostica qué pacientes están en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica, pero diversos estudios señalan que no existe tal relación.<sup>42</sup>

#### Diferentes causas de hígado graso no alcohólico

Las alteraciones que comprende este apartado se dividen en:

#### Quirúrgicas

- 1) Gastroplastía.<sup>4,6,48,99</sup>
- 2) Puente yeyuno-ileal:<sup>4,6,12,38,47,48,79,100</sup> en el decenio de 1980 esta intervención ocasionaba, en pacientes con obesidad mórbida, esteatohepatitis no alcohólica reversible mediante la prescripción de metronidazol. Cuando se practicaba un trasplante, recurría rápidamente.<sup>101</sup>
- 3) Puente yeyuno-cólico.<sup>4</sup>
- 4) Derivación biliopancreática.<sup>6,48,102</sup>
- 5) Resección extensa del intestino delgado.<sup>4,6,48,103</sup>

#### Nutricionales

- 1) Nutrición parenteral total.<sup>4,6,46,48,79,104</sup>
- 2) Pérdida ponderal rápida.<sup>4</sup>
- 3) Desnutrición tipo Kwashiorkor.<sup>4,47,48,79</sup>
- 4) Desnutrición tipo marasmo.<sup>47,48,79</sup>
- 5) Ayuno prolongado.<sup>48</sup>

### Gastrointestinales

- 1) *Sobrecrecimiento de bacterias intestinales*:<sup>46,48,101,105,106</sup> se ha propuesto que aumenta el estrés oxidativo hepático al incrementar la producción endógena de etanol y activación directa de citocinas inflamatorias,<sup>39,74</sup> macrófagos hepáticos o ambos, por la vía de los lipopolisacáridos.<sup>74</sup> En el estudio de Wigg y colaboradores<sup>101</sup> se encontró sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado en 50% de los casos con esteatohepatitis no alcohólica, con valores más altos de TNF- $\alpha$ . En cambio, Treiber y su grupo<sup>107</sup> estudiaron casos con y sin sobrecrecimiento bacteriano y no encontraron diferencias en el grado histopatológico de esteatosis, por lo que el papel del sobrecrecimiento bacteriano y los lipopolisacáridos es controversial.
- 2) *Diverticulosis del intestino delgado*:<sup>6,48</sup> se asocia con sobrecrecimiento bacteriano.<sup>46,48,105</sup>
- 3) *Enfermedad inflamatoria intestinal*.<sup>47,48</sup>

### Metabólicas

- 1) *Síndrome de Mauriac*:<sup>2,5</sup> en pacientes diabéticos insulino-dependientes con mal control puede haber hepatomegalia por depósitos de glucógeno citoplásmico. Este síndrome se establece cuando hay características cushinoides, retraso en el crecimiento y pubertad retrasada. El hígado graso es poco frecuente en pacientes insulino-dependientes y es indicativo de mal control; proceso rápidamente reversible con el tratamiento insulínico adecuado. La hiperglucemia, la administración de insulina y el aumento de las concentraciones de la hormona contrarreguladora cortisol tienen una función importante en el almacenamiento de glucógeno, por sus acciones coordinadas con las enzimas glucógeno-fosforilasa y sintetasa, que estimulan la acumulación de glucógeno. El hipercortisolismo puede ser responsable del retraso en el crecimiento y la pubertad retardada.<sup>83,108</sup>
- 2) *Hipotiroidismo*.<sup>38</sup>
- 3) *Síndrome de ovario poliquístico*:<sup>38,109</sup> se asocia con incremento de la resistencia a la insulina. El estudio de Setji y colaboradores,<sup>109</sup> efectuado en 200 mujeres, detectó elevación de transaminasas (15%). Al realizar la biopsia en seis casos se encontró esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis en todas las pacientes; concluyeron que la incidencia de hígado graso no alcohólico puede ser más alta, debido a la baja realización de

biopsias. La investigación de Kinkhabwala y su grupo<sup>110</sup> demostró, mediante ultrasonografía, esteatosis hepática en 48 de 88 (55%) mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero sólo siete tenían elevación de transaminasas.

### Síndromes lipodistróficos

- 1) *Lipodistrofia parcial*:<sup>48</sup> ausencia focal de tejido adiposo de origen múltiple y diversas manifestaciones, según la gravedad, causas y tiempo de evolución de la enfermedad.<sup>111</sup> En la actualidad, las formas más comunes de lipodistrofia son secundarias a la prescripción de inhibidores de proteasa, en el contexto de las terapias antirretrovirales altamente activas en pacientes con VIH, y aunque en estos suele ser parcial o focal la lipodistrofia, suele haber grados variables de afectación metabólica que pueden llegar a ser graves.<sup>112</sup>
- 2) *Síndrome de Weber-Christian*:<sup>2,4,6,47,48,79,113</sup> alteración cutánea con características sobresalientes de inflamación recurrente de la capa grasa. En las áreas afectadas aparecen nódulos recurrentes eritematosos, algunas veces dolorosos, edematosos, subcutáneos y simétricos; las zonas con mayor afectación son las pélvicas. Este padecimiento suele asociarse con fiebre, malestar y artralgias, aunque también puede haber náusea, vómito, dolor abdominal, pérdida ponderal y hepatomegalia. Se desconoce su origen.<sup>114,115</sup>
- 3) *Lipomatosis de Madelung*:<sup>2</sup> es una enfermedad muy rara y de causa indeterminada. Sus características sobresalientes son los depósitos simétricos, difusos e indoloros de grasa subcutánea en el área suboccipital, las mejillas, el cuello, los hombros y el tronco superior. Es frecuente en países mediterráneos. Los pacientes más afectados son los hombres de mediana edad y que consumen alcohol.<sup>116,117</sup> Hay alteración en los receptores y posreceptores de insulina, con actividad biológica reducida de la hormona.<sup>118</sup>

### Químicos

- 1) *Compuestos industriales*:<sup>2,5</sup>
  - a) Dicloroetileno:<sup>47,48,79</sup> se utiliza para elaborar adhesivos, fibras sintéticas, refrigerantes y empaques de alimentos.
  - b) Flectol H:<sup>47,79</sup> plástico utilizado como componente de adhesivos para paquetes de alimentos.<sup>79</sup>

- c) Safrole:<sup>47,48,79</sup> se utiliza en cosméticos.<sup>49</sup>
- 2) *Metales*: antimonio, bario, cromatos, fósforo, talio, uranio, elementos raros de número atómico bajo.<sup>48</sup>
- 3) *Petroquímicos*.<sup>48</sup>
- a) Hidrazina:<sup>47,48,79</sup> combustible.
- 4) *Toxinas ambientales*.<sup>119</sup>
- a) Hipoglicinas:<sup>48,79</sup> compuesto de la fruta *Ackee* de Haití que induce hipoglucemia mediante la inhibición de la gluconeogénesis, secundaria a la limitación de cofactores (CoA y carnitina) esenciales para la oxidación de ácidos grasos.<sup>79</sup>
- 5) *Cirrosis infantil de la India*:<sup>4</sup> enfermedad descrita en niños de 8 a 28 meses de la India, asociada con el consumo excesivo de cobre.<sup>120</sup>

#### Misceláneas

- 1) Enfermedades perioxomales.<sup>4</sup>
- 2) Mitocondriopatías.<sup>4</sup>
- 3) Anemia aguda:<sup>48</sup> puede ser congénita o adquirida.
- 4) Alteraciones inflamatorias crónicas: artritis reumatoide, lupus, etcétera.<sup>46</sup>

#### REFERENCIAS

1. Salama RH, Nassar AY, Nafady AA, Mohamed HH. A novel therapeutic drug (copper nicotinic acid complex) for non-alcoholic fatty liver. *Liver Int* 2007;27(4):454-64.
2. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
3. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;122(3):91-100.
4. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996;80(5):1147-66.
5. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8(4):861-79.
6. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):521-33.
7. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):17-26.
8. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration and potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1200-4.
9. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clín* 2004;56(1):72-82.
10. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6(2):399-420.
11. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958;34(4):686-93.
12. Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975;63(3):318-31.
13. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67(5):811-6.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
15. Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):617-34.
16. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6:251-60.
17. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):1-16.
18. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):501-19.
19. Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(8):432-41.
20. Bayard M, Holt J, Broughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1961-8.
21. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90(3):1578-82.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (VCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(2):484-97.
23. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95(4):1056-62.
24. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20(6):594-8.
25. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11(1):74-80.
26. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103-9.
27. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, et al. Ursodeoxycholic acid or clobifrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23(6):1464-7.
28. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-9.
29. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-62.
30. Cortez-Pinto H, Camilu ME, Baptista A, DeOliveira AG, DeMoura MC. Nonalcoholic fatty liver: another feature of the

- metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999;18(6):353-8.
31. Wilner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2957-61.
  32. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35(2):373-9.
  33. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-23.
  34. Harrison SA, Oliver DA, Torgerson S, Hayashi P, Neuschwander-Tetri B. NASH: clinical assessment of 501 patients from two separate academic medical centers with validation of a clinical scoring system for advanced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2003;34:511.
  35. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124(7):71-79.
  36. Fishbein M, Cox S. Non-alcoholic fatty liver disease in a toddler. *Clin Pediatr (Phila)* (2004);43(5):483-5.
  37. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36(1):142-9.
  38. Choudhury J, Sanyal JA. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(4):349-62.
  39. Balistreri WF. Nonalcoholic fatty liver disease: insights and controversies. [en línea]. *Medscape Today* (2006). Dirección URL: <<http://www.medscape.com/viewarticle/536326>>.
  40. Caldwell SH, Hespeneheide EE. Obesity and cryptogenic cirrhosis. In: Leuschner U, James O, Dancygier H, editors. *Falk symposium: steatohepatitis (ASH and NASH)*. Volume 121. 1<sup>st</sup> ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2001;pp:151.
  41. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human diabetes. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
  42. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50(8):1844-50.
  43. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
  44. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):105-17.
  45. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1513-7.
  46. Kadayifci A, Merriman RB, Bass NM. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):119-40.
  47. Cecil RL, Bennett JC, Goldman L. *Cecil textbook of medicine*. 22<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders WB, 2004.
  48. Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH. *Sleisinger and Fordtran: enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2004.
  49. Sundaram V, Northup G, Nadkarni M. Metabolic syndrome is a major risk factor for NAFLD among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2006;130:824.
  50. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):535-47.
  51. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):575-94.
  52. World Health Organization. Core indicator. [en línea]. dirección URL: <[http://www.who.int/whosis/database/core/core\\_select\\_process.cfm](http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm)>.
  53. Villa AR, Escobedo MH, Méndez- Sánchez N. Estimación y proyección de la prevalencia de obesidad en México a través de la mortalidad por enfermedades asociadas. *Gac Med Mex* 2004;140(Supl. 2):S21-25.
  54. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004;40(2):475-83.
  55. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15(3):310-5.
  56. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15(8):1148-53.
  57. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, et al. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):226-32.
  58. Furuya CK, de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(4):510-4.
  59. Kroh M, Liu R, Chand B. Laparoscopic bariatric surgery: what else are we uncovering? Liver pathology and preoperative indicators of advanced liver disease in morbidly obese patients. *Surg Endosc* 2007;21(11):1957-60.
  60. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, et al. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet* 2005;18(5):365-70.
  61. Sharma AM, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):386-95.
  62. Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C, Dewé W, et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998;24(4):355-61.
  63. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
  64. *Gaceta de Comunicación Interna de la Secretaría de Salud*. [en línea]. Dirección URL: <[http://www.salud.gob.mx/pagina\\_principal/archivos/gaceta\\_noviembre.pdf](http://www.salud.gob.mx/pagina_principal/archivos/gaceta_noviembre.pdf)>.
  65. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2541-7.
  66. Struben VM, Hespeneheide EE, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108(1):9-13.
  67. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38(1):244-51.

68. Younossi ZM, Gorreta F, Ong JP, Schlauch K, et al. Hepatic gene expression in patients with obesity-related non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2005;25(4):760-71.
69. Chiappini F, Barrier A, Saffroy R, Domart MC, et al. Exploration of global gene expression in human liver steatosis by high-density oligonucleotide microarray. *Lab Invest* 2006;86(2):154-65.
70. Gallagher EP, Gardner JL, Barber DS. Several glutathione S-transferase isozymes that protect against oxidative injury are expressed in human liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2006;71(11):1619-28.
71. Younossi ZM, Baranova A, Ziegler K, Del Giacco L, et al. A genomic and proteomic study of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):665-74.
72. Tanai M, Hashimoto E, Tobari M. Hepatic gene expression in patients with NASH in relation to hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2006;130(4 Suppl. 2):767.
73. Day CP. The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):673-91.
74. Edmison J, McCollough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):75-104.
75. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1974;67(1):107-18.
76. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(8):995-9.
77. Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, Grisendi A, et al. Fatty liver in heterozygous hypobetalipoproteinemia caused by a novel truncated form of apolipoprotein B. *Gastroenterology* 1996;111(4):1125-33.
78. Ogata H, Akagi K, Baba M, Nagamatsu A, et al. Fatty liver in a case with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1997;92(2):339-42.
79. Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(1):45-61.
80. Ebihara K, Kusakabe T, Masuzaki H, Kobayashi N, et al. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2360-4.
81. Kronenberg HK, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11<sup>th</sup> ed. Oxford: Elsevier, 2007.
82. Stephen A. Geller, Lydia M. Petrovic. *Biopsy interpretation of the liver*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
83. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders WB, 2007;pp:590.
84. Stravitz RT, Sanyal A. Drug induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003;7(2):435-51.
85. Diccionario de especialidades farmacéuticas. [en línea]. Dirección URL: <[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6)>.
86. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003;197(4):634-59.
87. Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, Downar E, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Light, immunohistochemical, and electron microscopic studies. *Gastroenterology* 1984;86(5 Pt. 1):926-36.
88. Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y, Ichinoe A. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long term glucocorticoid therapy. *Acta Hepatogastroenterol* 1977;24(6):415-8.
89. Seki K, Minami Y, Nishikawa M, Kawata S, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis" induced by massive doses of synthetic estrogen. *Gastroenterol Jpn* 1983;18(3):197-203.
90. Pessayre D, Bichara M, Degott C, Potet F, et al. Perhexiline maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1979;76(1):170-7.
91. Fortgang IS, Relistos PC, Chaisson RE, Moore RD. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 1995;90(9):1433-6.
92. Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. *Clin Liver Dis* 2003;7(2):475-99.
93. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114(2):311-8.
94. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30(4):847-50.
95. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349(9045):95-97.
96. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31(3):421-9.
97. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117(5):1155-63.
98. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2448-55.
99. Hamilton DL, Vest TK, Brown BS, Shah AN, et al. Liver injury with alcoholic like hyalin after gastroplasty for morbid obesity. *Gastroenterology* 1983;85(3):722-6.
100. Peters RL. Hepatic morphologic changes after jejunoileal bypass. *Prog Liver Dis* 1979;6:581-94.
101. Wigg A, Roberts-Thomson I, Dymock R, McCarthy P, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor  $\alpha$  in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48(2):206-11.
102. Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;88(2):775-9.
103. Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1980;79(1):131-7.
104. Fleming CR. Hepatobiliary complications in adults receiving nutrition support. *Dig Dis* 1994;12(4):191-8.
105. Nazim M, Stamp G, Hodgson HJ. Non-alcoholic steatohepatitis associated with small intestinal diverticulosis and bacterial overgrowth. *Hepatogastroenterology* 1989;36(5):349-51.
106. Riordan SM, Duncombe VM, Thomas MC, Nagree A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability,

- and non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2002;50(1):136-8.
107. Treiber G, Weigt J, Kolfenbach S. The role of bacterial overgrowth in patients with NAFLD. *Gastroenterology* 2006;130(4 Suppl. 2):823-7.
108. Van Steenberghe W, Lanckmans S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl. 3):27-36.
109. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1741-7.
110. Kinkhabwala SV, Futterweit W. Nonalcoholic fatty liver disease in lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. Poster presentation at the 3rd Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, CA, 2005, p 13 (Poster 9).
111. Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc* 2008;106(2):53-62.
112. Sevastianova K, Sutinen J, Kannisto K, Hamsten A, et al. Adipose tissue inflammation and liver fat in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E85-91.
113. Kimura H, Kako M, Yo K, Oda T. Alcoholic hyalins (mallory bodies) in a case of Weber-Christian disease: electron microscopic observations of liver involvement. *Gastroenterology* 1980;78(4):807-12.
114. Moraes AJ, Soares PM, Zapata AL, Lotito AP, et al. Panniculitis in childhood and adolescence. *Pediatr Int* 2006;48(1):48-53.
115. Levy ML, Lifshitz O. Weber-Christian disease. [en línea]. *E Medicine* (2006). Dirección URL: <<http://www.emedicine.com/ped/TOPIIC2429.HTM>>.
116. Chuang CC, Cheng YF, Chang HP, Lin CZ. Madelung's disease. *J Chin Med Assoc* 2004;67(11):591-4.
117. Plotnicov NA, Babayev TA, Lamberg MA, Altonen M, Syrjanen SM. Madelung's disease (benign symmetric lipomatosis). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(2):171-5.
118. Carranza MC, Simón MA, Torres A, Romero B, Calle C. Changes in the mechanism of action of insulin on fatty tissue accumulations in lipomas, Madelung's lipomatosis and liposarcoma. *An Med Interna* 1992;9(12):598-602.
119. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):184-95.
120. Narchi H. Idiopathic copper toxicosis. *J Pediatr* 2000;137(3):440.

## El médico como fármaco\*

Dr. Horacio Jinich\*\*

### Estimados colegas:

Hace 62 años me gradué de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM. Así pues, he sido testigo del gigantesco, inimaginable progreso experimentado por la Medicina como ciencia y como praxis. Progreso que no cesa y que prosigue a paso acelerado. De ahí la necesidad imprescindible de congresos médicos anuales como éste, para facilitar la desafiante tarea de ayudar al facultativo en su esfuerzo por mantenerse suficientemente informado. Y creo que ninguna especialidad médica puede compararse con la Medicina Interna en la magnitud de dicha tarea, puesto que es disciplina que abarca un universo entero. No cabe duda alguna que el médico internista es el médico por excelencia, que es “el médico propiamente dicho” quien la practica.

Recuerdo que, en aquellos lejanos tiempos en que era yo estudiante de medicina, uno de mis maestros, sin duda en plan de broma me dijo: “Muchacho, la clase de terapéutica médica es muy simple, pues medicamentos buenos sólo hay cinco: para la cabeza, aspirina; para el pulmón, benzoato; para el estómago, bicarbonato; para las partes nobles del hombre y la mujer, permanganato; para las extremidades, salicilato”.

Pues bien, quizás no se encuentre mejor muestra del soberbio progreso de la Medicina que la visita a la enorme sala de exhibiciones, situada a un lado de este salón de conferencias, en la que la industria farmacéutica expone sus productos. Es este progreso el que ha hecho posible

que los medicamentos, que en el pasado eran simples y afortunados resultados del empirismo y la serendipia, sean ahora productos de la biología molecular y no hay duda de que ahora, gracias a la terapéutica farmacológica, en compañía de la moderna cirugía y de la tecnología aplicada al diagnóstico, contamos los médicos con armas cada vez más poderosas en la lucha contra la enfermedad, el sufrimiento y la muerte.

Pues bien, quizás cometa yo una acción indebida al atreverme ahora a hacer publicidad de un fármaco no incluido en la exhibición de la industria farmacéutica, la cual generosamente debe haber pagado el costo de mi asistencia a este Congreso; un fármaco que no es nuevo, que, de hecho, es muy antiguo y, sin embargo, es de importancia suprema en el arte de curar. Amigos, compañeros aquí presentes, ¡ese fármaco son ustedes! ¡Ese fármaco somos nosotros! ¡Ese fármaco es el médico! Esa “droga” (pues sinónimos han sido los vocablos farmacia y droga) es el doctor.

Ahora quiero invitar a ustedes a que reflexionemos en el hecho de que la gran revolución científica que ha permitido el progreso de la Medicina, se ha concentrado de manera casi exclusiva en la *enfermedad* y no en el *padecer*. Esa discriminación es explicable: en contraste con el *padecer*, el estudio de la *enfermedad* se ha prestado a la aplicación de los procedimientos de la investigación científica.

Hay una diferencia importante entre el significado de las palabras *enfermedad* y *padecer*. En México, debemos al Dr. Fernando Martínez Cortés el mérito de haber sido el primero en señalarla y en insistir en su trascendencia.<sup>1</sup> Definimos la enfermedad como: la lesión anatómica o bioquímica; el conjunto de alteraciones de moléculas, células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas que, en ascendente jerarquía constituyen el ser humano y que, en continuado ascenso, avanzan más allá. El padecer es el sufrimiento del enfermo, aquello que lo impulsa a buscar la ayuda de quien tiene los recursos y la vocación de prestarla.

\* Conferencia magistral sustentada en el XXXI Congreso Nacional de Medicina Interna. Boca del Río, Veracruz. 28 de noviembre de 2008.

\*\* Academia Nacional de Medicina. Profesor de Medicina, Universidad de California, San Diego.

Solicitado: noviembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Jinich H. El médico como fármaco. Med Int Mex 2009;25(1):58-66.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Hace muchos años, en una reunión médica, repetí un aforismo: “No hay enfermedades, sólo enfermos”. Mi amigo, Ruy Pérez Tamayo, me corrigió: “Hay enfermedades y hay enfermos”. Tenía razón, pero es obvio que el patólogo enfoca su atención a la enfermedad mientras que el clínico la enfoca al enfermo. La enfermedad, para el paciente (de *pati*: sufrir, padecer) es sufrimiento y es interpretada como castigo de dioses o Dios (¿acaso no se pregunta, a veces por qué yo, qué pecado he cometido?), como venganza de enemigos, como maldición inexplicable. Es intolerable intromisión en los planes de uno, es peligro, es rudo despertar a la realidad de la fragilidad de la vida. Es sacudida que perturba la homeostática represión de la consciencia de la certidumbre de la mortalidad. Es interrupción de los estudios, del trabajo, de los proyectos trazados con ciega arrogancia. Es desastre económico. Es señal de debilidad, de omnipotencia fracasada. Es súbita inferioridad ante los demás, afrenta al machismo. Es dolor, vergüenza, humillación. Sirve, también de pretexto, de excusa, explicación, justificación de fallas y torpezas. Es motivo para reclamar atención, afecto, lástima, compasión, amor. Es desquite. Es medio de purificación. Es lenguaje visceral, forma de expresión de emociones para las que la palabra es inadecuada, insuficiente. El diagnóstico es interpretado y sentido como sentencia y, así, el paciente oculta sus síntomas y, a veces, llega a odiar al responsable de la sentencia. El padecer es muy complejo, es subjetivo, y no puede ser diagnosticado mediante análisis de laboratorio, endoscopias, el microscopio o la resonancia magnética nuclear.

Así pues, el enfoque de mi plática se tiene que dirigir no a la “enfermedad” sino al “padecer”, a la “relación médico-paciente”, al diagnóstico y tratamiento del padecer. Oculto y descuidado hasta hace poco tiempo, su esencia y sus bases científicas empiezan a mostrar sus secretos a la ciencia y prometen iluminar una área fundamental del arte de la Medicina, como espero demostrar más adelante.

Es un hecho que no hay texto de Medicina que, en el prólogo deje de mencionar la importancia de la relación médico-paciente pero, por desgracia, casi siempre dicha mención aparece sólo ahí pero es difícil encontrarla en los capítulos subsecuentes.

Hay artículos en las revistas médicas en los que se menciona que el cultivo de la relación médico-paciente es útil para disminuir el riesgo de las demandas judiciales<sup>2</sup> y otros en los que se insiste en su poder para conservar al cliente.

Un distinguido médico mexicano del siglo pasado, Gonzalo Castañeda, publicó un libro titulado “El Arte de Hacer Clientela” en 1933.<sup>3</sup> Contiene una extraordinaria colección de aforismos sobre la mejor manera de ejercer una medicina de calidad, humana y honesta, y el arte de crear y mantener una buena relación con el paciente a través de la clínica. La obra fue reimpressa y publicada bajo los auspicios de la Facultad de Medicina de la UNAM en 1997<sup>4</sup> y es un orgullo de la medicina mexicana, por estar pleno de sabiduría, ética e ingenio, a pesar de que su título pudiese hacer pensar en que tuviese una intención mercantilista. En 1986, la Facultad de Medicina de la UNAM, cuyo director era el Dr. Fernando Cano Valle, inició una serie de publicaciones intitulada “Nuestros Maestros” con un libro escrito por dos autores que, con singular intención, fusionan el pasado y el presente en su visión de una medicina humanista. Fue así como tuve el honor de ser elegido como coautor con Don Gonzalo Castañeda (fallecido ya) en una obra en que seleccioné los mejores aforismos de su inmortal libro, con pensamientos propios, inspirados en la realidad de la Medicina más reciente, los cuales demostraron que, en su esencia ética y humanista, la medicina de ambas épocas (y, en realidad, la de todos los tiempos) sigue teniendo como fundamento los mismos y eternos principios.<sup>5</sup>

He aquí unos cuantos ejemplos de los aforismos de Castañeda.

“Para ser buen médico y tener clientela, en el orden científico, hay que poseer doctrina y hacer clínica; en lo personal, ser honrado y decente; en lo social, respetuoso y correcto; en lo profesional cumplido y discreto; en lo económico, considerado y equitativo; con la familia, sincero; con el enfermo, empeñoso; con todos, atento, afable y benévolo. En toda actuación, no llevar orgullo, sí dignidad.”

“Los médicos...deben cultivar esos recursos extra-médicos que atraen: pulcritud en la presentación; esmero en el tratamiento y comportamiento; parquedad en el hablar; discreción en el opinar; no extremar la idea de negocio; hacer la caridad con inteligencia; en fin, obrando pensando que el mundo del médico, que el centro de su vida, está en el enfermo”.

“El peor calificativo para un médico es el de cómico o charlatán. Consisten en asumir actitudes, dibujar sonrisas, rodearse de aparato, tomar pose. Hacerse interesante; charlatán es el que anuncia imposibles, busca las galerías,

embauca, ofrece lo que ignora. No rebajar así la dignidad, la altura, la nobleza de la profesión”.

“No alcanza la vida ni la inteligencia para saber, para saber de veras, cuanto a la medicina concierne. Médico que espera, que quiere, que necesita vivir de los enfermos, como un esclavo tendrá que dedicar a su profesión todo su tiempo, voluntad y pensamiento; cuanto haga fuera de ella será accesorio y secundario.”

“La incorrección o descuido del lenguaje, la pobreza de cultura general, lo trivial de la conversación obscurecen a un hombre de ciencia como es el médico. La calidad de las amistades, la fama de hombre privado, los vicios que desdoran, son carcomas que socavan el valer, por sólido que sea.”

“La acción del médico no se limita a recetar; va más allá, habla del espíritu, penetra en la vida privada y recóndita para escudriñar el yo; anima, consuela, infunde esperanza. Después de una buena receta psicoterapéutica el paciente sale confortado, atraído por el influjo del médico; así se siente ya aliviado antes de comenzar la curación”.

### LA IMPORTANCIA DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE PARA EL DIAGNÓSTICO

Su importancia puede ser pequeña para el diagnóstico de la enfermedad, pero es muy grande en el diagnóstico del padecer, porque en éste se encuentran incluidos, como he dicho, los temores, las esperanzas, los conceptos y valores culturales, la familia, el trabajo, el ambiente social, etc. Porque permite conocer y entender a la persona enferma, al ser humano que a menudo se encuentra escondido detrás de los síntomas y detrás de los reportes de los laboratorios y gabinetes, y detrás de las endoscopias y los estudios radiológicos. Porque el paciente cifra toda su esperanza en que su médico, además de ser experto y hábil, manifieste interés hacia su mal, compasión y una genuina motivación para curarlo o, si ello no fuere posible, para aliviar su sufrimiento o, por lo menos, para ofrecerle comprensión, apoyo, esperanza y promesa de estar cerca de él o ella, hasta el final.

Un distinguido médico, Francis W. Peabody dijo, hace casi un siglo: “El diagnóstico de la enfermedad puede ser enteramente impersonal, pero el estudio del enfermo tiene que ser enteramente personal, *porque el secreto del cuidado del paciente consiste en sentir el impulso moral de atenderlo*”. (*The secret in the care of the patient is caring for the patient*).

No debemos olvidar que el médico suele enfrentarse, en la mayoría de las ocasiones, a casos de enfermedad y padecer, pero que no son raros los casos de enfermedad sin padecer (v.gr. hipertensión arterial, cáncer incipiente y otras numerosas enfermedades en etapa preclínica), así como los casos de padecer sin enfermedad (v.gr. síndromes de somatización, histeria, hipocondriasis, síndrome de dolor “funcional”, etc.).

### LA IMPORTANCIA DE LAS RELACIONES HUMANAS Y LAS EMOCIONES EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

La evidencia empírica de este hecho, conocido desde los tiempos más remotos y en los lugares más lejanos, ha sido tan universal, que constituye parte de la cultura y el folklore de todos los grupos humanos.

En nuestra cotidiana experiencia, el efecto curativo del abrazo de la madre, del amor en todas sus manifestaciones, de la amistad, del trabajo, del apoyo social, de los ideales, de la fe, y del ansia de vivir; el poder curativo de la risa y de la música; las consecuencias mórbidas de la pérdida de objetos psíquicos, de la pareja, del amigo, de la posición social del empleo, de la situación económica; los riesgos de la jubilación y el retiro ¿son acaso simples hechos anecdóticos, que no nos permiten generalizar como un hecho universal del hombre?

La evidencia empírica se encuentra sólidamente reforzada por abrumador número de evidencias científicas. Permítanme describir a continuación algunos ejemplos de estudios apoyados por su sujeción estricta a las reglas de la metodología de la ciencia.

El estudio de Cohen D et al<sup>6</sup> señala que en respuesta a la administración de gotas nasales que contenían rinovirus 1 ó 2, los individuos con niveles más altos de ligas sociales resultaron menos susceptibles a sufrir resfriados, secretaron menos moco nasal, la función de su epitelio mucociliar fue más eficaz y desprendieron cantidades menores de virus.

Cohen D et al<sup>7</sup> en otro artículo encontraron que las proporciones de infecciones respiratorias aumentaron en razón proporcional al grado de estrés psicológico.

Para Cristakis MS et al,<sup>8</sup> la enfermedad del cónyuge afecta la salud y aumenta la mortalidad del otro miembro de la pareja.

Berkman LF<sup>9</sup> dice que la privación de apoyo emocional contribuyó, en grado estadísticamente significativo, a la mortalidad en los siguientes 6 meses.

Freidman E et al<sup>10</sup> apuntan que el efecto de poseer un animal doméstico resultó ser un componente importante del pronóstico pos-infarto de miocardio.

Spiegel D et al<sup>11</sup> mencionan que la psicoterapia de grupo, de un año de duración, dio como resultado una mayor supervivencia de pacientes enfermas de carcinoma mamario metastático.

Oxman TE et al<sup>12</sup> refieren que se encontraron dos factores de riesgo de mortalidad: la falta de participación en grupos religiosos comunitarios y la ausencia de la fortaleza y conformidad que la fe religiosa aporta.

### LA IMPORTANCIA DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE EN EL TRATAMIENTO

La relación médico-paciente debe haber sido el componente de mayor importancia en el curso del larguísimo periodo de la historia del hombre durante el cual el arte de la medicina se encontraba privado casi totalmente de una base científica. Hasta el siglo XIX dC se contaba sólo con un puñado de fármacos y procedimientos de eficacia probada, y la práctica de la Medicina descansaba en ellos, en el poder curativo de la Naturaleza (*sic medicatrix natura*) y en el “efecto placebo” de toda clase de brebajes, pociones, píldoras y manipulaciones.

A pesar del progreso científico y tecnológico del cual nos vanagloriamos los médicos, la humanidad no se ha desprendido totalmente de aquellos métodos y productos que la ciencia mira con desprecio. En numerosos rincones de nuestro planeta, y en muchos espacios prominentes de las ciudades, sin excluir las del llamado “primer mundo”, persisten numerosas clases de practicantes de sistemas médicos “complementarios” o “alternativos” cuya popularidad es innegable, y la venta de productos medicinales carentes de bases científicas supera en número a los que gozan de la certificación de quienes practican la medicina científica. Las personas que acuden a consultar a dichos individuos no son, exclusivamente, aquellos que carecen de cultura, pues están incluidas todas las clases sociales.

¿Cómo explicar la popularidad de dichas prácticas alternativas? Su popularidad necesariamente indica un grado relativamente elevado de éxito. ¿Cómo se explica su éxito? ¿Acaso aportan algo valioso, inaccesible para quienes acuden con los médicos alópatas en busca de alivio? Y si la respuesta a esta pregunta es afirmativa, ¿será tal vez posible incorporar ese “algo” a la práctica de la

medicina científica, con objeto de incrementar su eficacia? ¿Existe compatibilidad entre ese “algo” y los paradigmas de nuestra medicina?<sup>13,14</sup> Propongo que la explicación de este fenómeno estriba en una mayor habilidad de quienes realizan prácticas alternativas, de establecer una mejor relación médico-paciente.

### EL EFECTO PLACEBO

Recibe el nombre de efecto placebo “la modificación en el padecimiento del individuo, atribuible al valor simbólico del tratamiento en lugar de a sus propiedades farmacológicas o fisiológicas específicas.”

Son muy numerosos los experimentos llevados a cabo con todo el rigor de la metodología de la ciencia, con objeto de investigar la validez del efecto placebo. Ante su inmensa magnitud, limitémoslos a una pequeña selección de ejemplos de estudios de reconocida validez metodológica.

Cobb et al<sup>15</sup> mencionan que durante los años 50 se sospechó que la ligadura de la arteria mamaria interna, al favorecer indirectamente un mayor riego sanguíneo en las arterias coronarias, sería útil en el tratamiento de la angina de pecho. Los resultados iniciales fueron positivos y favorecieron la popularización de la técnica. Los autores hicieron que los cirujanos, inmediatamente después de practicar la incisión de la piel, recibieran una tarjeta, escogida al azar, con la instrucción de seguir adelante o de limitarse a dicha incisión cutánea. Ni los pacientes ni los médicos responsables de evaluar los resultados del procedimiento estuvieron enterados de la técnica practicada. Ambos grupos de pacientes experimentaron dramática mejoría, con cierta ligera ventaja de los que solamente sufrieron la incisión de la piel. Un año después, Dimond et al<sup>16</sup> dieron a conocer resultados semejantes y este procedimiento quirúrgico no ha vuelto a ser usado.

Grenfell et al<sup>17</sup> encontraron que el placebo por ellos utilizado causó descensos significativos de la presión arterial, y que dicho efecto fue aún mayor si el placebo era administrado por la vía parenteral.

Frankenheuser M et al<sup>18</sup> hallaron efectos sedantes en personas a quienes se administraron estimulantes cuando se les decía que eran sedantes, y viceversa.

Ikenu et al<sup>19</sup> mencionan que en Japón, una resina obtenida de un árbol (*Rhus verniciflua*) es muy utilizada para laquear maderas; sin embargo, suele causar alergia

cutánea. Los autores vendaron los ojos a un grupo de estudiantes alérgicos a dicha resina y la aplicaron a un brazo y la resina de un árbol diferente en el otro brazo, mintiéndoles acerca de cuál brazo había sido frotado con la resina alérgica. El resultado fue la aparición de rashes alérgicos, indistintamente.

Blackwell B et al<sup>20</sup> señalaron que una prueba prospectiva doblemente ciega, 56 estudiantes de medicina recibieron uno o dos comprimidos de placebo, los cuales en algunos eran de color rojo y otros los recibieron de color azul. A todos se les mintió que los de un color contenían medicación sedante y medicación sedante los otros. Se les indicó, a continuación, que indicasen el efecto mental sentido: alerta, calma, contento, irritable, somnoliento, inestable, relajado, entorpecido, comunicativo, tenso o cansado. Los que recibieron comprimidos de color azul reportaron más efecto sedante y menos agitación que los que recibieron comprimidos rojos. Además, los resultados fueron más acentuados en los que tomaron dos comprimidos que en los que recibieron solamente uno.

Branthwaite et al<sup>21</sup> reclutaron a 835 participantes con problemas de cefalea tensional y los randomizaron a recibir aspirina en un frasco rotulado, aspirina en frasco sin rotular, placebo en frasco rotulado y placebo en frasco sin rotular. Se les indicó que ingirieran dos comprimidos a la primera señal de dolor de cabeza y anotaran la intensidad del dolor 30 y 60 minutos más tarde. El resultado más efectivo fue reportado por los que recibieron aspirina en frasco rotulado y, con efectividad decreciente, por los que recibieron aspirina no rotulada, placebo rotulado y placebo no rotulado.

Levine JD et al<sup>22</sup> demostraron que la naloxona, fármaco que bloquea la acción de los opioides, bloquea los efectos de la analgesia producida por placebos. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores, lo cual prueba que el efecto analgésico del placebo opera a través de mecanismos que involucran a los receptores de los opioides.

Di Blasi Z<sup>23</sup> menciona estudios realizados para evaluar la importancia de la relación médico-paciente que han demostrado de manera consistente que los médicos que expresan calidez en el trato, sentimientos de amistad y expresiones tranquilizantes y optimistas obtienen resultados terapéuticos más efectivos que los que mantienen una actitud formal y fría.

Confío en que su análisis nos permita llegar a la conclusión de que: *El éxito terapéutico, en cada caso, depende de la combinación, en proporción variable, de tres elementos: el poder curativo de la Naturaleza, las propiedades farmacológicas o fisiológicas del tratamiento, y el efecto placebo.* Es evidente que en los tiempos actuales se ha incrementado en grado superlativo el poderío de los componentes científicos y tecnológicos de la terapéutica, pero ello no implica que el efecto placebo haya dejado de existir ni de que, en muchas ocasiones, continúe ocupando un lugar sobresaliente.

Ahora bien, ¿cómo se explica este fenómeno? ¿Cómo podemos entender esta aparentemente misteriosa intromisión del elemento anímico, mental, espiritual, en la evolución de la enfermedad y el padecer? ¿Qué es lo que tienen en común la relación médico-paciente y el efecto placebo, con aquellas experiencias arcaicas y modernas de la trascendencia de cosas tan variadas como el estrés, la esperanza, la fe, el amor a la vida, la música y tantas cosas más?

Existe en el hombre un sistema de comunicación de las emociones cuya trascendencia biológica, médica, psicológica y filosófica apenas empieza a ser reconocida y estudiada. Estamos acostumbrados a aceptar que la comunicación por medio del lenguaje, es decir, de la palabra, es el don máspreciado del *Homo sapiens*, el que nos ha permitido levantarnos muy por encima de las demás especies animales y enarbolar el título de “reyes de la Creación”. Al lenguaje debemos el progreso constante de la humanidad, la civilización y la cultura. Pero el lenguaje humano tiene dos componentes: el semántico y el prosódico. Aquél transmite los conceptos, los juicios, el saber y entender. El componente prosódico consiste en la entonación; es el componente musical del lenguaje, es el que transmite el componente emocional de la comunicación humana; se fortalece en la oratoria y en la poesía y alcanza su máxima capacidad de transmitir emociones en la música. Las emociones son contagiosas y son esenciales para el logro de la solidaridad entre los componentes de la familia, de la tribu, de la sociedad, de la humanidad entera. Hay otros componentes importantes en el sistema de comunicación emocional; el lenguaje corporal, por ejemplo. El infante recién nacido es un lector habilísimo de la expresión del rostro de la madre. Una vastísima red de nervios motores inervan los músculos que imprimen en la cara la capacidad de expresar una variedad enorme

de estados anímicos. Hay muchos componentes más, como, por ejemplo, las manos, las lágrimas, la risa y las feromonas humanas que, a través del órgano vomero-nasal transmiten mensajes al hipotálamo de un individuo a otro (particularmente de un sexo al otro) y explican en cierta medida, la “química del amor”.

En fechas recientes se han descubierto las llamadas “neuronas-espejo”, que parecen ser responsables del fenómeno de la empatía: la propiedad de “sentir lo que el otro siente”. La acción de observar o imaginar a una persona sometida a un determinado estado de tensión emocional determina una representación de ese mismo estado en el observador y, gracias a la aplicación de la resonancia magnética funcional a los dos individuos, se logra observar cómo se activan ciertas áreas cerebrales similares en uno y otro. Si una persona siente disgusto o dolor o percibe dichos sentimientos en los demás se observa activación de la corteza insular anterior y fronto-insular, tanto en el sujeto que experimenta dolor como cuando se da cuenta del dolor del otro sujeto. Estos notables hallazgos nos están dando a conocer y entender las bases neurológicas de la empatía.<sup>24,25</sup>

Quizás el avance más importante de todos ha consistido en el desarrollo de la neuroinmunología. En 2001 tuvo lugar un congreso sobre esta disciplina, bajo el título de Neuroinmunomodulación. Perspectivas en el nuevo milenio. La presidenta del congreso, Esther M Sternberg, Directora del Instituto Nacional de Salud Mental de los Institutos Nacionales de Salud dictó ahí una conferencia bajo el título de: ¿Acaso el estrés te enferma y la fe te alivia? La ciencia que conecta al cuerpo y la mente.<sup>26</sup> Entresaco algunas de las conclusiones finales de su discurso.

“La creencia de que el estrés te enferma y la fe te alivia ha sido parte de la cultura popular durante millares de años. Estas ideas son universales en todas las culturas. Fueron dominantes en la cultura occidental desde antes de los tiempos de Hipócrates, cuando los griegos construyeron templos dedicados a Asklepio, dios de la Medicina, y persisten en los tiempos modernos, como lo atestiguan los libros de Norman Cousins y Norman Vincent Peale, que sostienen la idea del poder curativo de la risa y el pensamiento positivo. Quizás sea debido a su popularidad que la mayoría de los científicos habían rechazado, hasta fechas muy recientes, el concepto de que las emociones pudiesen ejercer influencia en la enfermedad y que la enfermedad fuese capaz de influir en la salud mental. Esta

actitud negativa fue sostenible, en parte, hasta hace poco tiempo, se carecía del instrumental tecnológico necesario para probar la realidad de dichas conexiones. En la última década, sin embargo, hemos logrado, finalmente, adueñarnos de las tecnologías aplicadas a la Inmunología y la Neurociencia, necesarias para comprobar que estas conexiones entre emociones y enfermedad, entre el cerebro y el sistema inmune, entre la mente y el cuerpo, son indiscutible realidad.”

“Así, gracias a la biología molecular podemos probar que las moléculas inmunes, las interleucinas, envían y reciben mensajes al cerebro a través del torrente sanguíneo y de las vías nerviosas y que las moléculas moduladoras inmunes pueden desencadenar respuestas hormonales cerebrales al estrés liberando una cascada de moléculas cuya vía final es la descarga de hormonas corticosteroides antiinflamatorias a partir de las glándulas suprarrenales.”

“La mente, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune se comunican entre sí mediante una complejísima red de nervios y multitud de moléculas. Debido a ello, ya no es posible marcar fronteras definidas entre los diferentes órganos y sistemas de modo que ya no es sostenible, por anticuada, la clásica clasificación anatómica y fisiológica de todos ellos”.

“El campo de la neuroinmunomodulación (la conexión cerebro-sistema inmune), la ciencia de las interrelaciones entre mente y cuerpo, materializa, más allá de toda duda, la fusión de las viejas creencias de la cultura popular con los progresos tecnológicos, por intermedio de muchas disciplinas, desde la molecular hasta la teoría de sistemas.”

“Es ésta la principal contribución de área de la ciencia y medicina modernas: ha liberado a la Ciencia de la visión reduccionista estrecha, cuyas raíces nacieron de la filosofía cartesiana del siglo XVI, y la reintegra a la visión holista de cuerpo y alma entrelazados, personificada por el pensamiento de Hipócrates.”

“Es así como esa vieja ciencia, nacida en los albores de la historia, ha renacido ahora, gracias a la moderna tecnología científica. Esta ciencia permite que, tanto los médicos como los investigadores científicos, den merecido crédito a los pacientes cuando claman que el estrés los enferma y la fe los alivia. Más aún: esta ciencia tiene la capacidad potencial de desarrollar nuevas terapias para múltiples enfermedades, desde las artritis hasta la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares,

y desde lesiones traumáticas de nervios hasta los defectos inmunes ligados al envejecimiento”.

Cabe comentar y añadir que la nueva ciencia de la neuroinmunomodulación nos está ayudando a comprender mejor y aplicar mejor, el poder terapéutico de la relación médico-paciente.

El factor común en la función terapéutica de los médicos del pasado, en los del presente, y en todos los individuos de todos los tiempos que responden a la petición de ayuda de sanadores de todas clases es de la misma índole que el que explica el poder terapéutico del amor de la madre, la amistad, el apoyo social, la compañía de un animal doméstico, la religión, etc. Quienes ejercen la función sanadora poseen, por ese sólo hecho, el don de dicho factor común, un don que, con frecuencia, se encuentra amplificado por el impacto de lo que la figura del sanador simboliza. Ese don ha recibido el nombre de “efecto placebo” y suele ser atribuido, equivocadamente, al objeto recetado o a la maniobra ejecutada. Ya lo hemos definido. Como es de esperar, el efecto placebo estorba a los investigadores científicos y los expertos en bioestadística porque interfiere con los resultados de las pruebas de valoración de nuevos agentes terapéuticos, por lo que se torna indispensable la aplicación de todas las medidas necesarias para eliminarlo: los estudios randomizados, prospectivos, doblemente ciegos.

La utilización del “efecto placebo” en la terapéutica también es contemplado con suspicacia por algunos expertos en bioética que consideran que su utilización consciente en la praxis médica y quirúrgica constituye una mentira y un engaño. A este respecto, pienso lo siguiente: la “verdad” es la meta de la ciencia y la filosofía; es el puente entre las conciencias humanas; en ella se apoyan la confianza, la creencia, la fe y la tranquilidad. Todos los tratos y contratos: comerciales, morales, familiares, sociales y políticos se construyen solamente sobre la verdad, y con ella, y sólo con ella, tienen validez, firmeza y esencia. La verdad es un valor universal, pero no es el único y, en ocasiones especiales, es inferior a otro valor: el de hacer el bien. En la práctica de la medicina, el conflicto entre verdad y bien surge a menudo: se presenta ante el dilema de la “mentira piadosa” y ante el hecho de que el “efecto placebo” es componente casi inevitable del encuentro entre el paciente y su médico. En ambos casos se justifica que sean aplicados cada vez que la meta suprema sea procurar el bien del paciente.

¿Y qué es lo que la relación médico-paciente puede hacer al médico? “El médico es un ser humano, y como tal, participa con todos los demás seres humanos en experimentar esos sentimientos de soledad y de aislamiento, que son el resultado natural del distinguir entre un “yo” y un “otro”. Como consecuencia de este doloroso sentimiento de separación surge de lo más hondo de su ser un impulso de traspasar las fronteras del yo y de conectarse de nuevo con los demás seres humanos y el mundo. Quizás sea esto lo que entendemos por el concepto “sentido”, el afán de encontrarle un sentido a la vida. En la constante lucha por ganarse la existencia, este afán puede pasar desapercibido, pero está ahí, oculto, escondido, reprimido, pero nunca muerto y siempre hambriento de alguna conexión. Pues bien, la práctica de la Medicina nos ofrece constantes oportunidades de conexión humana. Quizás esa sea la verdadera, subconsciente fuerza detrás de la elección de la profesión de médico. Experimentamos el impulso de conectarnos con el paciente, y cuando ese dramático momento se hace presente, tenemos una realización particularmente intensa del “sentir” del “otro”, experimentamos una mutua proximidad, acompañada a menudo de una sensación física como calosfrío, enrojecimiento facial o “carne de gallina”, y, unido a todo ello, un sentimiento de amor o camaradería profunda, de gratitud por el privilegio de haber sido acogido en la vida íntima del paciente y, a la vez, una sensación de humildad por el hecho de haber logrado formar parte de algo más grande que uno mismo”. (Modificado de: Suchman AL, Matthews DA.<sup>27</sup>)

## LOS ENEMIGOS DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Me limitaré a enumerarlos:

El concepto reduccionista de la educación médica: la insistencia en la enfermedad y el olvido del padecer. El paradigma biológico en lugar del paradigma bio-psico-social.

- La supervaloración de la tecnología médica y la devaluación de la clínica clásica.
- La excesiva especialización de los médicos.
- La burocratización de la Medicina.
- La comercialización de la Medicina.
- La “medicina defensiva”
- La deshumanización de la Sociedad moderna.

## EL MÉDICO COMO FÁRMACO

“El médico es el ‘fármaco’ más frecuentemente utilizado en la práctica de la Medicina y, a pesar de ello, la farmacología de esta importante droga no existe, y ningún libro de texto contiene las recomendaciones acerca de la dosis de sí mismo que el clínico debe prescribir en cada caso, ni su forma y frecuencia, sus beneficios y sus riesgos”.

“Hay ausencia en la literatura médica de toda información sobre los riesgos potenciales de esta clase de fármaco, las reacciones alérgicas y otros efectos colaterales potenciales que puede ocasionar, y que debieran ser cuidadosamente vigilados. La ausencia de información en la práctica médica sobre esta tan excesivamente utilizada droga es paradójica y alarmante, particularmente si la comparamos con la abundancia de información que acompaña a todos los demás fármacos. La respuesta habitual a esta paradoja es que no toma mucho tiempo para que los médicos adquieran la necesaria habilidad para funcionar como fármacos, gracias a su experiencia y sentido común, pero la frivolidad de este argumento es obvia y aparente, sobre todo si se la compara con las descripciones detalladas que acompañan a todo nuevo producto farmacéutico que es ofrecido tras experimentos cuidadosamente ejecutados y controlados”.<sup>28</sup>

Cuando se toca el tema de la iatrogenia, suele incluirse bajo este concepto el daño que el profesional de la Medicina puede causar a través de los efectos indeseables y tóxicos de los fármacos, de las manipulaciones quirúrgicas y de los métodos y procedimientos tecnológicos enfocados al diagnóstico. Olvidamos que el médico mismo, en su persona, en su relación con el paciente, es capaz de hacer daño.<sup>29</sup> Señalo, muy brevemente, algunos de los efectos iatrogénicos indeseables que pueden tener los médicos como fármacos:

- Frialdad en el trato del paciente.
- Autoritarismo (no confundir con paternalismo).
- Decir al paciente la verdad desnuda.
- Proyección al paciente de la psicopatología propia.

El análisis y discusión de todos y cada uno de estos puntos es digno de una presentación independiente. Aquí me limitaré solamente a comentar que, por desgracia, no escasean las manifestaciones de psicopatología entre los miembros de la profesión médica: somos humanos y

compartimos con los demás, los genes y las influencias positivas y negativas del medio en que nacemos y crecemos. Así pues, sufrimos (quizás en grado mayor que el promedio), entre otros: frustración de las necesidades de dependencia en la infancia; exposición a las enfermedades y la muerte en edades tempranas; depresión, a menudo negada o enmascarada; abuso de drogas ilícitas; problemas sexuales; represión de emociones; reacciones contrafóbicas contra la muerte y la enfermedad; fantasías de omnipotencia.

Consecuentemente, tratemos de nunca olvidar el juramento hipocrático, particularmente la advertencia: “ante todo, no hacer daño”, y tratemos de aplicar a nosotros mismos, otro consejo: “médico, busca curarte a ti mismo”.

## REFERENCIAS

1. Martínez Cortés F. *Enfermedad y Padecer*. México: Medicina del Hombre en su Totalidad, 1983.
2. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, et al. Physician-patient communications. The relationship with practice claims among primary care physicians & surgeons. *JAMA* 1997;277:553-9.
3. Castañeda G. *El Arte de Hacer Clientela*. México: “El Hecho Mexicano”, 1933.
4. Castañeda Gonzalo. *El Arte de hacer Clientela*. México: Universidad Nacional Autónoma de México y JGH Editores, 1997.
5. Castañeda G, Jinich H. *El Médico, el Enfermo y la Medicina*. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 1986.
6. Cohen D, Doyle W, Skoner D, et al. Social ties and susceptibility to the common cold. *JAMA* 1997;277:1940-4.
7. Cohen D, Tyrrell DAJ, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325:606-12.
8. Crisakis MS, Allison P. Mortality after the hospitalization of a spouse. *N Engl J Med* 2006;354:719-30.
9. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RL. Emotional support and survival after myocardial infarction. *Ann Int Med* 1992;117:1003-9.
10. Freidman E, Thomas SA. Pet ownership, social support, and one year survival after acute myocardial infarction in a Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol* 1995;76:1213-7.
11. Spiegel D, Kraemer H, Bloom J et al. Effect of psychosocial Treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
12. Oxman T, Freeman DH, Manheimer E. Lack of social participation or religious strength and comfort as risk factors for death after surgery in the elderly. *Psychosomatic Medicine* 1995;57:5-15.
13. Jinich, Horacio. *El curanderismo*. En: Jinich, H. *El Paciente y su Médico*. 3ª ed. México: Alfíl, 2006;p:155.
14. Viniestra LV. *Pensamiento teórico y el conocimiento médico*. UNAM. México, 1988-93.
15. Cobb LA. Internal mammary artery ligation for coronary insufficiency: An evaluation. *N Engl J Med* 1959;260:1115-8.

16. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960;5:483-6.
17. Grenfell RFA, Briggs H, Holland WC. A double-blind study of the treatment of hypertension. *JAMA* 1961;176:124-30.
18. Frankenheuser M, Penick, Fisher. Psychophysiological reactions to two different placebo treatments. *Scand J Psychol* 1963;4:245-50.
19. Ikenu Y, et al. A psychosomatic study of contagious dermatitis. *Kyushu J Med Sci* 1962;15:335-50.
20. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972;1(7763):1279-82.
21. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br Med J* 1981;282:1576-8.
22. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2(8091):654-7.
23. Di Blasi Z. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 357(9258);757-762.
24. Decety et al. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004;3:71-100.
25. Preston SD et al. Empathy: its ultimate and proximal bases. *Behav Brain Sci* 2002;25:1-72.
26. Sternberg, Esther M. Does stress make you sick and belief makes you well? The science connecting body and mind. *Neuroimmunomodulation. Perspectives in a new millennium. Ann New York Acad Sci* 2001;917:1-3.
27. Suchman AL, Matthews DA. What makes the patient-doctor relationship therapeutic? Exploring the conexional dimension of medical care. *Ann Int Med* 1988;108:125-30.
28. Balint M. *The doctor, his patient and the illness*. New York. Pitman Medical. 1964.
29. Jinich, H. Daño iatrógeno en la relación médico-paciente. *Gac Med Mex* 1995;131:545-50.

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 en nuestra dirección

[www.cmim.org](http://www.cmim.org)



## El médico como fármaco\*

Dr. Horacio Jinich\*\*

### Estimados colegas:

Hace 62 años me gradué de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM. Así pues, he sido testigo del gigantesco, inimaginable progreso experimentado por la Medicina como ciencia y como praxis. Progreso que no cesa y que prosigue a paso acelerado. De ahí la necesidad imprescindible de congresos médicos anuales como éste, para facilitar la desafiante tarea de ayudar al facultativo en su esfuerzo por mantenerse suficientemente informado. Y creo que ninguna especialidad médica puede compararse con la Medicina Interna en la magnitud de dicha tarea, puesto que es disciplina que abarca un universo entero. No cabe duda alguna que el médico internista es el médico por excelencia, que es “el médico propiamente dicho” quien la practica.

Recuerdo que, en aquellos lejanos tiempos en que era yo estudiante de medicina, uno de mis maestros, sin duda en plan de broma me dijo: “Muchacho, la clase de terapéutica médica es muy simple, pues medicamentos buenos sólo hay cinco: para la cabeza, aspirina; para el pulmón, benzoato; para el estómago, bicarbonato; para las partes nobles del hombre y la mujer, permanganato; para las extremidades, salicilato”.

Pues bien, quizás no se encuentre mejor muestra del soberbio progreso de la Medicina que la visita a la enorme sala de exhibiciones, situada a un lado de este salón de conferencias, en la que la industria farmacéutica expone sus productos. Es este progreso el que ha hecho posible

que los medicamentos, que en el pasado eran simples y afortunados resultados del empirismo y la serendipia, sean ahora productos de la biología molecular y no hay duda de que ahora, gracias a la terapéutica farmacológica, en compañía de la moderna cirugía y de la tecnología aplicada al diagnóstico, contamos los médicos con armas cada vez más poderosas en la lucha contra la enfermedad, el sufrimiento y la muerte.

Pues bien, quizás cometa yo una acción indebida al atreverme ahora a hacer publicidad de un fármaco no incluido en la exhibición de la industria farmacéutica, la cual generosamente debe haber pagado el costo de mi asistencia a este Congreso; un fármaco que no es nuevo, que, de hecho, es muy antiguo y, sin embargo, es de importancia suprema en el arte de curar. Amigos, compañeros aquí presentes, ¡ese fármaco son ustedes! ¡Ese fármaco somos nosotros! ¡Ese fármaco es el médico! Esa “droga” (pues sinónimos han sido los vocablos farmacia y droga) es el doctor.

Ahora quiero invitar a ustedes a que reflexionemos en el hecho de que la gran revolución científica que ha permitido el progreso de la Medicina, se ha concentrado de manera casi exclusiva en la *enfermedad* y no en el *padecer*. Esa discriminación es explicable: en contraste con el *padecer*, el estudio de la *enfermedad* se ha prestado a la aplicación de los procedimientos de la investigación científica.

Hay una diferencia importante entre el significado de las palabras *enfermedad* y *padecer*. En México, debemos al Dr. Fernando Martínez Cortés el mérito de haber sido el primero en señalarla y en insistir en su trascendencia.<sup>1</sup> Definimos la enfermedad como: la lesión anatómica o bioquímica; el conjunto de alteraciones de moléculas, células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas que, en ascendente jerarquía constituyen el ser humano y que, en continuado ascenso, avanzan más allá. El padecer es el sufrimiento del enfermo, aquello que lo impulsa a buscar la ayuda de quien tiene los recursos y la vocación de prestarla.

\* Conferencia magistral sustentada en el XXXI Congreso Nacional de Medicina Interna. Boca del Río, Veracruz. 28 de noviembre de 2008.

\*\* Academia Nacional de Medicina. Profesor de Medicina, Universidad de California, San Diego.

Solicitado: noviembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Jinich H. El médico como fármaco. Med Int Mex 2009;25(1):58-66.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Hace muchos años, en una reunión médica, repetí un aforismo: “No hay enfermedades, sólo enfermos”. Mi amigo, Ruy Pérez Tamayo, me corrigió: “Hay enfermedades y hay enfermos”. Tenía razón, pero es obvio que el patólogo enfoca su atención a la enfermedad mientras que el clínico la enfoca al enfermo. La enfermedad, para el paciente (de *pati*: sufrir, padecer) es sufrimiento y es interpretada como castigo de dioses o Dios (¿acaso no se pregunta, a veces por qué yo, qué pecado he cometido?), como venganza de enemigos, como maldición inexplicable. Es intolerable intromisión en los planes de uno, es peligro, es rudo despertar a la realidad de la fragilidad de la vida. Es sacudida que perturba la homeostática represión de la consciencia de la certidumbre de la mortalidad. Es interrupción de los estudios, del trabajo, de los proyectos trazados con ciega arrogancia. Es desastre económico. Es señal de debilidad, de omnipotencia fracasada. Es súbita inferioridad ante los demás, afrenta al machismo. Es dolor, vergüenza, humillación. Sirve, también de pretexto, de excusa, explicación, justificación de fallas y torpezas. Es motivo para reclamar atención, afecto, lástima, compasión, amor. Es desquite. Es medio de purificación. Es lenguaje visceral, forma de expresión de emociones para las que la palabra es inadecuada, insuficiente. El diagnóstico es interpretado y sentido como sentencia y, así, el paciente oculta sus síntomas y, a veces, llega a odiar al responsable de la sentencia. El padecer es muy complejo, es subjetivo, y no puede ser diagnosticado mediante análisis de laboratorio, endoscopias, el microscopio o la resonancia magnética nuclear.

Así pues, el enfoque de mi plática se tiene que dirigir no a la “enfermedad” sino al “padecer”, a la “relación médico-paciente”, al diagnóstico y tratamiento del padecer. Oculto y descuidado hasta hace poco tiempo, su esencia y sus bases científicas empiezan a mostrar sus secretos a la ciencia y prometen iluminar una área fundamental del arte de la Medicina, como espero demostrar más adelante.

Es un hecho que no hay texto de Medicina que, en el prólogo deje de mencionar la importancia de la relación médico-paciente pero, por desgracia, casi siempre dicha mención aparece sólo ahí pero es difícil encontrarla en los capítulos subsecuentes.

Hay artículos en las revistas médicas en los que se menciona que el cultivo de la relación médico-paciente es útil para disminuir el riesgo de las demandas judiciales<sup>2</sup> y otros en los que se insiste en su poder para conservar al cliente.

Un distinguido médico mexicano del siglo pasado, Gonzalo Castañeda, publicó un libro titulado “El Arte de Hacer Clientela” en 1933.<sup>3</sup> Contiene una extraordinaria colección de aforismos sobre la mejor manera de ejercer una medicina de calidad, humana y honesta, y el arte de crear y mantener una buena relación con el paciente a través de la clínica. La obra fue reimpresa y publicada bajo los auspicios de la Facultad de Medicina de la UNAM en 1997<sup>4</sup> y es un orgullo de la medicina mexicana, por estar pleno de sabiduría, ética e ingenio, a pesar de que su título pudiese hacer pensar en que tuviese una intención mercantilista. En 1986, la Facultad de Medicina de la UNAM, cuyo director era el Dr. Fernando Cano Valle, inició una serie de publicaciones intitulada “Nuestros Maestros” con un libro escrito por dos autores que, con singular intención, fusionan el pasado y el presente en su visión de una medicina humanista. Fue así como tuve el honor de ser elegido como coautor con Don Gonzalo Castañeda (fallecido ya) en una obra en que seleccioné los mejores aforismos de su inmortal libro, con pensamientos propios, inspirados en la realidad de la Medicina más reciente, los cuales demostraron que, en su esencia ética y humanista, la medicina de ambas épocas (y, en realidad, la de todos los tiempos) sigue teniendo como fundamento los mismos y eternos principios.<sup>5</sup>

He aquí unos cuantos ejemplos de los aforismos de Castañeda.

“Para ser buen médico y tener clientela, en el orden científico, hay que poseer doctrina y hacer clínica; en lo personal, ser honrado y decente; en lo social, respetuoso y correcto; en lo profesional cumplido y discreto; en lo económico, considerado y equitativo; con la familia, sincero; con el enfermo, empeñoso; con todos, atento, afable y benévolo. En toda actuación, no llevar orgullo, sí dignidad.”

“Los médicos...deben cultivar esos recursos extra-médicos que atraen: pulcritud en la presentación; esmero en el tratamiento y comportamiento; parquedad en el hablar; discreción en el opinar; no extremar la idea de negocio; hacer la caridad con inteligencia; en fin, obrando pensando que el mundo del médico, que el centro de su vida, está en el enfermo”.

“El peor calificativo para un médico es el de cómico o charlatán. Consisten en asumir actitudes, dibujar sonrisas, rodearse de aparato, tomar pose. Hacerse interesante; charlatán es el que anuncia imposibles, busca las galerías,

embauca, ofrece lo que ignora. No rebajar así la dignidad, la altura, la nobleza de la profesión”.

“No alcanza la vida ni la inteligencia para saber, para saber de veras, cuanto a la medicina concierne. Médico que espera, que quiere, que necesita vivir de los enfermos, como un esclavo tendrá que dedicar a su profesión todo su tiempo, voluntad y pensamiento; cuanto haga fuera de ella será accesorio y secundario.”

“La incorrección o descuido del lenguaje, la pobreza de cultura general, lo trivial de la conversación obscurecen a un hombre de ciencia como es el médico. La calidad de las amistades, la fama de hombre privado, los vicios que desdoran, son carcomas que socavan el valer, por sólido que sea.”

“La acción del médico no se limita a recetar; va más allá, habla del espíritu, penetra en la vida privada y recóndita para escudriñar el yo; anima, consuela, infunde esperanza. Después de una buena receta psicoterapéutica el paciente sale confortado, atraído por el influjo del médico; así se siente ya aliviado antes de comenzar la curación”.

### LA IMPORTANCIA DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE PARA EL DIAGNÓSTICO

Su importancia puede ser pequeña para el diagnóstico de la enfermedad, pero es muy grande en el diagnóstico del padecer, porque en éste se encuentran incluidos, como he dicho, los temores, las esperanzas, los conceptos y valores culturales, la familia, el trabajo, el ambiente social, etc. Porque permite conocer y entender a la persona enferma, al ser humano que a menudo se encuentra escondido detrás de los síntomas y detrás de los reportes de los laboratorios y gabinetes, y detrás de las endoscopias y los estudios radiológicos. Porque el paciente cifra toda su esperanza en que su médico, además de ser experto y hábil, manifieste interés hacia su mal, compasión y una genuina motivación para curarlo o, si ello no fuere posible, para aliviar su sufrimiento o, por lo menos, para ofrecerle comprensión, apoyo, esperanza y promesa de estar cerca de él o ella, hasta el final.

Un distinguido médico, Francis W. Peabody dijo, hace casi un siglo: “El diagnóstico de la enfermedad puede ser enteramente impersonal, pero el estudio del enfermo tiene que ser enteramente personal, *porque el secreto del cuidado del paciente consiste en sentir el impulso moral de atenderlo*”. (*The secret in the care of the patient is caring for the patient*).

No debemos olvidar que el médico suele enfrentarse, en la mayoría de las ocasiones, a casos de enfermedad y padecer, pero que no son raros los casos de enfermedad sin padecer (v.gr. hipertensión arterial, cáncer incipiente y otras numerosas enfermedades en etapa preclínica), así como los casos de padecer sin enfermedad (v.gr. síndromes de somatización, histeria, hipocondriasis, síndrome de dolor “funcional”, etc.).

### LA IMPORTANCIA DE LAS RELACIONES HUMANAS Y LAS EMOCIONES EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

La evidencia empírica de este hecho, conocido desde los tiempos más remotos y en los lugares más lejanos, ha sido tan universal, que constituye parte de la cultura y el folklore de todos los grupos humanos.

En nuestra cotidiana experiencia, el efecto curativo del abrazo de la madre, del amor en todas sus manifestaciones, de la amistad, del trabajo, del apoyo social, de los ideales, de la fe, y del ansia de vivir; el poder curativo de la risa y de la música; las consecuencias mórbidas de la pérdida de objetos psíquicos, de la pareja, del amigo, de la posición social del empleo, de la situación económica; los riesgos de la jubilación y el retiro ¿son acaso simples hechos anecdóticos, que no nos permiten generalizar como un hecho universal del hombre?

La evidencia empírica se encuentra sólidamente reforzada por abrumador número de evidencias científicas. Permítanme describir a continuación algunos ejemplos de estudios apoyados por su sujeción estricta a las reglas de la metodología de la ciencia.

El estudio de Cohen D et al<sup>6</sup> señala que en respuesta a la administración de gotas nasales que contenían rinovirus 1 ó 2, los individuos con niveles más altos de ligas sociales resultaron menos susceptibles a sufrir resfriados, secretaron menos moco nasal, la función de su epitelio mucociliar fue más eficaz y desprendieron cantidades menores de virus.

Cohen D et al<sup>7</sup> en otro artículo encontraron que las proporciones de infecciones respiratorias aumentaron en razón proporcional al grado de estrés psicológico.

Para Cristakis MS et al,<sup>8</sup> la enfermedad del cónyuge afecta la salud y aumenta la mortalidad del otro miembro de la pareja.

Berkman LF<sup>9</sup> dice que la privación de apoyo emocional contribuyó, en grado estadísticamente significativo, a la mortalidad en los siguientes 6 meses.

Freidman E et al<sup>10</sup> apuntan que el efecto de poseer un animal doméstico resultó ser un componente importante del pronóstico pos-infarto de miocardio.

Spiegel D et al<sup>11</sup> mencionan que la psicoterapia de grupo, de un año de duración, dio como resultado una mayor supervivencia de pacientes enfermas de carcinoma mamario metastático.

Oxman TE et al<sup>12</sup> refieren que se encontraron dos factores de riesgo de mortalidad: la falta de participación en grupos religiosos comunitarios y la ausencia de la fortaleza y conformidad que la fe religiosa aporta.

### LA IMPORTANCIA DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE EN EL TRATAMIENTO

La relación médico-paciente debe haber sido el componente de mayor importancia en el curso del larguísimo periodo de la historia del hombre durante el cual el arte de la medicina se encontraba privado casi totalmente de una base científica. Hasta el siglo XIX dC se contaba sólo con un puñado de fármacos y procedimientos de eficacia probada, y la práctica de la Medicina descansaba en ellos, en el poder curativo de la Naturaleza (*sic medicatrix natura*) y en el “efecto placebo” de toda clase de brebajes, pociones, píldoras y manipulaciones.

A pesar del progreso científico y tecnológico del cual nos vanagloriamos los médicos, la humanidad no se ha desprendido totalmente de aquellos métodos y productos que la ciencia mira con desprecio. En numerosos rincones de nuestro planeta, y en muchos espacios prominentes de las ciudades, sin excluir las del llamado “primer mundo”, persisten numerosas clases de practicantes de sistemas médicos “complementarios” o “alternativos” cuya popularidad es innegable, y la venta de productos medicinales carentes de bases científicas supera en número a los que gozan de la certificación de quienes practican la medicina científica. Las personas que acuden a consultar a dichos individuos no son, exclusivamente, aquellos que carecen de cultura, pues están incluidas todas las clases sociales.

¿Cómo explicar la popularidad de dichas prácticas alternativas? Su popularidad necesariamente indica un grado relativamente elevado de éxito. ¿Cómo se explica su éxito? ¿Acaso aportan algo valioso, inaccesible para quienes acuden con los médicos alópatas en busca de alivio? Y si la respuesta a esta pregunta es afirmativa, ¿será tal vez posible incorporar ese “algo” a la práctica de la

medicina científica, con objeto de incrementar su eficacia? ¿Existe compatibilidad entre ese “algo” y los paradigmas de nuestra medicina?<sup>13,14</sup> Propongo que la explicación de este fenómeno estriba en una mayor habilidad de quienes realizan prácticas alternativas, de establecer una mejor relación médico-paciente.

### EL EFECTO PLACEBO

Recibe el nombre de efecto placebo “la modificación en el padecimiento del individuo, atribuible al valor simbólico del tratamiento en lugar de a sus propiedades farmacológicas o fisiológicas específicas.”

Son muy numerosos los experimentos llevados a cabo con todo el rigor de la metodología de la ciencia, con objeto de investigar la validez del efecto placebo. Ante su inmensa magnitud, limitémoslos a una pequeña selección de ejemplos de estudios de reconocida validez metodológica.

Cobb et al<sup>15</sup> mencionan que durante los años 50s se sospechó que la ligadura de la arteria mamaria interna, al favorecer indirectamente un mayor riego sanguíneo en las arterias coronarias, sería útil en el tratamiento de la angina de pecho. Los resultados iniciales fueron positivos y favorecieron la popularización de la técnica. Los autores hicieron que los cirujanos, inmediatamente después de practicar la incisión de la piel, recibieran una tarjeta, escogida al azar, con la instrucción de seguir adelante o de limitarse a dicha incisión cutánea. Ni los pacientes ni los médicos responsables de evaluar los resultados del procedimiento estuvieron enterados de la técnica practicada. Ambos grupos de pacientes experimentaron dramática mejoría, con cierta ligera ventaja de los que solamente sufrieron la incisión de la piel. Un año después, Dimond et al<sup>16</sup> dieron a conocer resultados semejantes y este procedimiento quirúrgico no ha vuelto a ser usado.

Grenfell et al<sup>17</sup> encontraron que el placebo por ellos utilizado causó descensos significativos de la presión arterial, y que dicho efecto fue aún mayor si el placebo era administrado por la vía parenteral.

Frankenheuser M et al<sup>18</sup> hallaron efectos sedantes en personas a quienes se administraron estimulantes cuando se les decía que eran sedantes, y viceversa.

Ikeno et al<sup>19</sup> mencionan que en Japón, una resina obtenida de un árbol (*Rhus verniciflua*) es muy utilizada para laquear maderas; sin embargo, suele causar alergia

cutánea. Los autores vendaron los ojos a un grupo de estudiantes alérgicos a dicha resina y la aplicaron a un brazo y la resina de un árbol diferente en el otro brazo, mintiéndoles acerca de cuál brazo había sido frotado con la resina alergénica. El resultado fue la aparición de rashes alérgicos, indistintamente.

Blackwell B et al<sup>20</sup> señalaron que una prueba prospectiva doblemente ciega, 56 estudiantes de medicina recibieron uno o dos comprimidos de placebo, los cuales en algunos eran de color rojo y otros los recibieron de color azul. A todos se les mintió que los de un color contenían medicación sedante y medicación sedante los otros. Se les indicó, a continuación, que indicasen el efecto mental sentido: alerta, calma, contento, irritable, somnoliento, inestable, relajado, entorpecido, comunicativo, tenso o cansado. Los que recibieron comprimidos de color azul reportaron más efecto sedante y menos agitación que los que recibieron comprimidos rojos. Además, los resultados fueron más acentuados en los que tomaron dos comprimidos que en los que recibieron solamente uno.

Branthwaite et al<sup>21</sup> reclutaron a 835 participantes con problemas de cefalea tensional y los randomizaron a recibir aspirina en un frasco rotulado, aspirina en frasco sin rotular, placebo en frasco rotulado y placebo en frasco sin rotular. Se les indicó que ingirieran dos comprimidos a la primera señal de dolor de cabeza y anotaran la intensidad del dolor 30 y 60 minutos más tarde. El resultado más efectivo fue reportado por los que recibieron aspirina en frasco rotulado y, con efectividad decreciente, por los que recibieron aspirina no rotulada, placebo rotulado y placebo no rotulado.

Levine JD et al<sup>22</sup> demostraron que la naloxona, fármaco que bloquea la acción de los opioides, bloquea los efectos de la analgesia producida por placebos. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores, lo cual prueba que el efecto analgésico del placebo opera a través de mecanismos que involucran a los receptores de los opioides.

Di Blasi Z<sup>23</sup> menciona estudios realizados para evaluar la importancia de la relación médico-paciente que han demostrado de manera consistente que los médicos que expresan calidez en el trato, sentimientos de amistad y expresiones tranquilizantes y optimistas obtienen resultados terapéuticos más efectivos que los que mantienen una actitud formal y fría.

Confío en que su análisis nos permita llegar a la conclusión de que: *El éxito terapéutico, en cada caso, depende de la combinación, en proporción variable, de tres elementos: el poder curativo de la Naturaleza, las propiedades farmacológicas o fisiológicas del tratamiento, y el efecto placebo.* Es evidente que en los tiempos actuales se ha incrementado en grado superlativo el poderío de los componentes científicos y tecnológicos de la terapéutica, pero ello no implica que el efecto placebo haya dejado de existir ni de que, en muchas ocasiones, continúe ocupando un lugar sobresaliente.

Ahora bien, ¿cómo se explica este fenómeno? ¿Cómo podemos entender esta aparentemente misteriosa intromisión del elemento anímico, mental, espiritual, en la evolución de la enfermedad y el padecer? ¿Qué es lo que tienen en común la relación médico-paciente y el efecto placebo, con aquellas experiencias arcaicas y modernas de la trascendencia de cosas tan variadas como el estrés, la esperanza, la fe, el amor a la vida, la música y tantas cosas más?

Existe en el hombre un sistema de comunicación de las emociones cuya trascendencia biológica, médica, psicológica y filosófica apenas empieza a ser reconocida y estudiada. Estamos acostumbrados a aceptar que la comunicación por medio del lenguaje, es decir, de la palabra, es el don máspreciado del *Homo sapiens*, el que nos ha permitido levantarnos muy por encima de las demás especies animales y enarbolar el título de “reyes de la Creación”. Al lenguaje debemos el progreso constante de la humanidad, la civilización y la cultura. Pero el lenguaje humano tiene dos componentes: el semántico y el prosódico. Aquél transmite los conceptos, los juicios, el saber y entender. El componente prosódico consiste en la entonación; es el componente musical del lenguaje, es el que transmite el componente emocional de la comunicación humana; se fortalece en la oratoria y en la poesía y alcanza su máxima capacidad de transmitir emociones en la música. Las emociones son contagiosas y son esenciales para el logro de la solidaridad entre los componentes de la familia, de la tribu, de la sociedad, de la humanidad entera. Hay otros componentes importantes en el sistema de comunicación emocional; el lenguaje corporal, por ejemplo. El infante recién nacido es un lector habilísimo de la expresión del rostro de la madre. Una vastísima red de nervios motores inervan los músculos que imprimen en la cara la capacidad de expresar una variedad enorme

de estados anímicos. Hay muchos componentes más, como, por ejemplo, las manos, las lágrimas, la risa y las feromonas humanas que, a través del órgano vomero-nasal transmiten mensajes al hipotálamo de un individuo a otro (particularmente de un sexo al otro) y explican en cierta medida, la “química del amor”.

En fechas recientes se han descubierto las llamadas “neuronas-espejo”, que parecen ser responsables del fenómeno de la empatía: la propiedad de “sentir lo que el otro siente”. La acción de observar o imaginar a una persona sometida a un determinado estado de tensión emocional determina una representación de ese mismo estado en el observador y, gracias a la aplicación de la resonancia magnética funcional a los dos individuos, se logra observar cómo se activan ciertas áreas cerebrales similares en uno y otro. Si una persona siente disgusto o dolor o percibe dichos sentimientos en los demás se observa activación de la corteza insular anterior y fronto-insular, tanto en el sujeto que experimenta dolor como cuando se da cuenta del dolor del otro sujeto. Estos notables hallazgos nos están dando a conocer y entender las bases neurológicas de la empatía.<sup>24,25</sup>

Quizás el avance más importante de todos ha consistido en el desarrollo de la neuroinmunología. En 2001 tuvo lugar un congreso sobre esta disciplina, bajo el título de Neuroinmunomodulación. Perspectivas en el nuevo milenio. La presidenta del congreso, Esther M Sternberg, Directora del Instituto Nacional de Salud Mental de los Institutos Nacionales de Salud dictó ahí una conferencia bajo el título de: ¿Acaso el estrés te enferma y la fe te alivia? La ciencia que conecta al cuerpo y la mente.<sup>26</sup> Entresaco algunas de las conclusiones finales de su discurso.

“La creencia de que el estrés te enferma y la fe te alivia ha sido parte de la cultura popular durante millares de años. Estas ideas son universales en todas las culturas. Fueron dominantes en la cultura occidental desde antes de los tiempos de Hipócrates, cuando los griegos construyeron templos dedicados a Asklepio, dios de la Medicina, y persisten en los tiempos modernos, como lo atestiguan los libros de Norman Cousins y Norman Vincent Peale, que sostienen la idea del poder curativo de la risa y el pensamiento positivo. Quizás sea debido a su popularidad que la mayoría de los científicos habían rechazado, hasta fechas muy recientes, el concepto de que las emociones pudiesen ejercer influencia en la enfermedad y que la enfermedad fuese capaz de influir en la salud mental. Esta

actitud negativa fue sostenible, en parte, hasta hace poco tiempo, se carecía del instrumental tecnológico necesario para probar la realidad de dichas conexiones. En la última década, sin embargo, hemos logrado, finalmente, adueñarnos de las tecnologías aplicadas a la Inmunología y la Neurociencia, necesarias para comprobar que estas conexiones entre emociones y enfermedad, entre el cerebro y el sistema inmune, entre la mente y el cuerpo, son indiscutible realidad.”

“Así, gracias a la biología molecular podemos probar que las moléculas inmunes, las interleucinas, envían y reciben mensajes al cerebro a través del torrente sanguíneo y de las vías nerviosas y que las moléculas moduladoras inmunes pueden desencadenar respuestas hormonales cerebrales al estrés liberando una cascada de moléculas cuya vía final es la descarga de hormonas corticosteroides antiinflamatorias a partir de las glándulas suprarrenales.”

“La mente, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune se comunican entre sí mediante una complejísima red de nervios y multitud de moléculas. Debido a ello, ya no es posible marcar fronteras definidas entre los diferentes órganos y sistemas de modo que ya no es sostenible, por anticuada, la clásica clasificación anatómica y fisiológica de todos ellos”.

“El campo de la neuroinmunomodulación (la conexión cerebro-sistema inmune), la ciencia de las interrelaciones entre mente y cuerpo, materializa, más allá de toda duda, la fusión de las viejas creencias de la cultura popular con los progresos tecnológicos, por intermedio de muchas disciplinas, desde la molecular hasta la teoría de sistemas.”

“Es ésta la principal contribución de área de la ciencia y medicina modernas: ha liberado a la Ciencia de la visión reduccionista estrecha, cuyas raíces nacieron de la filosofía cartesiana del siglo XVI, y la reintegra a la visión holista de cuerpo y alma entrelazados, personificada por el pensamiento de Hipócrates.”

“Es así como esa vieja ciencia, nacida en los albores de la historia, ha renacido ahora, gracias a la moderna tecnología científica. Esta ciencia permite que, tanto los médicos como los investigadores científicos, den merecido crédito a los pacientes cuando claman que el estrés los enferma y la fe los alivia. Más aún: esta ciencia tiene la capacidad potencial de desarrollar nuevas terapias para múltiples enfermedades, desde las artritis hasta la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares,

y desde lesiones traumáticas de nervios hasta los defectos inmunes ligados al envejecimiento”.

Cabe comentar y añadir que la nueva ciencia de la neuroinmunomodulación nos está ayudando a comprender mejor y aplicar mejor, el poder terapéutico de la relación médico-paciente.

El factor común en la función terapéutica de los médicos del pasado, en los del presente, y en todos los individuos de todos los tiempos que responden a la petición de ayuda de sanadores de todas clases es de la misma índole que el que explica el poder terapéutico del amor de la madre, la amistad, el apoyo social, la compañía de un animal doméstico, la religión, etc. Quienes ejercen la función sanadora poseen, por ese sólo hecho, el don de dicho factor común, un don que, con frecuencia, se encuentra amplificado por el impacto de lo que la figura del sanador simboliza. Ese don ha recibido el nombre de “efecto placebo” y suele ser atribuido, equivocadamente, al objeto recetado o a la maniobra ejecutada. Ya lo hemos definido. Como es de esperar, el efecto placebo estorba a los investigadores científicos y los expertos en bioestadística porque interfiere con los resultados de las pruebas de valoración de nuevos agentes terapéuticos, por lo que se torna indispensable la aplicación de todas las medidas necesarias para eliminarlo: los estudios randomizados, prospectivos, doblemente ciegos.

La utilización del “efecto placebo” en la terapéutica también es contemplado con suspicacia por algunos expertos en bioética que consideran que su utilización consciente en la praxis médica y quirúrgica constituye una mentira y un engaño. A este respecto, pienso lo siguiente: la “verdad” es la meta de la ciencia y la filosofía; es el puente entre las conciencias humanas; en ella se apoyan la confianza, la creencia, la fe y la tranquilidad. Todos los tratos y contratos: comerciales, morales, familiares, sociales y políticos se construyen solamente sobre la verdad, y con ella, y sólo con ella, tienen validez, firmeza y esencia. La verdad es un valor universal, pero no es el único y, en ocasiones especiales, es inferior a otro valor: el de hacer el bien. En la práctica de la medicina, el conflicto entre verdad y bien surge a menudo: se presenta ante el dilema de la “mentira piadosa” y ante el hecho de que el “efecto placebo” es componente casi inevitable del encuentro entre el paciente y su médico. En ambos casos se justifica que sean aplicados cada vez que la meta suprema sea procurar el bien del paciente.

¿Y qué es lo que la relación médico-paciente puede hacer al médico? “El médico es un ser humano, y como tal, participa con todos los demás seres humanos en experimentar esos sentimientos de soledad y de aislamiento, que son el resultado natural del distinguir entre un “yo” y un “otro”. Como consecuencia de este doloroso sentimiento de separación surge de lo más hondo de su ser un impulso de traspasar las fronteras del yo y de conectarse de nuevo con los demás seres humanos y el mundo. Quizás sea esto lo que entendemos por el concepto “sentido”, el afán de encontrarle un sentido a la vida. En la constante lucha por ganarse la existencia, este afán puede pasar desapercibido, pero está ahí, oculto, escondido, reprimido, pero nunca muerto y siempre hambriento de alguna conexión. Pues bien, la práctica de la Medicina nos ofrece constantes oportunidades de conexión humana. Quizás esa sea la verdadera, subconsciente fuerza detrás de la elección de la profesión de médico. Experimentamos el impulso de conectarnos con el paciente, y cuando ese dramático momento se hace presente, tenemos una realización particularmente intensa del “sentir” del “otro”, experimentamos una mutua proximidad, acompañada a menudo de una sensación física como calosfrío, enrojecimiento facial o “carne de gallina”, y, unido a todo ello, un sentimiento de amor o camaradería profunda, de gratitud por el privilegio de haber sido acogido en la vida íntima del paciente y, a la vez, una sensación de humildad por el hecho de haber logrado formar parte de algo más grande que uno mismo”. (Modificado de: Suchman AL, Matthews DA.<sup>27</sup>

## LOS ENEMIGOS DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Me limitaré a enumerarlos:

El concepto reduccionista de la educación médica: la insistencia en la enfermedad y el olvido del padecer. El paradigma biológico en lugar del paradigma bio-psico-social.

- La supervaloración de la tecnología médica y la devaluación de la clínica clásica.
- La excesiva especialización de los médicos.
- La burocratización de la Medicina.
- La comercialización de la Medicina.
- La “medicina defensiva”
- La deshumanización de la Sociedad moderna.

## EL MÉDICO COMO FÁRMACO

“El médico es el ‘fármaco’ más frecuentemente utilizado en la práctica de la Medicina y, a pesar de ello, la farmacología de esta importante droga no existe, y ningún libro de texto contiene las recomendaciones acerca de la dosis de sí mismo que el clínico debe prescribir en cada caso, ni su forma y frecuencia, sus beneficios y sus riesgos”.

“Hay ausencia en la literatura médica de toda información sobre los riesgos potenciales de esta clase de fármaco, las reacciones alérgicas y otros efectos colaterales potenciales que puede ocasionar, y que debieran ser cuidadosamente vigilados. La ausencia de información en la práctica médica sobre esta tan excesivamente utilizada droga es paradójica y alarmante, particularmente si la comparamos con la abundancia de información que acompaña a todos los demás fármacos. La respuesta habitual a esta paradoja es que no toma mucho tiempo para que los médicos adquieran la necesaria habilidad para funcionar como fármacos, gracias a su experiencia y sentido común, pero la frivolidad de este argumento es obvia y aparente, sobre todo si se la compara con las descripciones detalladas que acompañan a todo nuevo producto farmacéutico que es ofrecido tras experimentos cuidadosamente ejecutados y controlados”.<sup>28</sup>

Cuando se toca el tema de la iatrogenia, suele incluirse bajo este concepto el daño que el profesional de la Medicina puede causar a través de los efectos indeseables y tóxicos de los fármacos, de las manipulaciones quirúrgicas y de los métodos y procedimientos tecnológicos enfocados al diagnóstico. Olvidamos que el médico mismo, en su persona, en su relación con el paciente, es capaz de hacer daño.<sup>29</sup> Señalo, muy brevemente, algunos de los efectos iatrogénicos indeseables que pueden tener los médicos como fármacos:

- Frialdad en el trato del paciente.
- Autoritarismo (no confundir con paternalismo).
- Decir al paciente la verdad desnuda.
- Proyección al paciente de la psicopatología propia.

El análisis y discusión de todos y cada uno de estos puntos es digno de una presentación independiente. Aquí me limitaré solamente a comentar que, por desgracia, no escasean las manifestaciones de psicopatología entre los miembros de la profesión médica: somos humanos y

compartimos con los demás, los genes y las influencias positivas y negativas del medio en que nacemos y crecemos. Así pues, sufrimos (quizás en grado mayor que el promedio), entre otros: frustración de las necesidades de dependencia en la infancia; exposición a las enfermedades y la muerte en edades tempranas; depresión, a menudo negada o enmascarada; abuso de drogas ilícitas; problemas sexuales; represión de emociones; reacciones contrafóbicas contra la muerte y la enfermedad; fantasías de omnipotencia.

Consecuentemente, tratemos de nunca olvidar el juramento hipocrático, particularmente la advertencia: “ante todo, no hacer daño”, y tratemos de aplicar a nosotros mismos, otro consejo: “médico, busca curarte a ti mismo”.

## REFERENCIAS

1. Martínez Cortés F. *Enfermedad y Padecer*. México: Medicina del Hombre en su Totalidad, 1983.
2. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, et al. Physician-patient communications. The relationship with practice claims among primary care physicians & surgeons. *JAMA* 1997;277:553-9.
3. Castañeda G. *El Arte de Hacer Clientela*. México: “El Hecho Mexicano”, 1933.
4. Castañeda Gonzalo. *El Arte de hacer Clientela*. México: Universidad Nacional Autónoma de México y JGH Editores, 1997.
5. Castañeda G, Jinich H. *El Médico, el Enfermo y la Medicina*. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 1986.
6. Cohen D, Doyle W, Skoner D, et al. Social ties and susceptibility to the common cold. *JAMA* 1997;277:1940-4.
7. Cohen D, Tyrrell DAJ, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325:606-12.
8. Cristakis MS, Allison P. Mortality after the hospitalization of a spouse. *N Engl J Med* 2006;354:719-30.
9. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RL. Emotional support and survival after myocardial infarction. *Ann Int Med* 1992;117:1003-9.
10. Freidman E, Thomas SA. Pet ownership, social support, and one year survival after acute myocardial infarction in a Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol* 1995;76:1213-7.
11. Spiegel D, Kraemer H, Bloom J et al. Effect of psychosocial Treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
12. Oxman T, Freeman DH, Manheimer E. Lack of social participation or religious strength and comfort as risk factors for death after surgery in the elderly. *Psychosomatic Medicine* 1995;57:5-15.
13. Jinich, Horacio. *El curanderismo*. En: Jinich, H. *El Paciente y su Médico*. 3ª ed. México: Alfil, 2006;p:155.
14. Viniegra LV. *Pensamiento teórico y el conocimiento médico*. UNAM. México, 1988-93.
15. Cobb LA. Internal mammary artery ligation for coronary insufficiency: An evaluation. *N Engl J Med* 1959;260:1115-8.

16. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960;5:483-6.
17. Grenfell RFA, Briggs H, Holland WC. A double-blind study of the treatment of hypertension. *JAMA* 1961;176:124-30.
18. Frankenheuser M, Penick, Fisher. Psychophysiological reactions to two different placebo treatments. *Scand J Psychol* 1963;4:245-50.
19. Ikenu Y, et al. A psychosomatic study of contagious dermatitis. *Kyushu J Med Sci* 1962;15:335-50.
20. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972;1(7763):1279-82.
21. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br Med J* 1981;282:1576-8.
22. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2(8091):654-7.
23. Di Blasi Z. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 357(9258):757-762.
24. Decety et al. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004;3:71-100.
25. Preston SD et al. Empathy: its ultimate and proximal bases. *Behav Brain Sci* 2002;25:1-72.
26. Sternberg, Esther M. Does stress make you sick and belief makes you well? The science connecting body and mind. *Neuroimmunomodulation. Perspectives in a new millennium. Ann New York Acad Sci* 2001;917:1-3.
27. Suchman AL, Matthews DA. What makes the patient-doctor relationship therapeutic? Exploring the conexional dimension of medical care. *Ann Int Med* 1988;108:125-30.
28. Balint M. *The doctor, his patient and the illness.* New York. Pitman Medical. 1964.
29. Jinich, H. Daño iatrógeno en la relación médico-paciente. *Gac Med Mex* 1995;131:545-50.

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 en nuestra dirección

[www.cmim.org](http://www.cmim.org)

## Factor VII recombinante activado en el tratamiento de la hemorragia microvascular resistente en pacientes oncohematológicos. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica

Raúl Carrillo Esper,\* Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,\*\* Jesús Fernando Castro Padilla,\*\*\* Daniel Arenas Zenteno\*\*\*\*

### RESUMEN

La hemorragia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia, cuyos eventos pueden aparecer hasta en 90% durante la evolución de su enfermedad. El factor VII recombinante activado (FVIIra) se desarrolló para tratar pacientes con hemofilia, con inhibidores. En caso de falla de las opciones convencionales, en años recientes se extendió su administración a pacientes con disfunción plaquetaria, traumatismo, enfermedades hepáticas y coagulopatía no controlada. Se comunican los casos de dos pacientes con enfermedades hematológicas malignas, que tuvieron hemorragia microvascular resistente al tratamiento convencional y respondieron satisfactoriamente al FVIIra. Los resultados y la evidencia científica sugieren que el factor VII recombinante activado es una alternativa útil e inocua en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas y hemorragia microvascular; sin embargo, se requieren estudios controlados para validar su prescripción rutinaria en la práctica clínica. Este es el primer reporte en nuestro medio que analiza tan interesante tema.

**Palabras clave:** factor VII activado recombinante, neoplasias hematológicas, hemorragia microvascular.

### ABSTRACT

Bleeding is an important cause of morbidity and mortality in patients with malignancies, particularly in patients with leukemia, in whom hemorrhage has been reported in up to 90% of cases. Recombinant FVIIa (rFVIIa) was developed primarily for the treatment of hemophilia A or B with inhibitors. In recent years, the use of rFVIIa has been widely extended to treat patients with bleeding diatheses of various causes. rFVIIa has been used in a diverse clinical bleeding situations such as platelet disorders, trauma, liver disease and uncontrolled coagulopathy, when all other therapeutic options have failed. In this paper we report two patients with hematologic malignancies with severe bleeding refractory to conventional therapy that were successfully treated with rFVIIa. The use of rFVIIa was well tolerated. Our data and the literature suggests that rFVIIa is beneficial in the management of hemorrhage in patients with hematologic malignancies and massive microvascular bleeding. This warrants further investigation in rigorously controlled clinical trials. To the best of our knowledge this is the only paper in our country which describes and objectively documents successful hemostasis in patients with hematologic malignancies with rFVIIa.

**Key words:** recombinant FVIIa, hematologic malignancies, microvascular bleeding.

**L**as coagulopatías o hemorragias son complicaciones frecuentes en pacientes con leucemia, ocasionadas por la deficiencia de factores de coagulación (fibrinógeno, protrombina y plas-

minógeno; factores V, VII, VIII, IX y X),<sup>1</sup> disminución en su síntesis hepática, activación de la trombina, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia y efecto de algunos agentes quimioterapéuticos (6-mercaptopurina,<sup>2</sup>

\* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

\*\* Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Médica Sur.

\*\*\* Residente de segundo año de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico.

\*\*\*\* Estudiante del cuarto semestre de medicina. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Jesús Fernando Castro Padilla. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, 14050, México, DF. Correo electrónico: fernone1@hotmail.com  
Recibido: mayo, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Sánchez ZMJ, Castro PJF, Arenas ZD. Factor VII recombinante activado en el tratamiento de la hemorragia microvascular resistente en pacientes oncohematológicos. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(1):67-72.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

metrotexato<sup>3</sup> y L-asparginasa).<sup>4</sup> El tratamiento consiste en transfusión de plasma fresco congelado, concentrados eritrocitarios, plaquetas, crioprecipitados y vitamina K.<sup>5</sup> Este abordaje, además de los efectos terapéuticos positivos, se asocia con complicaciones inmunológicas, no inmunológicas e infecciosas (sobre todo en pacientes politrasfundidos), entre las que destacan dos enfermedades recientemente descritas: la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión y la lesión por almacenamiento.<sup>6</sup> Estos trastornos resultan en incremento de la morbilidad y mortalidad, estancia hospitalaria y costos. Por lo anterior, se han investigado nuevas alternativas para el tratamiento de la hemorragia crítica aguda en pacientes oncohematológicos, como el factor VII recombinante activado (FVIIra).

El factor VIIra se desarrolló para el tratamiento de la hemorragia en pacientes hemofílicos con inhibidores, y después de su advenimiento a la terapéutica clínica se prescribió con buenos resultados en traumatismos, intervenciones quirúrgicas, trasplantes hepáticos, hemorragias alveolares, trombocitopenias, disfunciones plaquetarias, hepatopatías, entre otras. Aunque su experiencia se basa en casos aislados y series pequeñas, diferentes metanálisis han mostrado que la tendencia es positiva, principalmente en la reducción y control de la hemorragia, y disminución significativa de la administración de productos sanguíneos adicionales.<sup>7</sup>

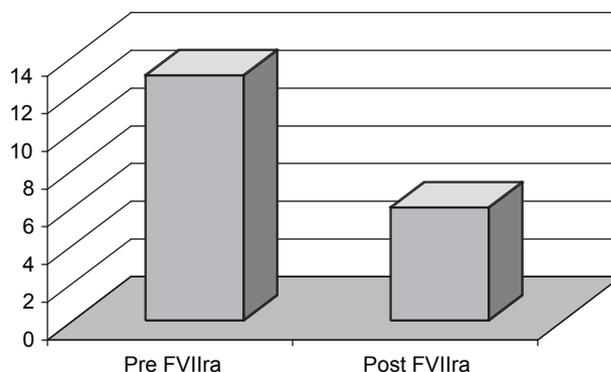
Este estudio reporta dos casos de pacientes con enfermedad oncohematológica, complicados con hemorragia crítica aguda, tratados con el factor VII recombinante activado.

## CASOS CLÍNICOS

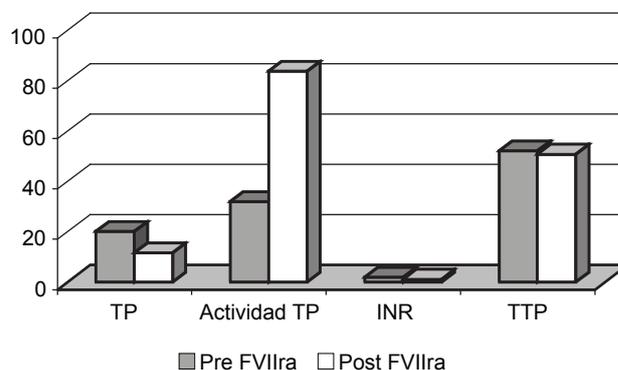
### Caso 1

Paciente masculino de 21 años de edad, con antecedente de osteosarcoma en el tobillo derecho, tratado con quimioterapia con buena respuesta oncológica. Tres años después de establecer dicho diagnóstico tuvo leucemia aguda mieloide M4; recibió daunorubicina y Ara-C. Hubo complicaciones con pancitopenia, hemorragia, mucositis y choque séptico, por lo que ingresó a la unidad de terapia intensiva. El tratamiento se realizó con base en las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis con buena respuesta. Al cuarto día de su internamiento tuvo hemorragia en la parte baja del tubo digestivo, caracterizada por hematoquecia de 1,000 cc que lo llevó al estado de choque hemorrágico.

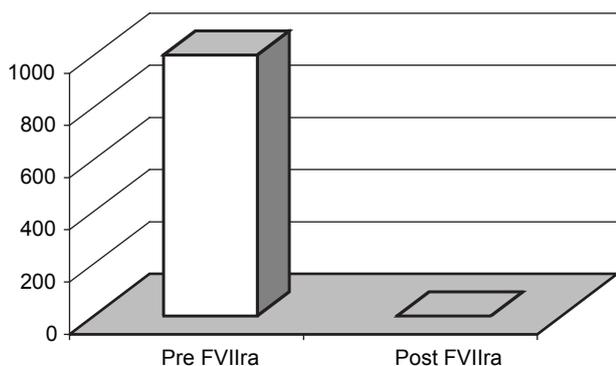
Los tiempos de coagulación inicial reportaron: TP de 20.1 segundos (9 a 12 seg), actividad de 31.9% e INR de 1.9 (0.5 a 1.9), TTP de 52.1 segundos (25.8-33.8 segundos) y cuenta plaquetaria de 8 (150 a 450x10<sup>3</sup>/μL). Se transfundieron cuatro concentrados eritrocitarios, tres de plasma fresco congelado, cinco fêsis plaquetarias y un crioprecipitado (figura 1) sin reacción satisfactoria, con persistencia de la trombocitopenia, alargamiento de los tiempos de coagulación y hemorragia. Por lo anterior se administró el factor VII recombinante activado (FVIIra). Después de dos dosis (4.8 mg, cada una con intervalo de 7 h) se controló la hemorragia (figura 2); los tiempos de coagulación y la concentración plaquetaria mejoraron, y disminuyeron significativamente los requerimientos trasfusionales (figura 3).



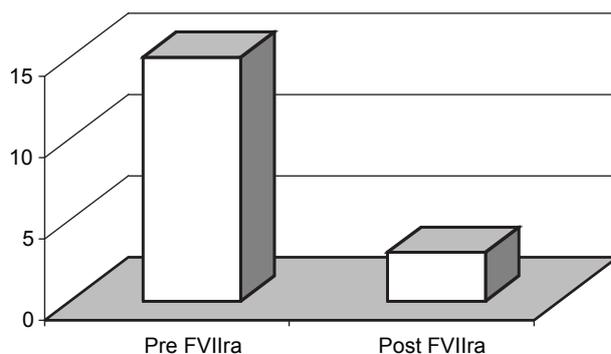
**Figura 1.** Productos hemáticos trasfundidos pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 1).



**Figura 2.** Tiempos de coagulación pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 1). TP: tiempo de protrombina; INR: índice normalizado internacional; TTP: tiempo parcial de tromboplastina activado.



**Figura 3.** Caso 1: hemorragia pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 1).



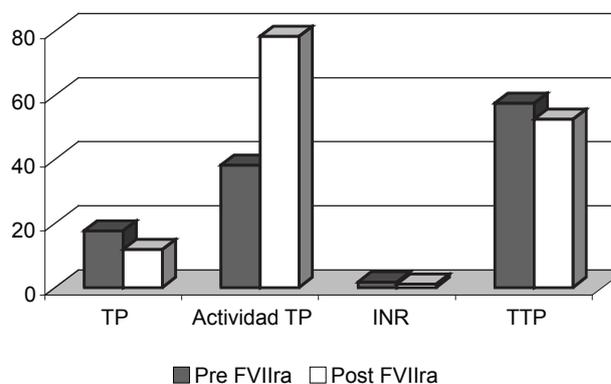
**Figura 4.** Productos hemáticos trasfundidos pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 2).

### Caso 2

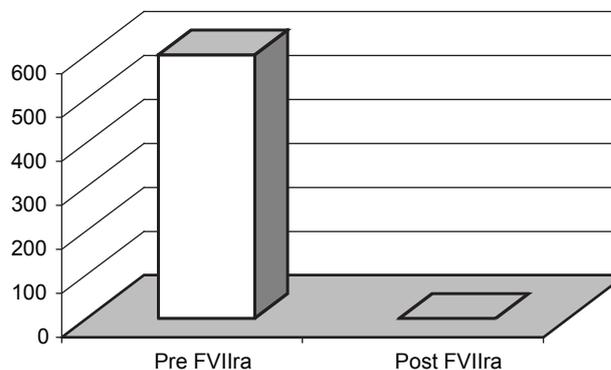
Paciente femenina de 67 años de edad, con leucemia linfocítica crónica en quien se practicó artroplastia total de la rodilla derecha y esplenectomía. En el periodo postoperatorio hubo complicaciones con artritis séptica, por lo que requirió el retiro del material de osteosíntesis y lavado articular. Posteriormente tuvo hemorragia microvascular no controlable por medios quirúrgicos. Ingresó a la unidad de terapia intensiva por estado de choque secundario a septicemia, hemorragia microvascular del sitio quirúrgico y disfunción de la coagulación, con tiempo de protrombina de 17.7 segundos (9 a 12 segundos), actividad de 30% e INR de 1.7 (5 a 1.9 segundos); plaquetas de 33 (150 a 450x10<sup>3</sup>/μL) y tiempo de sangrado de Ivy mayor de 15 minutos (3 a 6 minutos). Se inició tratamiento con base en las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis y Productos Hemáticos. Se transfundieron cuatro concentrados eritrocitarios, 5 UI de plasma fresco congelado, dos de crioprecipitados y cuatro fésis plaquetarias (figura 4). Por persistir la hemorragia, aún con el tratamiento establecido, se administró el factor VII recombinante activado (4.8 mg), con lo que disminuyó de manera significativa la hemorragia (figura 5), los requerimientos transfusionales y tiempos de coagulación (figura 6).

### DISCUSIÓN

Existen pocos reportes relacionados con la administración del factor VII recombinante activado (Novoseven®, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca) para el tratamiento de la hemorragia en pacientes con leucemia. Se han reportado



**Figura 5.** Tiempos de coagulación pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 2). TP: tiempo de protrombina; INR: índice normalizado internacional; TTP: tiempo parcial de tromboplastina activado.



**Figura 6.** Hemorragia pre y post administración del factor VII recombinante activado (caso 2).

buenos resultados en pacientes con sangrado del tubo gastrointestinal alto,<sup>8</sup> hemoptisis masiva,<sup>9</sup> e incluso como tratamiento profiláctico previo a la punción lumbar, para terapéutica intratecal,<sup>10</sup> sin efectos adversos.

Una de las revisiones más grandes con respecto a la administración del factor VII recombinante activado, en pacientes con trombocitopenia y enfermedad oncohematológica,

señaló buena respuesta al tratamiento a corto plazo en la mayoría de los casos. Entre las complicaciones hubo un caso de evento vascular cerebral isquémico en el que no pudo determinarse si se relacionaba con la administración del factor (cuadro 1). La experiencia con la administración del factor VII recombinante activado en pacientes con hemofilia, con inhibidores, ha demostrado

**Cuadro 1.** Experiencia clínica con la administración del factor VII recombinante activado en pacientes oncohematológicos con hemorragia (continúa en la siguiente página)

Estudio (año)	Caso	Casos (edad en años)	Sitio del sangrado	Dosis total (µg/kg)	Resultados
M. Karina et al. (2000)	1	Masculino (49)	Pulmón, hemoptisis severa/LLA	90	Rápida hemostasia
Hoffman R. et al. (2002)	2	Masculino (32)	Tubo digestivo/hematemesis/LMA	Tres dosis de 90	Rápida hemostasia
Prabod Das et al. (2005)	3	Masculino (17)	Profilaxis/punción lumbar	90	Corrección de la coagulopatía
	4	Masculino (7)	Profilaxis/punción lumbar	90	Corrección de la coagulopatía
	5	Masculino (8)	Profilaxis/punción lumbar	90	Corrección de la coagulopatía
Brenner B. et al. (2005)	6	Femenino (23)	Sangrado pulmonar/LMA	Dos dosis de 133	Detención del sangrado
	7	Femenino (52)	Intervención quirúrgica vascular/LMA	Tres dosis de 297	Limitación marcada del sangrado
	8	Femenino (54)	Gastrointestinal/LMA	73	Limitación marcada del sangrado
	9	Masculino (12)	Piel/LMA	40	Limitación del sangrado
	10	Femenino (30)	Epistaxis/LLA	40	Detención del sangrado
	11	Femenino (17)	Gastrointestinal/LLA y posterior LMA	Tres dosis de 289	Limitación marcada del sangrado
	12	Femenino (20)	Gastrointestinal/LLA	54	Sin cambios
	13	Masculino (4)	Gastrointestinal/LLA	100	Detención del sangrado
	14	Masculino (2)	Gastrointestinal/LLA	Dos dosis de 240	Limitación marcada del sangrado
	15	Masculino (2)	Gastrointestinal/respiratorio/pulmón/LLA	Dos dosis de 240	Limitación marcada del sangrado
	16	Femenino (17)	Pulmón/vía respiratoria alta/LLA	73	Detención del sangrado
	17	Masculino (3)	Gastrointestinal/LLA	Dos dosis de 140	Detención del sangrado
	18	Masculino (15)	Enfermedad de Hodgkin/gastrointestinal	Dos dosis de 46	Limitación del sangrado
	19	Femenino (57)	Linfoma no Hodgkin/gastrointestinal	Tres dosis de 288	Limitación del sangrado
	20	Femenino (47)	Gastrointestinal/urinario/linfoma no Hodgkin	Ocho dosis de 1,040	Limitación marcada del sangrado
	21	Masculino (32)	Linfoma no Hodgkin/post biopsia hepática	24	Limitación del sangrado
	22	Femenino (58)	Gastrointestinal/linfoma no Hodgkin	Dos dosis de 184	Detención del sangrado



la síntesis de trombina (independiente del factor tisular, el factor VIII o IX), que resulta en la formación de un trombo estable. Cuando la concentración de plaquetas es normal o reducida, la trombina generada por el factor VIIa favorece *in vitro* la adhesión de éstas al colágeno y fibrinógeno.<sup>13</sup> Las estrategias actuales de tratamiento recalcan las ventajas de la administración oportuna de dicho factor en conjunto con la aplicación juiciosa de productos sanguíneos, con previa optimización del pH, la temperatura y el fibrinógeno.<sup>14</sup> Cuando el factor VII recombinante activado se administra en pacientes oncohematológicos, con hemorragia y trombocitopenia, aumenta su supervivencia, disminuye la administración de productos sanguíneos y reduce los costos de atención.<sup>15</sup>

Con la administración del factor VII recombinante activado en los pacientes de este estudio se logró controlar de manera satisfactoria la hemorragia y disminuir significativamente los tiempos de coagulación; además, tuvo efecto en la reducción de productos sanguíneos trasfundidos, con resultados semejantes a los reportados en la bibliografía. Este es el primer reporte en nuestro medio relacionado con la administración del factor VII recombinante activado para el control de la hemorragia microvascular en pacientes con enfermedad oncohematológica. Se requieren más estudios para su validación, con medicina basada en evidencias.

## REFERENCIAS

1. Tornebohm E, Blomback M, Lockner D. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukemia. *Leuk Res* 1992;16:1041-8.
2. Arico M, Gamba G, Raiteri E, Montani N, et al. Clotting abnormalities in children during maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1991;76:472-4.
3. Totan M, Dagdemir A, Ak AR, Albayrak D, Kucukoduk S. Effects of high dose metrotexate on the hemostatic system in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:429-33.
4. Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W, Nesbit ME, Edson JR. The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factor in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977;40:1398:1401.
5. Milano G, Rodríguez F, Aragonés R, Martínez FM, y col. Utilización de factor VII activado en hemorragias agudas graves. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:467-70.
6. Tinmouth A, Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus Med Rev* 2001;15:91-107.
7. Ranucci M, Isgro G, Soro G, Conti D, Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in major surgical procedures. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg* 2008;143:296-304.
8. Hoffman R, Eliakim R, Zuckerman T, Rowe JM, Brenner B. Successful use of recombinant activated factor VII in controlling upper gastrointestinal bleeding in a patient with relapsed acute myeloid leukemia. *Int Thromb Haemost* 2003;3:606-8.
9. Meijer K, De Graaff WE, Simon MG, J Daenen, van der Meer JV. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. *Arch Int Med* 2000;160:2216-7.
10. Das P, Carcao M, Hitzler J. Use of recombinant factor VIIa prior to lumbar puncture in pediatrics patients with acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:206-9.
11. Brenner B, Hoffman R, Balashov D, Shutluko E, et al. Control of bleeding caused by thrombocytopenia associated with hematological malignancy: an audit of the clinical use of recombinant activated factor VII. *Clin Appl Thrombosis Hemost* 2005;11:401-10.
12. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Yi Ch, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998;4:331-4.
13. Lisman T, Adelmeijer J, Cauwenberghs S, Van Pampus SE, et al. Recombinant factor VIIa enhances platelet adhesion and activation under flow conditions at normal and reduced platelet count. *J thromb Haemost* 2005;3:742-51.
14. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding—a European perspective. *Critical Care* 2006;10:R120.
15. Elting LS, Rubinstein EB, Martin CG, Kurtin D, et al. Incidence, cost and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced

## Acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

César Raul Aguilar García\*

### RESUMEN

De 7 a 15% de las neoplasias provocan síndromes paraneoplásicos de expresión endocrina, neurológica, hematológica, reumática, renal o cutánea. Los de expresión cutánea pueden constituir la manifestación inicial de alguna enfermedad maligna y proporcionar datos para su detección y tratamiento oportunos. Se comunica el caso de una mujer de 53 años de edad que acudió a consulta por edema, cefalea, hiperpigmentación generalizada de la piel y engrosamiento de los pliegues. Se palparon adenomegalias submaxilares y cervicales, por lo que se obtuvo una biopsia de ganglio con reporte histopatológico de linfoma no Hodgkin. Se demostró la asociación entre acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin.

**Palabras clave:** acantosis nigricans, linfoma, síndromes paraneoplásicos, linfoma no Hodgkin.

### ABSTRACT

Approximately 7% to 15% of paraneoplastic syndromes are produced by cancers; of endocrine, neurology, hematologic, rheumatic, renal or cutaneous expression. The paraneoplastic syndrome of cutaneous expression could constitute the initial presentation of a malign illness and to give us an opportunity for a quick detection and the beginning of the treatment. It is presented the case of a 53-year-old female patient who was in the hospital because of edema, pain head and hyperpigmentation of the skin in general way with enlarging of creases, there were detected submaxilar and cervical adenomegalias, it was made the biopsy of ganglion with histopathologic report of non-Hodgkin-lymphoma. It was demonstrated the association between acantosis nigricans and non-Hodgkin lymphoma.

**Key words:** acantosis nigricans, lymphoma, pareneoplastic syndromes, non-Hodgkin lymphoma.

Entre 7 y 15% de las neoplasias originan síndromes paraneoplásicos de expresión endocrina, neurológica, hematológica, reumática, renal o cutánea.<sup>1</sup> Los de expresión cutánea pueden constituir la manifestación inicial de alguna enfermedad maligna y proporcionar datos para su detección y tratamiento oportunos.<sup>2</sup>

La acantosis nigricans es una enfermedad descrita desde hace tiempo y reconocida, principalmente, en una de sus

formas benignas: la idiopática, que se asocia con obesidad y diabetes, observada con relativa frecuencia.<sup>1</sup> La acantosis nigricans se distingue por hiperpigmentación simétrica y engrosamiento aterciopelado de la piel. Las lesiones varían desde decoloración ligera de un área pequeña hasta extensa afectación de amplias áreas de la piel.<sup>2</sup> Una de las formas de manifestación más importantes es la asociada con cáncer, pues su coexistencia puede ser el primer signo de alguna enfermedad subyacente y resultar en síndrome paraneoplásico.<sup>3</sup> Se comunica el caso de una paciente con acantosis nigricans asociada con linfoma no Hodgkin.

\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Perla, Instituto de Salud del Estado de México.

Correspondencia: Dr. César Raul Aguilar García. Calle 19, Manzana 171, Lote 22, colonia Valle de los Reyes, 56430, Los Reyes, La Paz, Estado de México.

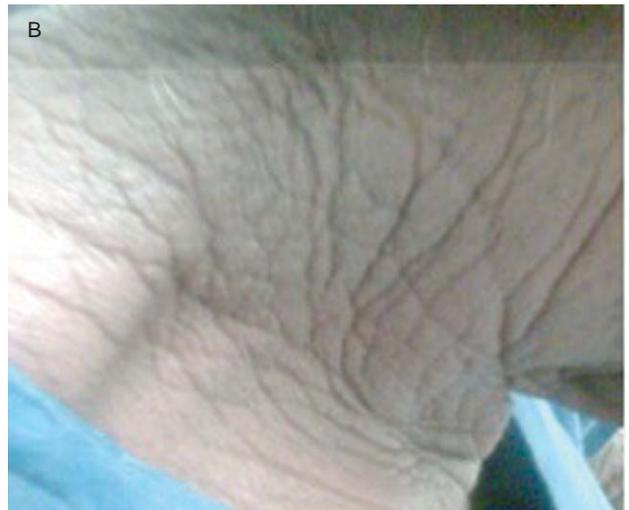
Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Aguilar GCR. Acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(1):73-76.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años de edad, originaria y residente del Estado de México, con antecedente de hipertensión arterial sistémica de dos años de evolución (en tratamiento con captopril: 25 mg/12 h). El padecimiento actual lo inició un año previo a su ingreso, con cambios en la coloración de la piel, dermatosis generalizada, hiperpigmentación e hiperqueratosis en las palmas y el cuello (figura 1). Seis



**Figura 1.** Hiperqueratosis palmar (A) y acantosis en el cuello (B).

días antes de su ingreso tuvo edema en los miembros pélvicos, motivo principal por el que acudió a consulta. La exploración física reveló: tensión arterial de 140/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 62 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y temperatura de 36.5° C.

La paciente tenía, además, hiperpigmentación y piel gruesa con aumento de los pliegues faciales (figura 2); piel seboreica en la cara y adenomegalias submaxilares y cervicales (ganglios de aproximadamente 4 x 3 cm). No se detectaron

alteraciones cardiopulmonares ni abdominales. Se observó edema en los miembros inferiores (tibio-maleolar).

Los estudios de laboratorio resultaron con: glucosa de 87, BUN de 30, creatinina 2.0, urea 64; sodio 133, potasio 3.9, cloro 100 y calcio 6.9; leucocitos 12,800, hemoglobina 9.0, hematócrito 26, plaquetas 236,000; linfocitos 7 y neutrófilos 79%; TP 16 segundos, TTP 43.6 segundos.

La biopsia de piel reveló acantosis nigricans. Se obtuvo una biopsia de ganglio cervical con reporte de neoplasia de



**Figura 2.** Engrosamiento de los pliegues.

estirpe linfoide no Hodgkin, con características sobresalientes de celularidad mixta con invasión hacia la cápsula del ganglio. La paciente evolucionó satisfactoriamente con disminución del edema y se envió al servicio de hematología.

## DISCUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son manifestaciones cutáneas, no neoplásicas, asociadas con algún tipo de cáncer visceral o hematológico;<sup>4</sup> por tanto, son marcadores de malignidad. Intuir la coexistencia de cualquiera de estos, por lesiones cutáneo-mucosas con determinadas peculiaridades clínicas, hace que dichas dermatosis sean de especial interés. En 1975 Helen Curth estableció los criterios para determinar la relación entre la dermatosis y el proceso neoplásico:<sup>5</sup>

1. La dermatosis es poco común.
2. El comienzo es simultáneo o próximo a la dermatosis y el tumor, aunque siempre precede cronológicamente a la dermatosis.
3. La evolución de ambos es paralelo. La dermatosis disminuye o desaparece con el tratamiento del tumor y empeora cuando reaparece o muestra metástasis.
4. La malignidad es uniforme; es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea.

La aparición de estas lesiones no depende del estadio evolutivo de la neoplasia, pues puede haber manifestaciones cutáneas antes, simultáneamente o después de las dependientes del tumor.<sup>6</sup>

### Mecanismos patogénicos

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la aparición de las dermatosis paraneoplásicas y el cáncer:

- 1) Producción de hormonas biológicamente activas por células tumorales.
- 2) Factores de crecimiento epidérmicos producidos por el cáncer en diferentes tipos de síndromes paraneoplásicos, que resultan en hiperproliferaciones cutáneas epidérmicas (acantosis nigricans, el signo de Leser Trélat, ictiosis adquiridas, acroqueratosis de Bazex, queratodermias palmoplantares, etcétera)

y dérmicas (acrocordones eruptivos, esclerodermias, paquidermoperiostosis, entre otras). El factor de crecimiento epidérmico se encuentra en los tejidos normales y sanos; por tanto, se sugiere que el factor de crecimiento transformador alfa (TGF- $\alpha$ ), cuya estructura es similar al factor de crecimiento epidérmico, pero antigénicamente distinto, no se encuentra en las células adultas normales, sino en las fetales y modificadas. La elevada producción de factores de crecimiento epidérmico no explica la coexistencia de algún síndrome paraneoplásico, sino que quizá hay cierta tendencia (principalmente paciente mayores de 60 años de edad) a las proliferaciones epidérmicas y la colaboración de factores adicionales, como el factor de crecimiento transformador beta, los factores insulina like (IGF1 y 2) y otros de origen viral. Si se admite que los síndromes paraneoplásicos están ligados a la secreción de factores tumorales (agentes activos), habría una relación entre la masa de éste y la cantidad de sustancias secretadas, lo que explica que cuando hay manifestaciones cutáneas el tumor ya es importante.

- 3) Mecanismos inmunológicos: *a)* mediante la liberación de antígenos tumorales, los cuales pueden inducir una respuesta autoinmunitaria, por ejemplo: vasculitis leucocitoclástica o pénfigo, incluso actuar como superantígenos; *b)* la deficiencia de respuesta inmunitaria celular puede explicar diversas dermatosis, principalmente en los cánceres avanzados; y *c)* existencia de alguna relación entre ciertos síndromes paraneoplásicos y receptores de la familia de superantígenos bacterianos expresados en la superficie de las células tumorales, a través de respuestas proliferativas de linfocitos T.
- 4) Respuesta alterada del huésped por el cáncer.<sup>7</sup>

### Acanthosis nigricans

Fue la primera dermatosis en la que se reconoció un carácter paraneoplásico. La describieron en 1890 Sigmund Pollitzer y Víctor Janovsky. La característica sobresaliente del padecimiento es la hiperpigmentación simétrica y el engrosamiento aterciopelado de la piel. Es frecuente la aparición de hiperqueratosis palmoplantar y paquidermoglifia. Se sugiere que algún factor producido por el tumor estimula el crecimiento epidérmico.<sup>8</sup>

La acantosis nigricans se clasifica en cinco tipos:

- I. Acanthosis benigna o hereditaria-familiar (aparece durante la infancia y se intensifica en la pubertad).
- II. Acanthosis asociada con obesidad.
- III. Acanthosis relacionada con endocrinopatía (resistencia a la insulina, diabetes, hiperandrogenismo, acromegalia, síndrome de Cushing; tratamiento con glucocorticoides; enfermedad de Addison, hipotiroidismo).
- IV. Acanthosis inducida por medicamentos (ácido nicotínico a dosis altas, anticonceptivos orales).
- V. Acanthosis maligna (asociada con neoplasias del estómago, pulmón, colon, recto, linfomas).<sup>9</sup>

La acanthosis nigricans durante la edad adulta, con evolución rápida, afectación cutánea extensa y de las mucosas, prurito y queratodermia palmoplantar debe hacer pensar en la forma maligna. En la mayoría de los pacientes resultan afectadas las mucosas (lesiones hipertróficas y papilomatosas de las encías y la mucosa oral).<sup>10</sup>

El aspecto histológico de la acanthosis nigricans maligna no puede diferenciarse de la forma benigna. Se distingue por papilomatosis en forma de pliegues donde se acumula la hiperqueratosis. La queratina oxidada provoca el tinte grisáceo en la piel y no así la pigmentación melánica. No existe ningún infiltrado inflamatorio dérmico de importancia.<sup>11</sup>

El tumor más frecuente asociado con acanthosis es el adenocarcinoma abdominal en 90% de los casos, entre los cuales 64 a 69% son de origen gástrico; el resto (10%) se asocia con cáncer no digestivo; linfoma de Hodgkin, micosis fungoide; cáncer de esófago, próstata y tiroides (muy raro; linfoma no Hodgkin); se consideran cuadros poco frecuentes pero de gran relevancia.<sup>12</sup> Su asociación es muy rara y son pocos los casos reportados en la bibliografía. Por regla general, los carcinomas son de alto grado de malignidad y el promedio de supervivencia, luego del diagnóstico, es menor de dos años.

El tratamiento de la acanthosis nigricans consiste en tratar el cáncer asociado, pero generalmente son estados inextirpables. El prurito se alivia con lubricantes y emolientes.<sup>13</sup> Los retinoides sistémicos y tópicos se han prescrito para la hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica.

La acanthosis nigricans es un signo frecuente en la práctica clínica; su asociación con cáncer debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes sin enfermedad benigna relacionada con diabetes y obesidad. Ante los signos que

hagan sospechar alguna neoplasia, deberá ampliarse la historia clínica, sobre todo la anamnesis, y proceder con la búsqueda activa del cáncer, teniendo en cuenta los lugares de manifestación frecuentes. El caso clínico aquí reportado es de gran relevancia por la asociación de acanthosis nigricans y linfoma no Hodgkin, además del tiempo de evolución, cuyo motivo de ingreso hospitalario se debió a otras causas y no a la dermatosis.<sup>14</sup>

## REFERENCIAS

1. Piscaya RA, De los Ríos SR, Valdivia RJ. Acanthosis nigricans maligna. *Rev Gastroenterol Peru* 2005;25:101-5.
2. Bustos GP. Pautas y procedimientos en medicina interna. Síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Revista Electrónica de Portales Médicos. dirección URL: <<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/918/1/Pautas-y-procedimientos-en-Medicina-Interna-Sindromes-paraneoplasicos.html>>.
3. Valdivieso RM, Bueno MC. Síndromes mucocutáneos paraneoplásicos. *Medicine* 2002;08(90):4873-8.
4. De Moragos VJ. Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea. En: Farreras VP, Rozman BC, editor. *Tratado de medicina interna*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1992:pp:1328-31.
5. Calvo HL, Apalinarario HR. Síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Revista Electrónica de Formación Oncológica. Dirección URL: <<http://www.biocancer.com/?q=node/31>>.
6. Cardama JE, Gatti SC, Steffani GD. Acanthosis nigricans asociado con adenocarcinoma de vejiga. *An Bras Dermatol* 1980;55(2):91-94.
7. Casbarro AR. Síndromes paraneoplásicos de interés en medicina estomatológica. *Acta Odontol Venez* 2002;40(1):70-71.
8. Galarza C, Ramos W, Ortega A. Dermatitis paraneoplásicas. *An Fac Med Lima* 2005;66(1):S32.
9. Nelson S. Adenocarcinoma gástrico y acanthosis nigricans. *Rev Soc Per Med Int* 1999;12(24).
10. Perichon MG. Acanthosis nigricans. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(4):318-9.
11. Pérez CM. Signos cutáneos de malignidad interna. [en línea]. Dirección URL: <[www.clinicalascondes.cl/area-academica/RevistaMedica/Jul2002/articulo\\_005.html](http://www.clinicalascondes.cl/area-academica/RevistaMedica/Jul2002/articulo_005.html)>.
12. Almanacid FC, Gil AL. Manifestaciones dermatológicas de los síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Dirección URL: <[udomfyc.org/descarga/sesiones/2003y4/Dermapareneo.pdf](http://udomfyc.org/descarga/sesiones/2003y4/Dermapareneo.pdf)>.
13. Ramos W, Galarza C, Ortega A. Dermatitis paraneoplásicas. [en línea]. Dirección URL: Hospital 2 de Mayo. *Dermatol Peru* 2005;15(3):206-10.
14. Rodes TJ, Masso J. *Medicina Interna*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2004;pp:3084-85.
15. Serra BE. Actualidades dermatológicas. <<http://www.actualidaddermatol.com/art1795.pdf>>: 501-509>.
16. Yubero EA, Garde UA. Boletín oncológico. Síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Dirección URL: <[http://www.boloncol.com/boletin17/Sindromes paraneoplásicos-parte-2.html](http://www.boloncol.com/boletin17/Sindromes%20paraneoplasicos-parte-2.html)>. [consulta; abril, 2008].

## Taponamiento cardiaco como complicación de tuberculosis pericárdica. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Francisco Pérez Almanza,\* Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz,\*\* Mayra S Castro Aldana,\*\*\* Saúl Hernández Silva\*\*\*

### RESUMEN

El derrame pericárdico se origina por la acumulación de líquido que excede la posibilidad de drenaje del mismo; puede tratarse de exudado seroso, sangre, pus o gas que ocupa el saco pericárdico y aumenta progresivamente la presión intrapericárdica. Cuando el derrame ocasiona taquicardia, hipotensión, pulso paradójico y elevación de la presión venosa central, se trata de un caso de taponamiento cardiaco. Este síndrome requiere el diagnóstico oportuno, ya que pone en riesgo la vida. El diagnóstico se establece con base en los hallazgos ecocardiográficos (bidimensional o en modo M): colapso diastólico de las cavidades derechas, ocasionalmente de aurícula izquierda y rara vez del ventrículo izquierdo. Puede haber falsos positivos por hipovolemia y falsos negativos por rigidez de las cavidades, debido a la hipertrofia y enfermedad valvular, especialmente insuficiencia aórtica. La pericardiocentesis es la técnica de elección para el drenaje del líquido, que se realizará de forma urgente o programada según la situación hemodinámica del paciente. Se comunica un caso clínico de taponamiento cardiaco severo provocado por pericarditis fímica.

**Palabras clave:** taponamiento cardiaco, pericarditis tuberculosa, pericardiocentesis.

### ABSTRACT

The pericardial effusion is the result of an accumulation of fluid which exceeds the possibility of drainage; could be a serous exudate, blood, pus or gas that occupies the pericardial sac gradually increasing intrapericardial pressure. When the presence of this spill causes tachycardia, hypotension, and elevated pulse paradoxical, central venous pressure, we have a cardiac tamponade. This clinical syndrome requires a timely diagnosis, as it puts lives at risk. The diagnosis is mainly based on two-dimensional echocardiography or M-mode, which displays diastolic collapse of cavities right, occasionally left atrium and left ventricle of rarely. There can be false positives and false negatives by hypovolemia by stiffness of cavities due to hypertrophy and valvular disease, especially aortic insufficiency. The pericardiocentesis is the technique of choice used for the drainage of fluid to be conducted on an urgent or scheduled, according to the patient's hemodynamic status. We report a case of severe fimic cardiac tamponade.

**Key words:** cardiac tamponade, tuberculous pericarditis, pericardiocentesis.

\* Residente de segundo año de la especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

\*\* Jefe del Servicio de Terapia intensiva.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva. Hospital Ángeles Clínica Londres.

Correspondencia: Dr. Francisco Pérez Almanza. Hospital Ángeles Clínica Londres. Servicio de Terapia intensiva. Durango 50, colonia Roma Norte, 06700, México, DF.

Correo electrónico: pacourgenacias@hotmail.com

Recibido: mayo, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Pérez AF, Villagómez OA, Castro AM, Hernández SS. Taponamiento cardiaco como complicación de tuberculosis pericárdica. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(1):81-88.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

El taponamiento cardiaco es un proceso en el que aumenta la presión en el espacio pericárdico y genera alteraciones hemodinámicas, como resultado de la compresión de las cavidades cardiacas.<sup>1,2</sup> El incremento de la presión se debe a la acumulación de líquido o gas, con menor frecuencia. El líquido puede ser un derrame seroso o exudativo, sangre mezclada con el derrame, o solo sangre.<sup>3</sup> Algunos autores añaden la reducción del gasto cardiaco, flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o la tensión arterial sistémica, porque se consideran un deterioro circulatorio.<sup>4</sup>

El taponamiento cardiaco es, en realidad, un síndrome clínico-hemodinámico con un *continuum* relacionado con su

gravidad, que puede ir desde ligero aumento de la presión intrapericárdica sin repercusión clínica reconocible, hasta un cuadro de disminución importante del gasto cardiaco y muerte.<sup>3</sup>

Su incidencia es de 2 por cada 100,000 personas. Las causas de taponamiento son diversas, por lo que el médico debe elegir el diagnóstico más probable y siempre anticipar sorpresas. Spodick señala que los factores causales más frecuentes son: hemopericardio causado por heridas con arma de fuego, arma blanca o traumatismo cerrado de tórax; neoplasias; infecciones bacterianas, virales, micóticas o fímicas; fármacos, iatrogenia, procesos después de un infarto de miocardio, enfermedades del colágeno y uremia (cuadro 1).<sup>4-6</sup>

En Estados Unidos las enfermedades malignas son la causa más común de derrame pericárdico con taponamiento cardiaco; sin embargo, en áreas endémicas, como África, la tuberculosis es la causa más frecuente.<sup>7</sup>

Cuando la acumulación del líquido es agudo, la capacidad de distensibilidad pericárdica es muy baja y con apenas de 100 mL puede originarse el taponamiento. Cuando la acumulación de líquido es lenta, como ocurre en los procesos crónicos, el pericardio se adapta y aumenta en forma progresiva su distensibilidad, ya que recibe cantidades grandes (2,000 mL) de líquido sin repercusión hemodinámica.<sup>1-4</sup> El volumen de líquido necesario para provocar el taponamiento cardiaco se relaciona directamente con el espesor del miocardio ventricular, e inversamente con el grosor del pericardio parietal.<sup>8</sup>

Las tres principales características de taponamiento cardiaco son: 1) elevación de la presión intrapericárdica, 2) limitación del llenado ventricular y 3) disminución del gasto cardiaco.<sup>7-10</sup>

El diagnóstico de taponamiento se establece con base en la afección hemodinámica y derrame pericárdico moderado o severo.<sup>11</sup>

Los pacientes con taponamiento grave deben someterse a drenaje pericárdico urgente.<sup>11-14</sup> La pericardiocentesis soluciona el taponamiento en 60 a 70% de los pacientes y aporta información para establecer diagnóstico en 30% de los casos. La pericardiocentesis no es una técnica exenta de riesgos, pues se han comunicado complicaciones importantes hasta en 10 a 25% cuando se realiza a ciegas, con mortalidad de 4% de los casos.<sup>14</sup>

El drenaje quirúrgico se practica cuando el taponamiento no se soluciona con la pericardiocentesis o recidiva posterior a ésta. El drenaje quirúrgico y la biopsia en el momento puede ser el procedimiento de elección en caso

**Cuadro 1.** Causas de taponamiento cardiaco

---

Traumatismo (2% de las lesiones penetrantes del tórax)
Hemopericardio
Neoplasia (50% de todos los casos de taponamiento)
Pulmón (> 70% de las neoplasias)
Mama
Renal
Linfoma
Leucemia
Infección bacteriana
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>
Infección viral
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Coxsackie grupo B
Influenza
Echovirus
Herpes
Infección micótica
<i>Histoplasma capsulatum</i>
Histoplasmosis
Blastomycosis
Fármacos
Hidralazina
Procainamida clorhidrato
Isoniazida
Iatrogenia
Cirugía cardiovascular: corrección de catéteres venosos centrales
Intervención coronaria: disección coronaria, perforación (<7.5% de todas las perforaciones)
Colocación de marcapasos
Pericardiocentesis
Terapia de radiación
Infarto de miocardio (antes de siete días del infarto con rotura de la pared)
Enfermedad del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Dermatomiositis
Uremia
Idiopática
Neumopericardio
Ventilación mecánica
Colocación de sonda gástrica
Hipotiroidismo

---

de sospecharse alguna enfermedad específica (tuberculosis pericárdica), ya que permite el estudio histológico.<sup>5</sup>

Se comunica un caso de taponamiento cardiaco como complicación aguda de tuberculosis pericárdica.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años de edad, que ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por choques cardio-

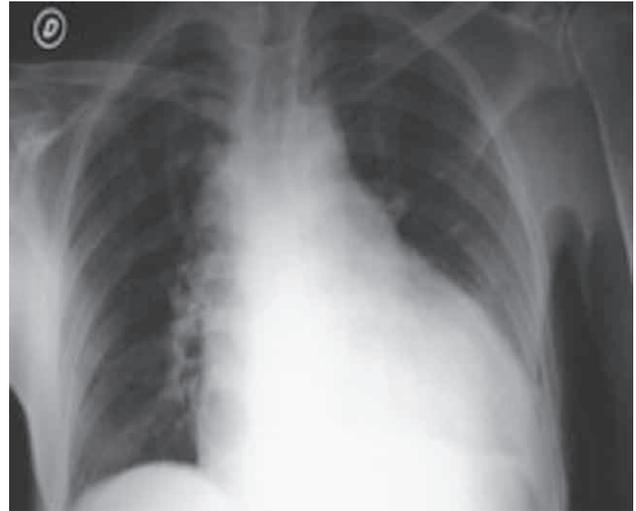
génico y séptico, con antecedente de safenectomía por insuficiencia venosa en 1992. Alérgico a la penicilina y las sulfas. La enfermedad comenzó en septiembre del 2006 con disnea progresiva, de grandes a medianos esfuerzos, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Tos con expectoración hialina, disneizante y cianozante, edema en los miembros inferiores de predominio nocturno, deterioro del estado general y pérdida de 15 kg de peso. Cuatro días antes de ingresar a la unidad de cuidados intensivos se hospitalizó para realizar un estudio de insuficiencia cardiaca. La TAC torácica mostró derrame pericárdico sin afección hemodinámica.

Cuando ingresó a la unidad de cuidados intensivos tuvo taquipnea, taquicardia, dolor torácico subesternal, hipotensión arterial, hipotermia y mal estado general. A la exploración física se observó palidez generalizada, ingurgitación yugular II y frote pericárdico. Los exámenes de laboratorio resultaron con hematócrito de 44%, leucocitosis  $11,200/\text{mm}^3$ , bandas 3%, linfocitos 12%; sodio 124, potasio 5.5 y cloro 88 mEq/L; creatinina 1.6 mg/dL; ácido láctico 5.3. Gases arteriales: pH 7.41,  $\text{pCO}_2$  25.6 mmHg;  $\text{pO}_2$  76.9 mmHg; bicarbonato 16.2 mEq/L, exceso de base -6.5; saturación de oxígeno 95% ( $\text{FIO}_2$  0.5).

La radiografía de tórax mostró cardiomegalia global (figura 1) y el electrocardiograma, aleteo auricular, frecuencia auricular de 140 latidos por minuto, microvoltaje y alteración difusa de la repolarización.

En el ecocardiograma transtorácico se observó derrame pericárdico anterior y posterior grave, con signos de taponamiento cardiaco y disfunción biventricular (figura 2). Se inició tratamiento con norepinefrina y dobutamina; fluidoterapia y antibióticos de amplio espectro (vancomicina, meropenem y metronidazol), para después realizar desescalación.

Dado que existían manifestaciones de taponamiento cardiaco, se realizó pericardiocentesis por punción subxifoidea, drenándose 800 mL de líquido hematopurulento; inmediatamente se efectuó la toracotomía esternal con drenaje de 500 mL del mismo material, el lavado de la cavidad, la obtención de muestras para cultivo bacteriológico, tinción de Gram, búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistente, estudio citológico y citológico del líquido pericárdico, y biopsia. En las primeras 24 horas se observó mejoría y se retiraron las aminas. A las 48 h se obtuvieron los datos del cultivo bacteriológico con reporte negativo. La serología para los virus de inmunodeficiencia huma-



**Figura 1.** Radiografía de tórax posteroanterior (al ingreso). Se observa cardiomegalia importante y derrame pleural izquierdo en 20%.



**Figura 2.** Ecocardiograma transtorácico. Derrame pericárdico anterior y posterior.

na y hepatitis B resultaron negativas, y para el virus de la hepatitis C positiva. Los ecocardiogramas seriados transtorácicos mostraron escaso líquido pericárdico, engrosamiento pericárdico y ausencia de vegetaciones valvulares, abscesos paravalvulares o miocárdicos. A los cuatro días del ingreso se suspendió el metronidazol y se agregó moxifloxacino al esquema previamente señalado. Se obtuvo el resultado de BARR de líquido pericárdico a los siete días de su ingreso y cultivo de secreción bronquial (negativo y sin bacilos ácido alcohol resistente); el reporte citológico de líquido pericárdico fue: detritus abundantes,

linfocitos maduros pequeños sin atipias, granulomas caseificantes, escasos neutrófilos y eritrocitos, abundantes proteínas, histiocitos espumosos y bacterias. La biopsia de pericardio mostró pericarditis crónica y aguda con fibrosis, y tejido de granulación con granulomas caseificantes. Se estableció el diagnóstico de tuberculosis y pericarditis. Con los datos previos se inició tratamiento antifímico asociado con esteroides.

El curso evolutivo fue favorable, con mejoría clínica evidente y tendencia a la reabsorción del derrame. El paciente egresó de terapia intensiva cinco días después, con vigilancia externa por el servicio de infectología, que confirmó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, por expectoración, tres meses después de su ingreso.

## DISCUSIÓN

La incidencia de tuberculosis pericárdica ha disminuido en los países industrializados en los últimos 40 años; sin embargo, África, Asia y Europa del este siguen siendo áreas endémicas para tuberculosis. La tuberculosis es responsable de 4% de los casos de pericarditis aguda y de 7% de taponamiento cardiaco.<sup>14</sup>

En el paciente de este estudio no se identificaron factores de riesgo para tuberculosis pericárdica; sus manifestaciones iniciales fueron datos de insuficiencia cardiaca y choque cardiogénico secundario a taponamiento cardiaco. Por los criterios clínicos de gravedad que manifestó, se practicó drenaje pericárdico urgente (pericardiocentesis con aguja dirigida mediante ecocardiografía). Estos procedimientos solucionan el taponamiento en 60 a 70% de los casos y aportan información para establecer el diagnóstico en 30%.<sup>5</sup> Se estableció el diagnóstico de taponamiento pericárdico por la identificación de granulomas caseificantes en la biopsia de tejido pericárdico.

Desde el punto de vista hemodinámico, el taponamiento cardiaco se origina por asociación de la presión intrapericárdica con la presión de llenado de las cavidades derechas (presión auricular derecha o diastólica de ventrículo derecho) en telediástole. Se considera en equilibrio cuando la tensión no supera en más de 2 mmHg la presión intrapericárdica. A medida que aumenta la gravedad del taponamiento, se alcanza la tensión diastólica ventricular izquierda y se produce igualdad entre la presión intrapericárdica y las presiones diastólicas del ventrículo derecho e izquierdo. La gravedad del taponamiento se valora por

la amplitud del pulso paradójico (debe ser igual o superior a 12 mmHg), el porcentaje de su reducción después de la pericardiocentesis (> 50%) y el aumento del gasto cardiaco posterior a la misma (> 10 o 20%).

## Clasificación

Por criterios hemodinámicos se consideran tres tipos de taponamiento, según su gravedad:<sup>4,5,13-16</sup>

- 1) taponamiento ligero: cuando sólo hay equilibrio de las presiones de llenado y las pericárdicas, asociado con pulso paradójico o sólo con mejoría del gasto cardiaco (> 10%).
- 2) taponamiento moderado: además de los criterios asociados con las presiones intrapericárdicas y de las cavidades derechas, hay mejoría del gasto cardiaco mayor de 10% después de la pericardiocentesis y criterios de pulso paradójico, o sólo mejoría del gasto cardiaco mayor de 20%.
- 3) taponamiento grave: criterios de igualdad de presiones, asociado con mejoría del gasto cardiaco superior de 20% y pulso paradójico.

## Cuadro clínico

El taponamiento cardiaco aparece como un tipo de choque cardiogénico.<sup>4</sup> La principal manifestación es la disnea y, en ocasiones, dolor torácico. En los datos físicos se encuentra la tríada de Beck, que consiste en ruidos cardiacos apagados, hipotensión y distensión de las venas del cuello (este último refleja el aumento de la presión venosa central, generalmente de 12 a 15 cm H<sub>2</sub>O) en casi todos los pacientes. La ausencia de la tríada no descarta el diagnóstico de taponamiento cardiaco, pues sólo se manifiesta en un tercio de los casos.

El hallazgo más frecuente durante el examen físico es la distensión venosa yugular, que además tiene como característica importante el colapso "x" sistólico prominente y ausencia del colapso "y" diastólico. El pulso paradójico es otro dato particular; se define como el descenso de 10 mmHg, o más, en la tensión arterial sistólica durante la inspiración (cuadro 2).<sup>1-9,13,17,18</sup> El pulso paradójico no es patognomónico del taponamiento, pues también puede observarse en pacientes con asma aguda-grave, miocardiopatía restrictiva, obesidad y embolismo pulmonar masivo.

Cuando el taponamiento cardiaco es grave, la tensión arterial y el gasto cardiaco descienden, y provoca taqui-

**Cuadro 2.** Datos físicos en el taponamiento cardiaco

---

Presión venosa sistémica alta
Pulso paradójico
Frecuencia respiratoria >20/min
Frecuencia cardiaca $\geq$ 100/min
Presión sistólica <100 mmHg
Ruidos cardiacos disminuidos
Frote pericárdico
Plétora yugular

---

cardia y taquipnea. En esta circunstancia puede ser difícil apreciar el pulso paradójico debido a la hipotensión, pero la presión venosa yugular suele estar marcadamente elevada.<sup>18</sup> Los tonos cardiacos pueden estar apagados y el paciente mostrar, además, signos de bajo gasto cardiaco y oliguria.

### Diagnóstico

En algunas ocasiones es difícil establecer el diagnóstico de derrame pericárdico, ya que puede aparecer con diversos síntomas inespecíficos, como disnea, dolor torácico o insuficiencia cardiaca, presentes en otros padecimientos. De ahí la importancia del contexto clínico y las pruebas complementarias, especialmente la ecocardiografía, para identificar oportunamente el cuadro.<sup>17</sup> En los estudios de gabinete e imagen del caso aquí presentado, la radiografía de tórax mostró agrandamiento de la silueta cardiaca. Dicho signo suele aparecer cuando se acumula más de 250 mL de líquido en el saco pericárdico; por tanto, la radiografía de tórax normal o poco anormal no excluye el derrame.<sup>18-22</sup> En algunos casos la silueta cardiaca adopta una forma globular, como en botella, borra el contorno a lo largo del borde cardiaco izquierdo y oculta los vasos hiliares. El derrame pleural es una frecuente manifestación congestiva provocada por elevación de la tensión venosa central.<sup>4,13,14</sup>

La TAC y resonancia magnética torácicas muestran el derrame pericárdico con gran precisión, pero no dan pruebas definitivas del taponamiento cardiaco.<sup>13</sup> La reducción del tamaño de las cavidades cardiacas a veces es obvia; sin embargo, si no se compara con los estudios anteriores, la información no es concluyente. Estas pruebas ayudan a determinar otros padecimientos y realizar el diagnóstico diferencial (cuadro 3).

El electrocardiograma no proporciona datos específicos del taponamiento cardiaco. Es común encontrar taquicardia

**Cuadro 3.** Diagnóstico diferencial

---

Obstrucción de la vena cava superior
Infarto del ventrículo derecho
Obstrucción aguda de la válvula tricúspide por tromboembolia, quiste hidatídico o tumor
Core pulmonar agudo
Pericarditis constrictiva
Miocardopatía restrictiva

---

sinusal, bajo voltaje y anomalías inespecíficas de la repolarización ventricular (elevación cóncava del segmento ST).<sup>13</sup> Otro hallazgo asociado con el derrame pericárdico severo es la alternancia eléctrica (cambios de la morfología y el voltaje del complejo QRS a latidos alternos), que puede ser de 2:1 o 3:1.<sup>3,4,13,14</sup>

El ecocardiograma Doppler (la ecocardiografía bidimensional y en modo M) es la técnica de elección para el diagnóstico, cuantificación y seguimiento del taponamiento cardiaco.<sup>4</sup> Su sensibilidad es de 90 y la especificidad de 97%, con falsos negativos de 5 a 10%.<sup>14,15</sup> El diagnóstico se establece con el hallazgo de algún espacio libre de ecos entre el epicardio y pericardio parietal. Dado que en circunstancias normales existe una pequeña cantidad de líquido en el espacio pericárdico, el hallazgo de una pequeña separación entre ambas estructuras durante la sístole no debe considerarse patológico.

Existen diversos signos ecocardiográficos que se relacionan con el taponamiento cardiaco (cuadro 4). Éstos resultan en su principal alteración hemodinámica: la elevación de la presión intrapericárdica, la cual impide el llenado normal de las cavidades cardiacas al superar la presión intracavitaria. No obstante, el taponamiento es un *continuum* con diferentes alteraciones hemodinámicas, ecocardiográficas y clínicas que no siempre se producen simultáneamente.<sup>14-18</sup>

Los datos aportados por el ecocardiograma Doppler deben valorarse en el contexto general del paciente y no ser la base en la toma de decisiones terapéuticas.

**Cuadro 4.** Signos ecocardiográficos de taponamiento cardiaco

---

Colapso de las cavidades cardiacas derechas e izquierdas
Colapso de aurícula y ventrículo derecho
Colapso de las cavidades izquierdas
Dilatación de la vena cava inferior con ausencia de variaciones respiratorias

---

El signo ecocardiográfico más característico del taponamiento es el colapso de las cavidades cardiacas, el cual se detecta mediante ecocardiografía bidimensional o en modo M. El colapso de la aurícula derecha ocurre cuando la presión intrapericárdica supera la presión en el interior de la misma. El colapso consiste en un movimiento de inversión de la pared libre de la aurícula, que se produce en telediástole y se extiende durante parte de la sístole. El colapso del ventrículo derecho es un movimiento de inversión de su pared libre durante la diástole, que se produce cuando la presión intrapericárdica supera la presión en el interior del ventrículo derecho, momento que coincide con la diástole ventricular.

El colapso de la aurícula derecha tiene mayor sensibilidad que el del ventrículo derecho en el diagnóstico de taponamiento, pero su especificidad es menor. La especificidad es mayor cuanto más tiempo se prolonga a lo largo de la sístole. Se han descrito colapsos de las cavidades izquierdas, aunque ocurren con mucho menor frecuencia que los de las cavidades derechas. También puede observarse el colapso simultáneo de dos o más cavidades. El colapso simultáneo de la aurícula y el ventrículo derechos es mucho más específico del taponamiento que el colapso aislado de una sola cavidad.<sup>4,10,13-15</sup>

### Tratamiento

La medida básica consiste en extracción del líquido mediante pericardiocentesis con aguja, pericardiotomía con catéter de balón o drenaje quirúrgico (ventana pericárdica), para eliminar la restricción diastólica cardiaca. Los dos primeros procedimientos requieren ser guiados por ecocardiografía u otro tipo de estudio de imagen, ya sea fluoroscopia o TAC.<sup>23,24</sup> La pericardiocentesis a ciegas se prefiere en casos de colapso circulatorio súbito, ya que puede asociarse con perforación de la pared ventricular o de las arterias coronarias, embolismos aéreos, neumotórax, arritmias y punción del peritoneo o las vísceras en la cavidad abdominal.<sup>25</sup>

El abordaje de la pericardiocentesis es subxifoideo, con aguja de 18 mm, para evitar las lesiones coronarias. Con previa asepsia (alcohol yodado y anestesia local; en los casos urgentes se omite la anestesia) se efectúa la punción 5 cm por debajo de la punta del apéndice xifoides y 1 cm a la izquierda de la línea media; con la aguja en ángulo de 45° y dirigida hacia el hombro izquierdo se ejerce succión continua mientras se introduce la aguja, deteniéndose cuando se perciba una sensación de vencimiento de resistencia (indica

la entrada al espacio pericárdico) hasta que se obtenga líquido, o cuando se perciban pulsaciones cardiacas transmitidas a la aguja (significa que se ha tocado el miocardio), por lo que deberá retirarse un poco. El líquido pericárdico debe aspirarse con lentitud durante 10 a 30 minutos, no más de 1 L de contenido, con la finalidad de evitar la dilatación aguda del ventrículo derecho. La muestra deberá enviarse a estudio clínico y citológico según sea el caso. La aguja deberá sustituirse por un catéter de “cola de cochino”.

Se aconseja, como premedicación a este procedimiento, la administración intravenosa o intramuscular de atropina (0.8 a 1.0 mg) para prevenir reacciones vasovagales.

El tratamiento quirúrgico de taponamiento cardiaco puede llevarse a cabo por tres métodos: 1) pericardiotomía por esternotomía vertical o transversa: especialmente útil en pacientes con posible constricción (inducida por radiación o tuberculosis); 2) pericardiectomía parietal mediante toracotomía intercostal izquierda: se realiza con anestesia general y posibilita la resección de gran parte del pericardio parietal anterolateral (permite una mejoría más definitiva). La resección se efectúa hasta el área donde se localiza el nervio frénico izquierdo. Es útil en pacientes con pericarditis purulenta; y 3) pericardiostomía subxifoidea: se realiza con anestesia local, con resección del apéndice xifoides y una incisión pequeña en el pericardio para drenar el líquido (mejor conocido como procedimiento de ventana). Con este abordaje puede realizarse una exploración reducida del espacio pericárdico, liberar adherencias pericárdicas, obtener biopsias del pericardio (puede ser el procedimiento de elección cuando se sospecha algún padecimiento específico, como tuberculosis) o dejar una sonda de drenaje en caso de taponamiento no constrictivo y reversible (pericarditis por diálisis o idiopática).<sup>19-25</sup> La biopsia pericárdica ayuda a establecer el diagnóstico en 35% de los casos.<sup>7</sup>

El tratamiento farmacológico consiste en aporte de volumen (coloides y cristaloides), inotrópicos y vasopresores.<sup>5</sup> La prescripción de vasodilatadores aún se discute por la idea de no elevar las resistencias sistémicas y dificultar, aún más, la función de bomba del corazón; sin embargo, el apoyo de vasopresores es importante cuando hay choque cardiogénico.<sup>24</sup>

### Pericarditis fímica

La forma de adquisición más frecuente de tuberculosis es por inhalación de unidades bacilares. Éstas tienden a

infectar los lóbulos pulmonares inferiores, porque son las regiones mejor ventiladas de dicho órgano. En el momento inicial de la infección, los bacilos tuberculosos se transportan por los vasos hacia los ganglios linfáticos regionales. A partir de estos ganglios, las bacterias se diseminan hacia otros y pasan a la sangre, donde se transportan hacia los sitios distantes, lo que resulta en focos diseminados de infección por todo el cuerpo. En cuatro a ocho semanas se desarrolla la respuesta inmunitaria mediada por células, que contribuye con la curación del foco primario inicial, lo mismo que de los focos a distancia.<sup>26</sup>

Los bacilos tuberculosos tienden a persistir y multiplicarse en los sitios de mayor tensión tisular de oxígeno. La tuberculosis extrapulmonar afecta con mayor frecuencia los riñones, el hígado, las glándulas suprarrenales, los cuerpos vertebrales y extremos proximales de los huesos largos. En ocasiones la infección se extiende hasta el saco pericárdico (ya sea por reactivación de la infección latente en un ganglio linfático mediastínico) o los cuerpos vertebrales, o desde una pleuritis tuberculosa. Inicialmente se trata de una alteración serofibrinosa, derrame serohemático de instalación progresiva o de formas en las que el pericardio se transforma en una capa infiltrada con caseosis. Si el derrame se reabsorbe puede persistir el engrosamiento pericárdico con frecuentes granulomas que evolucionan a fibrosis colágena. El líquido pericárdico tiene gran cantidad de células linfomonocitarias y altas concentraciones de proteínas. La ciudad de Tijuana, Baja California (México), muestra incidencia elevada de la enfermedad. En África, la incidencia de pericarditis tuberculosa es de 70 a 80%, proporción que aumenta de 90 a 100% en los pacientes inmunocomprometidos.<sup>27</sup> Puede aparecer a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años, y es tres a cuatro veces más frecuente en los hombres. Se manifiesta de manera insidiosa o como enfermedad aguda. Debe sospecharse en todo paciente con antecedente de tuberculosis e incluso en aquéllos con formas activas de la enfermedad, aún en tratamiento, que manifiestan un derrame pericárdico.

En la actualidad la mayoría de los casos de pericarditis tuberculosa se observa en pacientes con SIDA.<sup>28</sup> Los hallazgos clínicos del caso aquí presentado son similares a los reportados en la bibliografía. Las manifestaciones fundamentales de la pericarditis tuberculosa son: tos, disnea y dolor torácico. Los signos más frecuentes incluyen fiebre, taquicardia, pulso paradójico, edema en los miembros in-

feriores y hepatomegalia. El estudio electrocardiográfico muestra las alteraciones características en 80.9% de los pacientes. Desde el punto de vista radiológico se observa cardiomegalia.

El ecocardiograma es el examen de elección para identificar y cuantificar el derrame pericárdico. La sospecha de tuberculosis se establece cuando se identifica el bacilo de Koch en el tejido o líquido pericárdico; sin embargo, los estudios de tinción para identificarlos suelen resultar negativos, y los cultivos son positivos sólo en la mitad de los casos. El hallazgo de actividad de adenosina-deaminasa elevada ( $> 45$  U/mL) en el líquido pleural o pericárdico es sugerente de la infección, pero no es patognomónico.<sup>29</sup>

La pericardiocentesis y la biopsia pericárdica proporcionan datos definitivos para identificar la pericarditis tuberculosa. El rendimiento diagnóstico global de ambas técnicas es de 35%. La pericarditis tuberculosa se trata con los mismos fármacos que se administran para la tuberculosis pulmonar. El tratamiento antituberculoso debe administrarse sólo cuando se tiene la certeza del diagnóstico. El concepto que preside cualquier protocolo de tratamiento lo da la noción de prevalencia de diferentes causas, según el contexto geográfico y epidemiológico. En 50% de los pacientes iniciará el tratamiento sólo con base en el diagnóstico de alta probabilidad, o fuertemente sugerente, lo más temprano posible.

En la mayoría de los casos existe derrame pericárdico y en 60% taponamiento. Una secuela frecuente es la evolución a pericarditis constrictiva, que ocurre cuando el pericardio fibrótico, engrosado y adherido restringe el llenado diastólico cardiaco. En 50% de los pacientes se requiere pericardiectomía. La pericarditis tuberculosa tiene curso agudo, subagudo o crónico con síntomas persistentes, pero no se manifiesta con algún cuadro de pericarditis recidivante. La mortalidad de pericarditis tuberculosa es alta, entre 20 y 40%, y en casi 16% ocurre en la fase aguda, como resultado del taponamiento cardiaco.

El diagnóstico de pericarditis tuberculosa debe sospecharse en los pacientes con grandes derrames pericárdicos, con o sin datos de taponamiento cardiaco. El diagnóstico oportuno y tratamiento farmacológico con antifímicos mejoran el pronóstico de vida.

En México, el estudio más reciente de pericarditis tuberculosa complicada con taponamiento cardiaco corrió a cargo del IMSS en la ciudad de Tijuana, donde los resul-

tados mostraron derrame pericárdico en todos los casos; taponamiento cardiaco en 42.8%; requirieron pericardiocentesis 16 pacientes, 43.7% por indicación diagnóstica y 56.2% por terapéutica. Evolucionaron a pericarditis constrictiva dos pacientes, los cuales fueron sometidos a pericardiectomía parcial. Todos recibieron triple esquema antifímico. La incidencia de pericarditis tuberculosa tuvo morbilidad muy baja y nula mortalidad.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

El origen del taponamiento cardiaco ha cambiado en los últimos años; en orden de frecuencia es más común el hemopericardio por traumatismo o intervención quirúrgica cardiaca, o incluso por procesos infecciosos (tuberculosis pericárdica). Aún existe un porcentaje considerable de pacientes en los que no se ha establecido el diagnóstico. El taponamiento cardiaco pone en peligro la vida. Es importante realizar el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, ya que son determinantes en la mortalidad. La pericardiocentesis es el método de elección en pacientes con taponamiento cardiaco grave, es sencillo y rápido de realizar, y son mínimas las complicaciones al evacuarlo; además, los medios y vigilancia actual permiten realizar la técnica en óptimas condiciones.

## REFERENCIAS

- Spodick D. Pericardial diseases. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders WB, 2001;pp:1823-76.
- Shabetai R. Diseases of the pericardium. In: Schlant RC, Alexander RW, editors. *Hurst's the heart: arteries and veins*. 6<sup>th</sup> ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1994;pp:1647-74.
- Ariyaratnam V, David H, Spodick D. Cardiac tamponade revisited. A postmortem look at a cautionary case. *Tex Heart Inst J* 2007;34:347-51.
- Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684-90.
- Gladych E, Goland S, Attali M, Somin M, Malnick SD. Cardiac tamponade as a manifestation of tuberculosis. *South Med J* 2001;94(5):525-8.
- Spodick DH. Threshold of pericardial constraint: the pericardial reserve volume and auxiliary pericardial functions. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:296-7.
- Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.
- Braunwald E. *Heart disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders WB, 2001;pp:215-40.
- Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006;113:1622-32.
- Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J* 1995;73:351-4.
- Zeller JL, Lynn C, Glass RM. Pericardial effusion. *JAMA* 2007;297:1844.
- Moores DW, Dziuban SW. Pericardial drainage procedures. *Chest Clin* 1995;5:359-73.
- Sagrístá J, Almenar L, Ferrer J, Bardají A, y cols. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de cardiología en patología pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:394-412.
- Maisch B, Seferovi SM, Arsen D, Ristic AD, Rienmuller R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
- Sagrístá SJ. Diagnóstico y guía terapéutica del paciente con taponamiento cardiaco o construcción pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(2):195-205.
- Collings D. Aetiology and management of acute cardiac tamponade. *Crit Care Resusc* 2004;6:54-58.
- Asher CR, Klein AL. Diastolic heart failure: restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis, and cardiac tamponade: clinical and echocardiographic evaluation. *Cardiol Rev* 2002;10:218-29.
- Khasnis A, Lokhandwala Y. Clinical signs in medicine: pulsus paradoxus. *J Postgrad Med* 2002;48:46-49.
- Tsang TS, Oh JK, Seward JB. Diagnosis and management of cardiac tamponade in the era of echocardiography. *Clin Cardiol* 1999;22:446-52.
- Bastian A, Meissner A, Lins M. Pericardiocentesis: differential aspects of a common procedure. *Intensive Care Med* 2000;26:572-6.
- Ameli S, Shah PK. Cardiac tamponade. Pathophysiology, diagnosis, and *Cardiol Clin* 1991;9:665-74.
- Brian D, Holt MD. Pericardial disease and pericardial tamponade. *Crit Care Med* 2007;35:355-64.
- John C, Symme M, Neil B MD. Early recognition of cardiac tamponade. *CMAJ* 1977;116:863-4.
- Seferovic PM, Ristic A, Imazio M. Management strategies in pericardial emergencies. *Herz* 2006;31(9):891-900.
- Sagrístá S, Gaieta P, Soler J. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med* 1999;341:2054-9.
- Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;50(3):218-36.
- Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112(23):3608-16.
- Fowler NO. Tuberculous pericarditis. *JAMA* 1991;266(1):99-103.
- Drona F, Suzacq C. Pericardial tuberculosis complicated with heart tamponade as presentation form of acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Clin Esp* 1997;197(7):502-6.
- Aguilar JA, Summerson C, González ME, González GG, López CJA, Jiménez GR, Granda MC Pericarditis tuberculosa. Experiencia de 10 años. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(3):209-16.

**Instrucciones para salvar al mundo****Autor:** Rosa Montero.**País de la editorial:** España.**Editorial:** Alfaguara.**Año de edición:** 2008.

Rosa Montero, periodista que escribe hace mucho tiempo en el periódico español *El País*, se encuentra en su plenitud productiva. Como periodista ha escrito sobre diversos temas y logrado múltiples reconocimientos en esta actividad. Al mismo tiempo es una escritora prolífica y exitosa. Su primera novela *Crónica del desamor* fue muy reconocida; es autora de cuentos y novelas, las dos anteriores a ésta, que es la más reciente, recibieron diferentes premios: *La loca de la casa* (2003), el premio Grinzane Cavour de literatura extranjera, e *Historia del rey transparente* (2005), el premio Qué Leer al mejor libro en español.

*Instrucciones para salvar al mundo* es una novela primorosa escrita cuidadosamente. El uso del lenguaje es exacto y logra entretener los personajes de manera espléndida, brindando un magnífico aguafuerte de ciertos aspectos del mundo actual. El tema central parece ser la depresión, el desencanto y la desilusión. Es una novela con diferentes personajes, entre los que destacan un taxista que no puede sobreponerse a la muerte de su mujer, una prostituta agobiada por las circunstancias, una mesera víctima de la violencia doméstica, un médico internista asolado por la desilusión profesional y personal, y una científica inteligente que sufrió el mayor de los desprestigios moral y profesional.

La trama se desarrolla entre la sala de urgencias de un hospital, una taberna a la salida de un prostíbulo y la casa del taxista.

El caso del internista resulta muy interesante: éste inicia su larga carrera de desilusiones cuando al terminar su especialización ingresa a trabajar en un servicio de urgencias con la esperanza y promesa de pasar al piso de Medicina Interna (en España le llaman planta). Al cabo de los años esto no sucede, su trabajo se vuelve absolutamente

rutinario y su vida personal lo agobia, al grado que su única ilusión son las aventuras de todo tipo a través de la internet. Llega un momento en que todos los personajes confluyen y finalmente logran mejorar su vida, menos el médico, quien no consigue sobreponerse a las frustraciones.

Novela espléndida con particular interés para nosotros.

**El niño con el pijama de rayas****Autor:** John Boyne.**País de la editorial:** España.**Editorial:** Salamandra.**Año de edición:** 2008 (19ª edición).

Es una novela con gran éxito de crítica y de ventas. Al escribir esta nota se está vendiendo la vigésimo tercera edición.

Su éxito se ha extendido hasta crear una obra cinematográfica, que también tiene o ha tenido muy buena aceptación tanto de la crítica como en la taquilla. Es muy difícil escribir o comentar a contracorriente de una obra con tan grandes éxitos. Llama la atención que a estas alturas una obra sobre el holocausto se vuelva un *Best seller*; los mismos que la comentan y han leído no establecen comparaciones o diferencias con obras de Primo Levi o Jorge Semprún (algunos de los escritores clásicos sobre el holocausto), tampoco lo hacen con la obra de Imre Kertész, recientemente reconocido con el Premio Nobel, quien escribió, por cierto, el guión para una película extraordinaria sobre el mismo tema, pero que no tuvo éxito ni se exhibió comercialmente en nuestro país.

*El niño con el pijama de rayas* me parece una obra muy simplista, sin rigor y que en el fondo no hace justicia a las víctimas. Repito que comentar esto de una novela tan exitosa resulta muy difícil, pero por qué lo hago:

Primero, en la novela (entre los personajes alemanes) los únicos nazis convencidos parecen ser el padre de Bruno y su ayudante. El padre termina siendo enviado a dirigir el campo de concentración de Aushwitz; la madre de Bruno, su abuela y otros personajes parecen sólo arrastrados por ellos. Diversas investigaciones sociales comprueban que la mayoría de la población alemana comulgaba con

La versión completa de este artículo también está disponible en:  
[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

la filosofía nazi; parece que por eso tuvo tanto éxito en su momento y no fue hasta la posguerra que sucedió un cambio al respecto. El nombramiento del padre de Bruno, como jefe carcelero del campo, sucede ya bien avanzada la guerra y en la novela acontece en una cena privada en casa del oficial a la que acude Hitler. En ese momento Hitler permanecía en su Bunker y no salía sino con guardias muy intensas. El autor describe de manera más o menos precisa la casa del carcelero en el campo de concentración y resulta una vivienda más bien modesta; existen constancias, inclusive fotográficas, de las viviendas de los carceleros, en las que se demuestra estaban hechas a todo lujo y perfectamente aisladas, y hasta lejanas de los campos de reclusión.

La trama central de la novela sucede cuando Bruno, el hijo del carcelero, sale a pasear al borde de la alambrada y conoce a Schmucl, un niño prisionero que se había alejado de los sitios de reclusión y permanecía solitario y meditabundo al borde de la cerca, con el que entabla una amistad. Sé que es chocante criticar con la búsqueda

de precisiones o imprecisiones en la trama, pero llaman la atención tantas de estas últimas. Cómo podía alejarse y con tanta frecuencia un prisionero, dejar las habitaciones y llegar hasta la cerca. El clímax de la trama sucede cuando Bruno pasa por debajo de la cerca y acompaña a su amigo Schmucl a la prisión: si se podía pasar por debajo de la cerca, cómo es que los prisioneros no habían huido utilizando esas fallas de la prisión. El autor señala que los dos personajes centrales resulten extraordinarios. Bruno no entiende qué pasa y por qué es diferente a su amigo, muere sin darse cuenta y por supuesto sin explicarse por qué; Schmucl, aunque sí sabe qué está pasando, no tiene explicaciones y por tanto no se lo puede explicar.

El libro está mal escrito, o cuando menos la traducción mal lograda; ¡hasta el nombre del campo de concentración es incorrecto! Los misterios del éxito comercial en la literatura son diversos y profundos. El éxito de *El niño con el pijama de rayas* es para mí un misterio.

**Manuel Ramiro H.**