

Sobre la epidemia 2009 de influenza en México

Desde que se tiene registros, no habían pasado tantos años sin que ocurriera una pandemia de influenza, de tal manera que se estaba esperando (o aún se está esperando si es que ésta no es), y la Organización Mundial de la Salud lo había advertido. Los países—incluyendo a México—se prepararon desde hace varios años para contender con la próxima pandemia, que se aseguraba que iba a ocurrir aunque no se sabía cuando. Las previsiones se hicieron bajo el supuesto de que el virus que la causaría sería el de la influenza aviaria, sobre todo cuando empezaron a aparecer casos humanos en varios países. Con base en estos supuestos las previsiones estimaron una tasa de ataque de 30 a 50% de la población y una mortalidad de 50%; los planes de contingencia consideraban estas cifras y la compra de medicamentos y equipo para una reserva estratégica se hizo con base en estas estimaciones. Si, en efecto, estamos ya viviendo la pandemia, como hay algunos indicios, ésta ha resultado bastante menos agresiva que lo que se preveía cuando se generaron los planes de contingencia.

Los primeros indicios se interpretaron como que había una prolongación del brote estacional anual. La influenza estacional afecta a una proporción de la población en los meses de invierno, e incluso origina muertes. La vacunación, recomendada anualmente en los meses de septiembre y octubre, tiene por objeto evitar adquirir esta enfermedad en noviembre, diciembre o enero, y reducir la mortalidad. Puesto que los extremos de la vida han sido históricamente los más susceptibles a complicaciones, la vacuna se ha recomendado para los niños y los ancianos. El hecho inusitado fue que aún en abril de 2009, en plena primavera y en temporada de calor, estaban ocurriendo casos de influenza, que estaba afectando a individuos jó-

venes y sanos, y que algunos murieron a pesar de que no eran personas debilitadas o con enfermedades asociadas. Aproximadamente al mismo tiempo ocurrió un brote de infección respiratoria aguda en Perote, Veracruz, con una alta tasa de ataque pero que no causó muertes y se autolimitó, y la muerte en una mujer de Oaxaca en la que se sospechó SARS. En ambos casos se probó posteriormente la presencia del virus de influenza AH1N1 involucrado en la epidemia.

El envío de muestras tomadas de pacientes, algunos de ellos fallecidos, a los laboratorios especializados en Canadá y en Atlanta permitió identificar que se trataba de un nuevo virus con lo que se daban las condiciones para una alerta pandémica.

La respuesta de México fue inédita: se decidieron medidas de aislamiento social nunca antes utilizadas en nuestro país, además de una amplísima difusión de las medidas de prevención. El Secretario de Salud en persona mantuvo una información transparente y continua que, si bien se enfrentó al pánico y la paranoia, y hasta a la mala voluntad de algunos comunicadores, ha logrado generar confianza en la mayor parte de la población.

Al principio se monitorearon los casos de neumonía grave para identificar entre ellos los de influenza, y esto dio la impresión de que se trataba de un virus agresivo. Sin embargo, al abrirse a la identificación de casos ambulatorios se ha podido ver que no lo es tanto y que la mortalidad es similar a la que ocurre cada año con la influenza estacional.

La epidemia se ha extendido en el mundo al grado que ya sea ha declarado la fase V de pandemia y no es difícil que se transite hacia la fase VI. Esto no califica a la epidemia en México sino que señala el avance de la pandemia.

Los muertos han disminuido en cuanto se identificaron más tempranamente los casos y se actuó con anticipación. La participación de la sociedad ha sido inusitada, aunque ya en el temblor de 1985 se había dado una muestra de

esta capacidad. Las familias, en su mayoría, se recluyeron en sus domicilios y adoptaron muchas de las conductas recomendadas. Los sectores se supeditaron disciplinadamente a las disposiciones sanitarias a pesar de la afectación económica que les implicó. La sociedad mexicana maduró con esta experiencia.

Es muy probable que salgamos fortalecidos de esta epidemia. Si las personas mejoran sus hábitos de lavarse las manos, si dejan de escupir en el suelo, si cuando están enfermos adoptan medidas para evitar contagiar a otros, si

se mejora la higiene de los vehículos de transporte público y de las escuelas, si los restaurantes perfeccionan sus rutinas higiénicas puede ocurrir algo similar a lo que pasó con el brote de cólera cuando disminuyeron las diarreas en nuestro país.

No sabemos si ésta es la pandemia que esperamos o viene otra más agresiva, pero seguramente la podremos enfrentar mejor armados y organizados.

Alberto Lifshitz

La pandemia de influenza humana A H1-N1: lo bueno, lo malo y lo feo

ANTECEDENTES

Los brotes epidémicos por influenza han existido desde tiempos remotos; actualmente se estima que la influenza puede ser la causa de entre 50,000 y 500,000 muertes cada año,¹⁻³ por lo que se considera un problema de salud prioritario. De las tres más recientes pandemias (1918-1919, 1957-1958 y 1968-1969) del siglo pasado, se considera que la de 1918 fue la más letal, pues cobró la vida de entre 40 y 50 millones de personas; dado lo cíclico de las pandemias de influenza, hace algunos años que la OMS espera una que podría ser de mayores consecuencias, quizá catastróficas debido a la mayor densidad de población, aunado a la mayor facilidad de movilización de la gente por el mundo (en 12-24 h de viaje en avión puede moverse un contacto en dos o tres continentes), razón por la cual se ha exhortado a que los sistemas de salud del mundo lleven a cabo planes para afrontar una eventual pandemia, que ha sido esperada sobre todo ante las alertas de salud que ha enfrentado el mundo ante los recientes brotes de SARS y gripe Aviar que, además, se relacionaron con una alta tasa de letalidad.⁴⁻⁶

LO MALO

En el mes de abril comenzaron a aparecer una serie de casos de procesos infecciosos respiratorios agudos graves, que de acuerdo con los médicos que los atendían superaba las cifras esperadas para la temporada, ya que nos encontrábamos en primavera y, por tanto, inicialmente se pensó que podría tratarse de un brote de influenza postestacional; sin embargo, preocupaba en el ámbito

médico que los enfermos se manifestaban en formas más graves que lo usual con manifestaciones tempranas de insuficiencia respiratoria aguda, como consecuencia de neumonía aguda grave, catalogadas inicialmente como neumonías “atípicas”, casos que además no respondían al tratamiento antimicrobiano recomendado de acuerdo con las guías existentes para neumonía aguda grave adquirida en la comunidad.

Los casos evolucionaban de manera acelerada hacia síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) grave, con pobre respuesta a medidas de ventilación mecánica avanzada y, posteriormente, en ocasiones de manera simultánea, con disfunción orgánica múltiple; sobre todo disfunción renal, cardiovascular y hepática.

Con las medidas de tratamiento enfocado a la erradicación de los posibles gérmenes pulmonares y de apoyo orgánico (ventilación mecánica, hemodiálisis, inotrópicos y vasopresores) la evolución era desfavorable y terminaban en un porcentaje grande, para ese momento, en muerte. Además, de manera sorprendente contra lo esperado, el grupo más vulnerable era gente joven, entre 16 y 40 años de edad. Inicialmente se pensó que la razón era que no se encontraban vacunados los sujetos en este grupo de edad, aunque se observó más tarde que algunos de ellos, además de no tener factores de riesgo, se encontraban vacunados contra la influenza. Por lo que se comenzó a sospechar que se trataba de un germen poco habitual, hasta que se recibió la notificación de un estudio realizado a un enfermo en Canadá y que había estado en México, que se trataba de un virus nuevo; el cual en su material genético contaba con recombinación perteneciente a virus de influenza humana, aviar y porcina, un virus hasta antes no conocido (no obstante que existían ya algunos reportes de influenza porcina en humanos).^{7,8}

También de inicio se observaron algunas deficiencias del sistema de salud que a medida que pasó el tiempo fueron subsanándose.

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

LO FEO

Una situación lamentable fue la estigmatización de que fueron objeto algunos ciudadanos en el territorio nacional y en el extranjero sólo por considerar que podrían estar infectados, aun sin ninguna manifestación clínica.

LO BUENO

A grandes males grandes remedios. Con buena asesoría por expertos en la materia, las autoridades sanitarias de México tomaron con mucha seriedad el asunto y de manera decidida se realizaron acciones para contener el brote epidémico que comenzaba a traspasar las fronteras. Mientras para algunos fueron muy estrictas, la verdad es que ante una situación como la que se estaba viviendo y ante un virus que era nuevo para los humanos se podía esperar un desastre mundial de salud, por lo que con un alto sentido de responsabilidad se afrontaron las consecuencias y se comunicó a la sociedad nacional e internacional lo que estaba sucediendo. Se dieron de manera inédita facultades al Secretario de Salud, que comenzó a poner en práctica medidas para contener el brote epidémico en nuestro país y, a la vez, detener el paso, al parecer inminente, de la fase 5 a la fase 6 de la pandemia.

Las medidas tomadas, aunque fueron de poco agrado, se cumplieron y, como en otras situaciones de crisis, se vio la cooperación de la gente en cuanto a educación en higiene para disminuir la propagación de la enfermedad. Los sistemas de salud poco a poco fueron tomando mejor ritmo y la mortalidad que parecía elevada en un principio

comenzó a comportarse de una manera más benigna, tal vez favorecida por las medidas tomadas, incluyendo la detección y tratamiento más temprano.⁵

Considero que la experiencia ayudará a nuestro país a afrontar un brote epidémico o pandémico (de los cuales no estamos exentos) de una manera más preparada y experimentada de nuestro personal de salud y de nuestra población, ya que durante la contención de ésta seguiremos aprendiendo y tratando de solventar nuestras debilidades.

Asiselo J. Villagómez Ortiz

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Influenza fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/aæ>.
2. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, et al: Mortality due to influenza in the United States—An annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol* 2006; 163:181–187.
3. Marcos MA, Esperatti M, Torre A. Viral pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009;22:143–147.
4. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374–1385.
5. World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1515–1521.
6. Fauci AS. Pandemic influenza threat and preparedness. *Emerg Infect Dis* 2006;12:73–77.
7. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of Swine Influenza in Humans: A Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2007 April 15;44:1084–1088.
8. Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, Uyeki TM, Balish A, Shu B, Lindstrom S, Achenbach J, Smith C, Davis JP. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14, No. 9, www.cdc.gov/eid.

Influenza A/H1N1. Cruzando la barrera de las especies

La globalización permite el transporte rápido, prácticamente a cualquier parte del mundo; sin embargo, también abre la posibilidad que individuos con enfermedades infecto-contagiosas las trasladen a otra región del planeta.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud para que pueda aparecer una pandemia de origen viral, se requieren las siguientes condiciones:

- a) La aparición de un virus nuevo, que no haya circulado previamente y por lo tanto, no exista población inmune a él.
- b) Que este virus sea capaz de producir casos graves de enfermedad.
- c) Que el virus tenga la capacidad de transmitirse de persona a persona de forma eficaz.

El virus de la influenza A/H1N1 cumple los requisitos para convertirse en otra pandemia que azote a la humanidad, ahora en este nuevo siglo.

Se ha documentado que este nuevo virus contiene material genético de virus gripal porcino, aviar y humano. A fin de ser más claro en mi explicación me permito hacer un análisis abreviado de cada infección.

La gripe porcina es una infección respiratoria aguda muy contagiosa en los cerdos. Es causada por el virus de la influenza tipo A, subtipos H1N1, H1N2, H3N1 y H3N2. Además, los puercos pueden verse afectados por virus de la gripe aviar y por virus estacionales que infectan al hombre. En todos los casos la transmisión es por aerosoles y contacto directo.

La influenza aviar es una enfermedad contagiosa causada por virus que normalmente sólo afectan a las aves (virus de la influenza H5N1). Existen dos formas de enfermedad, distinguidas como enfermedad de bajo o alto nivel de virulencia o patogenicidad. La primera causa síntomas leves e, incluso, indetectables, mientras la segunda tiene un desarrollo rápido, con mortalidad cercana al 100% en las primeras 48 horas de evolución.

El virus de la gripe aviar H5N1, afortunadamente, sólo en raras ocasiones infecta otras especies (por ejemplo humanos). Cuando esto ocurre resulta en una enfermedad potencialmente mortal.

Los virus de la influenza que afectan a los humanos se clasifican en tipo A, B y C de acuerdo con características antigénicas de la nucleoproteína así como de los antígenos proteicos de la matriz.

Los virus son partículas esféricas irregulares, que morfológicamente, del interior al exterior están constituidos por ribonucleoproteínas (8 segmentos en tipos A y B, 7 en C), ARN-Pol dependiente de ARN, proteína NS2, proteína de la matriz y una cubierta lipídica desde donde se proyectan las glucoproteínas antigénicas hemaglutinina (H) y neuroaminidasa (N). Este virus tiene 16 subtipos H (clasificados de H1-H16) y 9 subtipos N (clasificados de N1- a N9) con 144 combinaciones posibles.

El genoma viral está contenido en ocho cadenas simples que codifican once tipos de proteínas: HA, NA, NP, M1, M2, NS1, NEP, PA, PB1-F2, PB2.

Es importante señalar que la naturaleza segmentada del genoma permite el intercambio del repertorio genético entre las diferentes cepas virales durante una cohabitación celular.

¿Cómo se llega a una infección en humanos proveniente de animales?

Normalmente, los virus pueden cambiar genéticamente a causa de mutaciones o recombinaciones, esta última se refiere al intercambio de material genético entre dos genomas.

Dado que existen importantes diferencias entre las estructuras primarias de la glucoproteína antigénica hemaglutinina (H1, H2, H3), se considera poco probable que los cambios antigénicos virales sean por recombinación espontánea. Recordemos, además, que el genoma del virus es segmentado y que esto puede originar un gran número de reordenamientos, es más, se sugiere que las cepas causantes de las pandemias pasadas emergieron de una recombinación de genes entre los virus de la gripe humana y de los animales.

Un evento clave parece ser una recombinación en el gen de la hemaglutinina, que resulta en un virus nuevo con virulencia incrementada y posibilidad real de producir una pandemia. Esto es, si el virus de la influenza tipo A tiene su genoma segmentado y si dos variantes de ese tipo (humano-porcino) infectan una misma célula, los viriones resultan con algunos segmentos de un progenitor y otros segmentos genéticos del otro.

A lo anterior debió agregarse la posible capacidad de infección a humanos desde un animal y, luego, la transmisión efectiva de humano a humano para cumplir los requisitos que vemos en este nuevo virus.

Concluyo con las siguientes reflexiones:

- 1) Existen evidencias que las cepas pandémicas de virus de la influenza son capaces de infectar aves y mamíferos, incluyendo humanos y porcinos
- 2) El reordenamiento de genes entre las cepas aviar y humana fue responsable de las pandemias de 1957 y 1968.
- 3) Desde el 2005 la OMS espera una pandemia por influenza aviar y ha emitido recomendaciones a las naciones para tomar medidas preventivas.
- 4) La epidemia por virus de la influenza H1N1 que actualmente padecemos en México ¿Es la pandemia esperada?, ¿Estamos preparados para enfrentar una pandemia por H5N1? o ¿Es este un doloroso ensayo que nos permite reconocer nuestras deficiencias y trabajar en ellas?

Alfredo Cabrera Rayo

BIBLIOGRAFÍA

1. Klemperer MS, Shapiro DS. Crossing the Species Barrier — One Small Step to Man, One Giant Leap to Mankind. *N Engl J Med* 2004;350:1171.
2. Respuesta a la amenaza de una pandemia de gripe aviar. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.8.

Eficacia de la prueba de estimulación por frío para diagnosticar control tensional estable en el hipertenso

Haydeé Aurora del Pozo Jeréz*, Lizette Elena Leiva Suero**

RESUMEN

Antecedentes: no existe un método que permita precisar con exactitud que un hipertenso está estable y controlado. Se hizo necesaria la búsqueda de nuevas fórmulas que optimizaran este diagnóstico.

Objetivo: precisar la certeza diagnóstica de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de hipertensión arterial controlada.

Material y método: se realizó un estudio explicativo, de corte experimental, longitudinal y prospectivo para precisar la certeza diagnóstica de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de hipertensión arterial controlada. Se trabajó con 1,031 pacientes hipertensos pendientes de cirugía mayor electiva. A todos se les realizaron tres pruebas de estimulación por frío; de acuerdo con sus resultados se prescribió tratamiento hipotensor, de preferencia con atenolol, y se evaluó la correspondencia de sus resultados con el comportamiento tensional perioperatorio. Se calcularon los principales indicadores de eficacia diagnóstica de la prueba.

Resultados: en 913 pacientes existió una mayoritaria positividad de la primera prueba; la modificación terapéutica provocó que una semana después sólo persistiera positiva en 132 enfermos. La tercera prueba fue negativa en todos los casos. Los comportamientos tensionales trans y posoperatorios fueron normales en los 1,031 pacientes; no ocurrieron suspensiones operatorias. La prueba mostró eficacia para identificar a corto plazo al paciente hipertenso establemente controlado, con una sensibilidad de 0.9989, especificidad de 0.9669, valor predictivo positivo de 0.9956 y valor predictivo negativo de 0.9915. La probabilidad de suspensión operatoria por hipertensión arterial se estima tres veces mayor antes de esta investigación.

Conclusión: la prueba de estimulación por frío mostró su eficacia para diagnosticar control tensional estable en hipertensos bajo tratamiento pendientes de cirugía y permite reducir significativamente las suspensiones operatorias por esta causa.

Palabras clave: prueba de estimulación por frío, control tensional, hipertensión arterial.

ABSTRACT

Antecedents: There aren't methods to diagnose stable control of blood pressure in hypertensive patients. It was necessary to find new forms to optimise the diagnosis.

Objective: To determine the diagnostic certainty of the Cold stimulation test for the diagnosis of arterial hypertension.

Material and Methods: We conducted an explicative, experimental, prospective study in order to probe the efficacy of the Cold Pressor Test for the diagnosis of controlled hypertension. The test was applied to 1031 patients in three occasions in dependence of the results we prescribed antihypertensive treatment using in our preference Atenolol. We evaluated the correspondence of the result of the test with perioperative behaviour of the blood pressure. We calculated the most important indicators of diagnostic efficacy for a test.

Results: The first test was positive in 913 patients, after therapeutic adjustment the test become negative in the majority of the patients, but persisting positive in 132 patients. The third test was negative in all of cases. The blood pressure behaviour during the perioperative period was completely normal, we have not dilations of the surgical approach. The cold pressor test showed efficacy to identify stable control of hypertension with sensibility of 0.9989, selectivity of 0.9669, positive predictive value 0.9956 and negative predictive value of 0.9915.

Conclusion: The cold press or test showed efficacy to diagnose stable control of blood pressure in hypertensive patients under treatment specifying surgery and reduce operative dilations for this cause.

Key words: Cold Pressor Test, stable control of blood pressure, Arterial Hypertension.

* Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular de Medicina Interna. Investigadora titular. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

** Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular de Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Departamento de Asistencia Médica e Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Correspondencia: Dra. Haydeé Aurora del Pozo Jeréz. San Lázaro No. 701, Municipio Centro Habana, CP 10600, Ciudad Habana, Cuba.

Recibido: diciembre, 2008 Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Del Pozo JHA, Leiva SLE. Eficacia de la prueba de estimulación por frío para diagnosticar control tensional estable en el hipertenso. Med Int Mex 2009;25(3):183-90.

La versión completa de este artículo está disponible en:
www.revistasmedicas.com.mx

Precisar cuándo una persona hipertensa se encuentra controlada nos hace recorrer, aún en nuestros días, caminos de controversia. The Fifth and Sixth Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V and VI)^{1,2} y nuestro Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial³ sostienen que el seguimiento durante un año, con al menos cuatro visitas ocasionales con cifras tensionales normales (inferiores a 140/90 mmHg), establecen un criterio de control en el paciente hipertenso. Recientemente, nuestra Guía Nacional⁴ estableció que una sola medida de la tensión arterial con cifras normales establece el criterio de control, con la limitación, el primero de ser un diagnóstico a largo plazo y, ambos, de no poder asegurar, de forma precisa, si el paciente está establemente controlado; es decir, si ante situaciones estresantes dicho paciente no sufrirá una significativa reacción hipertensiva. Las técnicas de medida ambulatoria de la presión arterial (MAPA),⁵⁻⁶ se aproximan a un criterio más exacto de control, pero a pesar de su aporte, su uso no se recomienda para el diagnóstico y la atención rutinaria de la mayor parte de los pacientes,^{1,7} incide en este sentido, en gran medida, su costo.

El hipertenso reacciona ante el estrés de forma exagerada en relación con el normotenso; es decir, es un hiperreactor.⁸ El tratamiento hipotensor farmacológico no cura la hipertensión arterial pero modula su respuesta a estímulos, lo cual es valioso para el tratamiento suficiente; sin embargo, ¿cómo saber cuando lo es, si una toma fortuita o promedios en normotensión no aseguran que dicho tratamiento sea suficiente?

A partir de las investigaciones de Hines y Brown, en 1932, la prueba de estimulación por frío (PEF) comenzó a utilizarse para clasificar a los pacientes normotensos en hiperreactores o no ante el estrés.⁹ En 1996, nuestro grupo probó alta sensibilidad (95.7%) y especificidad (98.1%) de la prueba de estimulación por frío como prueba física de provocación de hipertensión arterial y equivalente al comportamiento tensional ante el estrés quirúrgico;¹⁰ también se demostró, posteriormente, su eficacia en el manejo prequirúrgico del hipertenso eventual¹¹ y como parte de una estrategia para la atención preoperatoria del hipertenso anciano, donde se utilizó, de preferencia, el tratamiento hipotensor con betabloqueadores cardioselectivos.¹²⁻¹⁵

Nuestra hipótesis de trabajo es que la prueba de estimulación por frío puede utilizarse para diagnosticar el estado de control tensional estable o no en el hipertenso bajo tratamiento; también establece el criterio de suficiencia o no del tratamiento en cumplimiento y la necesidad de introducir modificaciones al mismo hasta lograr dicho control.

El propósito de este trabajo es precisar la certeza diagnóstica de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de la hipertensión arterial controlada, establecer el criterio de suficiencia del tratamiento y describir el comportamiento de la tensión arterial ante la prueba de estimulación por frío de pacientes hipertensos bajo el tratamiento mantenido y sus modificaciones, con el objetivo de disminuir las suspensiones operatorias por hipertensión arterial y las complicaciones que el descontrol tensional genera en cualquier paciente.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un trabajo de desarrollo seguido de una evaluación de la eficacia de una tecnología diagnóstica.¹³ Es un estudio explicativo, de corte experimental, longitudinal y prospectivo, con intervención deliberada¹³ y, donde, además se evalúa el desempeño de la prueba de estimulación por frío como prueba diagnóstica de la hipertensión arterial controlada.

La población o universo del estudio puede considerarse como la correspondiente a todos los pacientes hipertensos procedentes de las salas de hospitalización o de la consulta externa de cualquier servicio quirúrgico del Hospital Hermanos Ameijeiras que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor de manera electiva. Se conforma, así, una población clasificada como infinita porque no es de interés situarla en tiempo y espacio, sino que sólo se considera el marco donde serán válidas las conclusiones del estudio.

La muestra estuvo constituida por 1,031 pacientes hipertensos bajo tratamiento hipotensor, recibidos de forma sucesiva en la consulta de hipertensión arterial perioperatoria del 1 de enero de 1997 al 1 de enero de 2002.

Criterios de inclusión:

- Cualquier edad o color de la piel.
- Aceptar ser incluidos en la investigación, previo consentimiento informado.
- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, de cualquier grado, tiempo de evolución y etiología en tratamiento antihipertensivo.

- Estar normotensos (TA < 140/90 mmHg) en la consulta inicial de la investigación.
- Estar pendientes de cirugía mayor electiva.

Criterios de exclusión:

- Ser diabéticos.
- Padeecer cualquier trastorno disautonómico.
- Poseer malformaciones congénitas o trastornos adquiridos de los miembros superiores que dificulten la ejecución de la prueba.
- Pacientes con sospecha o diagnóstico de feocromocitoma.

Tener un sólo criterio se consideró excluyente.

A todos los pacientes incluidos se les solicitó, en la primera consulta, traer tres mediciones semanales de la tensión arterial realizadas según las recomendaciones vigentes.³ Posteriormente, se calculó el promedio de las cifras. A todos se les programó la realización de la PEF, en este caso la PEF1. Para realizar la prueba se siguió la metodología siguiente:⁹

Se introdujo la mano izquierda del paciente hasta la apófisis estiloides en un depósito con hielo y agua a una temperatura comprobada termométricamente de 4°C durante dos minutos, tiempo en el que se midió la tensión arterial cada 30 s en el brazo derecho, con un esfigmomanómetro de mercurio. La prueba se consideró positiva cuando se produjo una elevación de 20 mmHg o más de la tensión arterial sistólica o diastólica al primer minuto. A todos los pacientes con prueba de estimulación por frío positiva se les realizaron ajustes al tratamiento farmacológico de manera individualizada; se aumentó la dosis, se agregó otro fármaco o se sustituyó el existente. Se utilizó, de preferencia, el betabloqueador cardioselectivo atenolol a dosis inicial de 25 a 50 mg diarios. A los pacientes con prueba de estimulación por frío negativa se les mantuvo el mismo tratamiento. En todos los casos se realizó una PEF2 con igual metodología, una semana antes de la cirugía y en los casos en que fue positiva se modificó el tratamiento aumentando la dosis de atenolol de 50 a 100 mg diarios, o agregando otro fármaco al existente. En los casos en que se hizo necesario asociar un nuevo fármaco se eligió hidroclorotiazida a dosis de 12.5 mg diarios. A los pacientes con prueba de estimulación por frío negativa se les mantuvo el mismo tratamiento.

A los pacientes que tuvieron PEF2 positiva y se les realizaron ajustes al tratamiento hipotensor se les aplicó una tercera prueba de estimulación por frío (PEF3) 72

horas antes de la operación y, en caso de ser positiva, se aumentó la dosis a 100 mg diarios de atenolol o se agregó otro fármaco. Si fue negativa se mantuvo el mismo tratamiento.

Todos los casos con prueba de estimulación por frío negativa fueron sometidos al acto quirúrgico y se realizó una evaluación del comportamiento tensional perioperatorio. Los anestesiólogos no conocieron los resultados de las pruebas de estimulación por frío previas al acto quirúrgico. En todos los casos incluidos se registró la suspensión o no del proceder quirúrgico y su causa, así como el comportamiento tensional perioperatorio clasificado en normal y anormal. Se consideró comportamiento tensional perioperatorio anormal cuando se producían aumentos sostenidos de TA \geq 160/95 mmHg durante no menos de 10 minutos que requirieron medicación por esta causa o por alteración de parámetros vitales y los descensos de TA sistólica < 80 mmHg por igual tiempo o si ocurrieron complicaciones atribuibles a la hipertensión arterial. Esos datos se obtuvieron de la revisión de la historia clínica, del informe operatorio confeccionado por el cirujano y del informe del anestesiólogo en la hoja de anestesia.

Análisis estadístico

El análisis estadístico estuvo compuesto de dos elementos: el descriptivo y el inferencial.

El descriptivo a través de la construcción de tablas y diagramas ilustrativos del comportamiento de los pacientes ante las pruebas de estimulación por frío, del comportamiento tensional perioperatorio, complicaciones atribuibles a la hipertensión arterial y suspensiones operatorias.

El inferencial que se concreta en la comparación del cambio ocurrido en los porcentajes de suspensiones operatorias general y por hipertensión arterial en el periodo de dos años antes del estudio (1995, 1996) y en el periodo posterior de cinco años (1997-2001). Para esta comparación se partía de una base de 20,865 operaciones o intentos antes y 65,746 operaciones o intentos después. Se aplicó la prueba de la ji al cuadrado para la comparación de proporciones y se calculó el riesgo relativo que representaba no contar con la posibilidad de diagnosticar la existencia de control tensional estable y suficiencia del tratamiento preoperatoriamente y actuar en consecuencia, contra sí contar con ella.

También se calcularon los cuatro indicadores principales del desempeño de un test diagnóstico (PEF): sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, conociendo que en estudio anterior se demostró que el punto de corte óptimo de la prueba es entre 11-20 mmHg con una sensibilidad de 0.957 y una especificidad de 0.981. Para estos cálculos se agruparon los pacientes en dos grupos, según el resultado del promedio de las cifras tensionales antes de realizarles la prueba de estimulación por frío. Si era menor de 140/90 mmHg se consideraban en el grupo de hipertensión arterial controlada y si era mayor en el grupo de hipertensión arterial descontrolada. A todos se les realizó la primera prueba de estimulación por frío y el resultado de la misma permitió elaborar la tabla y calcular los indicadores correspondientes de la eficacia de la prueba.

Para hacer los cálculos estadísticos y el análisis correspondiente se utilizaron dos paquetes de programas estadísticos: el SPSS para Windows (versión 10.0) y el software EpiInfo (versión 6.0).

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 1,031 pacientes; predominó el sexo masculino en 620 pacientes (60.13%), el color blanco de la piel en 697 (67.6%) y las edades comprendidas entre los 60 y 75 años, 520 (50.4%) individuos.

La PEF fue positiva en 913 pacientes (88.5%) de los casos incluidos en el estudio. Después de las modificaciones terapéuticas aún 132 pacientes (12.8%) tuvieron resultados positivos de la PEF2.

La PEF3 fue negativa en los 132 pacientes que tuvieron resultado positivo de la PEF2 y se les hizo ajustes en el tratamiento hipotensor. Los 118 pacientes (11.45%) que tuvieron resultado negativo de la PEF1 lo mantuvieron durante la PEF2.

Los 1,031 pacientes incluidos en el estudio fueron operados y mantuvieron un comportamiento tensional transoperatorio y posoperatorio normal.

No se registraron suspensiones operatorias ni complicaciones atribuibles a la hipertensión arterial. (Figura 1)

El cuadro 1 se obtuvo del análisis del comportamiento tensional de los pacientes ante la PEF1 y su relación con el promedio del comportamiento tensional previo. Se confeccionó el cuadro 1 y se estimaron los indicadores del desempeño de la prueba.

Cuadro 1. Comportamiento ante la prueba de estimulación por frío de los pacientes clasificados según el promedio de las cifras tensionales antes de la prueba.

	<i>HTA descontrolada</i>	<i>HTA controlada</i>	<i>Total</i>
PEF +	909	4	913
PEF -	1	117	118
Total	910	121	1031

Sensibilidad 0.9989. Especificidad 0.9669. Valor predictivo positivo 0.9956. Valor predictivo negativo 0.9915

El cuadro 2 muestra el total de operaciones o intentos, suspensiones por hipertensión arterial y otras causas, antes y después de la utilización de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de hipertensión arterial controlada y como guía de la conducta terapéutica hipotensora. Se aplicó el análisis estadístico inferencial que partió de la comparación de los porcentajes de suspensión operatoria general y por hipertensión arterial en el periodo de dos años antes del estudio (1995, 1996) y en el periodo posterior de cinco años (1997-2001). La probabilidad estimada de suspensión de un proceder quirúrgico por hipertensión arterial era tres veces mayor antes de la aplicación de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de hipertensión arterial controlada y como guía de la conducta terapéutica, que después (RR = 3.18; I de C del 95%: 2.81-3.59). La probabilidad estimada de suspensión de un proceder quirúrgico en general resultó 1.15 veces mayor antes del estudio que después. (RR = 1.15; I de C del 95%: 1.09-1.21).

La probabilidad de suspensión por hipertensión arterial (entre las suspensiones) se estima en tres veces mayor antes de la utilización de la prueba de estimulación por frío como método para el diagnóstico de control tensional estable y de la estrategia terapéutica según sus resultados. (Cuadro 3)

DISCUSIÓN

La inmersión de una mano en agua fría (4°C o menos) determina un estímulo doloroso termo-sensorial cutáneo que generaliza una respuesta por vía simpática, como cualquier otro factor estresante.¹⁰⁻⁴ Desde los trabajos de Hines y Brown⁹ en 1932, la prueba de estimulación por frío se utiliza para clasificar a los normotensos en hiperreactores, se ha utilizado además para evaluar el control simpático de la circulación coronaria y periférica en seres

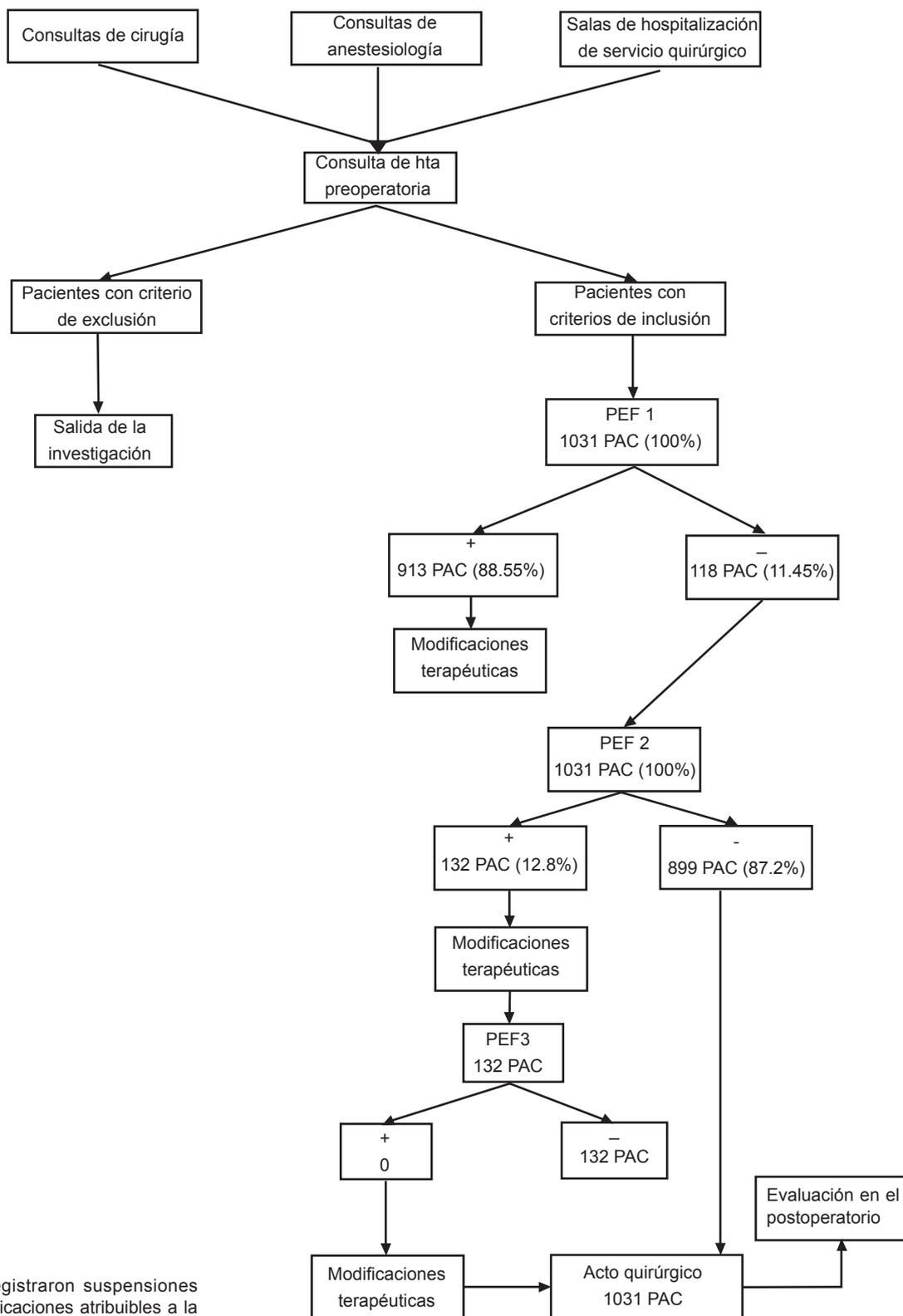


Figura 1. No se registraron suspensiones operatorias ni complicaciones atribuibles a la hipertensión arterial.

Cuadro 2. Operaciones o intentos, suspensiones por HTA y otras causas, antes y después de la utilización de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de HTA controlada y como guía de la conducta terapéutica hipotensora.

Periodo	Suspensiones por HTA	Suspensiones por otra causa	Total de suspensiones	No suspendidos	Total de operaciones o intentos
1995-1996	460 ¹	1210	1670 ³	19195	20865
1997-2001	398 ²	4196	4594 ⁴	61152	65746
Total	858	5406	4754	70347	86611

1) 27.5% del total de suspensiones. 2.2% del total de operaciones. 2) 8.7% del total de suspensiones. 0.6% del total de operaciones
 3) 8.0% del total de operaciones. 4) 7.0 del total de operaciones. Asociación entre tipo de suspensión operatoria y período. $X^2 = 369.37$
 g.l.=1 $p < 0.0000000$. RR = 3.18 I de C del 95% para RR poblacional (2.81-3.59)

Cuadro 3. Probabilidad de suspensión por hipertensión arterial.**Asociación entre resultado del intento quirúrgico y periodo**

$X^2 = 419.32$ g.l.=2 $p < 0.0000000$

Asociación entre suspensión o no y periodo

$X^2 = 24.38$ g.l.=1 $p < 0.0000000$

RR = 1.15 I de C del 95% para RR poblacional (1.09-1.21)

humanos,¹⁶ donde se reporta una exagerada respuesta en hipertensos y en pacientes con cardiopatía isquémica, respuestas vasoconstrictivas coronarias aumentadas,¹⁸ lo cual ha propiciado su uso en diversas combinaciones para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares. Las reacciones hipertensivas que tienen lugar antes, durante y después de la cirugía se deben a estímulos neurohormonales que elevan el tono simpático.² Como la prueba de estimulación por frío es una prueba de estrés que provoca hipertensión arterial por vía simpática se considera adecuada para simular el estrés del acto quirúrgico y poder predecir el comportamiento tensional del enfermo,¹⁰⁻¹⁴ lo cual permite utilizarla como método predictivo del comportamiento tensional perioperatorio¹⁰⁻¹⁴ y fue la base de nuestra hipótesis para su uso en el diagnóstico de control tensional en el hipertenso, ya que el enfrentamiento a dicho estrés permitiría provocar una reacción bajo observación con resultados inmediatos, factibilidad, bajo costo y riesgo mínimo (la elevación tensional cesa al retirar el estímulo).

Las PEF1 realizadas con cifras normales de tensión arterial y bajo tratamiento hipotensor en pacientes hipertensos, fueron positivas en 913 pacientes (88.55%) de los casos incluidos en el estudio, lo cual se corresponde con lo planteado sobre la hiperreactividad del hipertenso.¹¹⁻¹⁴ En el momento de realizarles la PEF1 estos pacientes se encontraban normotensos pero no establemente controlados, lo cual está avalado por los promedios tensionales la semana previa a la prueba y justifica el planteamiento de

que una sola medición de la tensión arterial en consulta no es suficiente para catalogar a un hipertenso bajo tratamiento como controlado establemente para ser sometido a cirugía, pues 88.55% de los casos del estudio no lo estaban, lo cual se demostró con la positividad de la PEF1, teniendo en cuenta que en un estudio anterior¹⁰ se había demostrado que el comportamiento tensional ante la prueba de estimulación por frío era un equivalente del comportamiento tensional durante la cirugía, con una sensibilidad de 95.7% y especificidad de 98.1%.

El resultado positivo de la PEF2 en 132 pacientes, a pesar de haber recibido modificaciones en el tratamiento hipotensor después de la PEF1 y estar normotensos al inicio de la PEF2 se interpreta como que aún era insuficiente dicho tratamiento para inhibir la respuesta presora, por lo cual se hicieron nuevas correcciones. La adición de 25 mg de atenolol al tratamiento hipotensor previo fue suficiente en 781 pacientes para negativizar la prueba de estimulación por frío anteriormente positiva. Al efectuarles la PEF3 72 horas más tarde y negativizarse, el resultado corroboró, a nuestro juicio, el razonamiento sobre el tratamiento hipotensor aún insuficiente cuando se realizó la PEF2 en esos 132 enfermos.

Con la tensión arterial normal y la prueba de estimulación por frío negativa, los 1,031 pacientes fueron operados, pues de acuerdo con nuestra hipótesis tenían criterio de control estable por tener respuesta inhibida ante el estrés sometido (PEF) que, según una investigación anterior,¹⁰ significaba un equivalente al estrés quirúrgico y el comportamiento de la presión arterial durante los periodos transoperatorio y posoperatorio dentro de límites normales así lo evidenciaron y corresponden con los resultados de otras investigaciones.¹¹⁻¹⁴

La elevada sensibilidad de la prueba (PEF), o sea su elevada capacidad para diagnosticar hipertensión arterial

humanos,¹⁶ donde se reporta una exagerada respuesta en hipertensos y en pacientes con cardiopatía isquémica, respuestas vasoconstrictivas coronarias aumentadas,¹⁸ lo cual ha propiciado su uso en diversas combinaciones para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares. Las reacciones hipertensivas que tienen lugar antes, durante y después de la cirugía se deben a estímulos neurohormonales que elevan el tono simpático.² Como la prueba de estimulación por frío es una prueba de estrés que provoca hipertensión arterial por vía simpática se considera adecuada para simular el estrés del acto quirúrgico y poder predecir el comportamiento tensional del enfermo,¹⁰⁻¹⁴ lo cual permite utilizarla como método predictivo del comportamiento tensional perioperatorio¹⁰⁻¹⁴ y fue la base de nuestra hipótesis para su uso en el diagnóstico de control tensional en el hipertenso, ya que el enfrentamiento a dicho estrés permitiría provocar una reacción bajo observación con resultados inmediatos, factibilidad, bajo costo y riesgo mínimo (la elevación tensional cesa al retirar el estímulo).

Las PEF1 realizadas con cifras normales de tensión arterial y bajo tratamiento hipotensor en pacientes hipertensos, fueron positivas en 913 pacientes (88.55%) de los casos incluidos en el estudio, lo cual se corresponde con lo planteado sobre la hiperreactividad del hipertenso.¹¹⁻¹⁴ En el momento de realizarles la PEF1 estos pacientes se encontraban normotensos pero no establemente controlados, lo cual está avalado por los promedios tensionales la semana previa a la prueba y justifica el planteamiento de que una sola medición de la tensión arterial en consulta no es suficiente para catalogar a un hipertenso bajo tratamiento como controlado establemente para ser sometido a cirugía, pues 88.55% de los casos del estudio no lo estaban, lo cual se demostró con la positividad de la PEF1, teniendo en cuenta que en un estudio anterior¹⁰ se había demostrado que el comportamiento tensional ante la prueba de estimulación por frío era un equivalente del comportamiento tensional durante la cirugía, con una sensibilidad de 95.7% y especificidad de 98.1%.

El resultado positivo de la PEF2 en 132 pacientes, a pesar de haber recibido modificaciones en el tratamiento hipotensor después de la PEF1 y estar normotensos al inicio de la PEF2 se interpreta como que aún era insuficiente dicho tratamiento para inhibir la respuesta presora, por lo cual se hicieron nuevas correcciones. La adición de 25 mg de atenolol al tratamiento hipotensor previo fue suficiente

en 781 pacientes para negativizar la prueba de estimulación por frío anteriormente positiva. Al efectuarles la PEF3 72 horas más tarde y negativizarse, el resultado corroboró, a nuestro juicio, el razonamiento sobre el tratamiento hipotensor aún insuficiente cuando se realizó la PEF2 en esos 132 enfermos.

Con la tensión arterial normal y la prueba de estimulación por frío negativa, los 1,031 pacientes fueron operados, pues de acuerdo con nuestra hipótesis tenían criterio de control estable por tener respuesta inhibida ante el estrés sometido (PEF) que, según una investigación anterior,¹⁰ significaba un equivalente al estrés quirúrgico y el comportamiento de la presión arterial durante los periodos transoperatorio y posoperatorio dentro de límites normales así lo evidenciaron y corresponden con los resultados de otras investigaciones.¹¹⁻¹⁴

La elevada sensibilidad de la prueba (PEF), o sea su elevada capacidad para diagnosticar hipertensión arterial descontrolada (PEF+) en los hipertensos descontrolados y la elevada especificidad; es decir, su capacidad para detectar como controlados a los enfermos que efectivamente lo son y hacer el diagnóstico de hipertensión arterial controlada (PEF-), son los indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a esta prueba diagnóstica, lo cual permite considerarla, entonces, como una prueba eficaz para diagnosticar el control tensional en hipertensos bajo tratamiento. A pesar de que la sensibilidad y la especificidad son las características operacionales fundamentales de una prueba diagnóstica, en la práctica el médico necesita conocer la probabilidad de que un hipertenso bajo tratamiento hipotensor que haya obtenido un resultado positivo de la prueba, esté efectivamente descontrolado; y lo contrario, conocer la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo esté efectivamente controlado. Las medidas o indicadores que responden a estas interrogantes se conocen como valores predictivos positivo y negativo, respectivamente. Los elevados valores predictivos positivo y negativo estimados explican la ausencia de pacientes en los que el tratamiento hipotensor se guió por los resultados de la prueba de estimulación por frío y que tuvieron problemas con la tensión arterial en el periodo perioperatorio en la muestra del estudio.

El comportamiento de las suspensiones operatorias antes y después de la aplicación de este método corrobora la eficacia del método propuesto y la repercusión de su empleo en la disminución de las suspensiones operatorias

por hipertensión arterial en nuestro hospital. La probabilidad estimada de suspensión de un proceder quirúrgico por hipertensión arterial era tres veces mayor antes de la aplicación de la prueba de estimulación por frío para el diagnóstico de hipertensión arterial controlada y como guía de la conducta terapéutica, que después (RR = 3.18; I de C del 95%: 2.81-3.59). La probabilidad estimada de suspensión de un proceder quirúrgico en general resultó 1.15 veces mayor antes del estudio que después (RR = 1.15; I de C del 95%: 1.09-1.21).

Finalmente, todo lo analizado permite considerar que la prueba de estimulación por frío es un método eficaz para diagnosticar al hipertenso bajo tratamiento como controlado, permite establecer el criterio de suficiencia del tratamiento hipotensor, contribuye a lograr un estado de control tensional estable preoperatorio con demostrada correspondencia con el comportamiento tensional perioperatorio y, reducir de esta forma, las suspensiones operatorias por hipertensión arterial y las complicaciones que la misma genera.

CONCLUSIONES

La prueba de estimulación por frío permitió identificar, a corto plazo, al paciente hipertenso controlado estable, aquél que además de estar normotenso no es un hiperreactor ante el estrés. Existió correspondencia entre suficiencia del tratamiento y prueba de estimulación por frío negativa y a la inversa. La prueba de estimulación por frío mostró un adecuado desempeño; es decir, su eficacia para diagnosticar hipertensión arterial controlada en hipertensos bajo tratamiento pendientes de cirugía. La aplicación de esta prueba a hipertensos y el tratamiento indicado según sus resultados permiten reducir significativamente las suspensiones operatorias por hipertensión arterial.

REFERENCIAS

1. The Fifth Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. (JNC-V). Arch Intern Med 1993;153:154-83.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
3. Colectivo de Autores. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública 1998:1-53.
4. Pérez Caballero MD, Duenas Herrera A, Alfonso Guerra JP, Vázquez Vigoa A, Navarro Despaigne D, del Pozo Jeréz HA. Hipertensión Arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. Editorial de Ciencias Médicas 2008:9-63.
5. Staessen JA, Fagard RH, Liznen PJ, Thijs 1, Van Hoof R, Amery AK. Mean and Range of the Ambulatory Pressure in Normotensive Subjects from a Meta-Analysis of 3 Studies. Am J Cardiol 1991;67:723-7.
6. Galan Morilo M, Campos Moraes A, Pérez Cendon Filha S. Efectos del tabaquismo sobre la presión arterial de 24 h - evaluación mediante monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). Rev cubana med, sep.- dic. 2004, vol.43, no.5-6, p.0-0. ISSN 0034-7523.
7. Mulrow PJ. Hipertensión. Ambulatory and self-measurement of blood pressure. En: Rakek R, Bope E. Conn's Current Therapy 2005, Philadelphia, Pensilvania, Elsevier Inc, 2005:395.
8. Víctor RG, Leimbach WN, Seals DR, Gunnar Wallin B, Mark AL. Effects of the Cold Pressure Test on muscle activity in humans. Hypertension 1987;9(5):429-35.
9. Hines EA, Brown GE. The Cold Pressor Test for measuring the reactivity in the blood pressure data concerning 571 normal and hypertensive subjects. Am Heart J 1936;1:1.
10. Pozo H, Rodríguez L, León JL, Roque A. Prueba de Estimulación por Frío como método predictivo del comportamiento tensional perioperatorio en pacientes hipertensos. Rev Cubana Med 1996; 35(2):87-93.
11. Pozo H, Leiva L. Atención prequirúrgica del hipertenso eventual. Rev Cubana Med 1998; 37 (3):141-6.
12. Pozo H, Leiva L. Hipertensión Arterial y riesgo perioperatorio en el paciente anciano. Acta Medica 2002;10(1-2).
13. Jiménez PR. Clasificación de las investigaciones. Metodología de la Investigación. Elementos básicos para la investigación clínica. 1a ed. La Habana: ECIMED, 1998;pp:21-29.

Índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas premenopáusicas con dislipidemia aterogénica y no aterogénica

José Arturo Maldonado Villalón,* Marco Antonio Ocampo Apolonio,* Nalda Ludvina Cortés Gallegos,* Julio César Acosta Almanza,* José Fortino Chávez Carbajal,** Cleto Álvarez Aguilar,*** María de Jesús Ortiz González****

RESUMEN

Antecedentes: la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica representan los principales problemas de salud, asociados con eventos cardiovasculares adversos.

Objetivo: determinar el índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas premenopáusicas con dislipidemia aterogénica y no aterogénica.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal realizado en 125 mujeres obesas premenopáusicas. Se registró: edad, tensión arterial, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, porcentaje de grasa corporal, glucosa e insulina basal, prueba de tolerancia a la glucosa oral, perfil de lípidos y el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Análisis estadístico: prueba de la t de Student no pareada, media \pm EEM y el nivel de significación fue aceptado como $p < 0.05$.

Resultados: el grupo con dislipidemia no aterogénica tuvo menor IMC ($p < 0.05$) y circunferencia abdominal ($p < 0.05$) que el grupo control normolipidémico. El grupo con dislipidemia aterogénica tiene tensión arterial sistólica más alta ($p < 0.05$), mayores concentraciones de glucosa basal ($p < 0.05$), glucosa dos horas postcarga ($p < 0.05$) y un índice HOMA-IR más alto (3.6 ± 0.4 vs. 2.5 ± 0.6) que el grupo control normolipidémico.

Conclusiones: el IMC y la circunferencia abdominal no mostraron relación con el perfil metabólico entre los grupos estudiados. La obesidad y la resistencia a la insulina están asociadas con mayor riesgo de hipertensión arterial y diabetes tipo 2 en el grupo con dislipidemia aterogénica. El grupo con dislipidemia no aterogénica expresa menor riesgo, a pesar de tener obesidad.

Palabras clave: mujeres obesas, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica.

ABSTRACT

Background: Obesity, insulin resistance and atherogenic dyslipidemia represent the main health problems and they are associated with adverse cardiovascular events.

Objective: To determine the insulin resistance index in obese premenopausal women with atherogenic dyslipidemia and non-atherogenic.

Material and Methods: We conducted an observational, descriptive, prospective and cross-sectional study of 125 obese premenopausal women. Age, blood pressure, body mass index, abdominal circumference, body fat percentage, basal glucose and insulin, oral glucose tolerance test, lipid profile and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) were recorded in the study. Statistical analyses: Student unpaired t test, mean \pm SEM and the level of significance was accepted at $p < 0.05$.

Results: The group with non-atherogenic dyslipidemia had less BMI ($p < 0.05$) and abdominal circumference ($p < 0.05$) than the control group normolipidemic. The group with atherogenic dyslipidemia showed a higher systolic blood pressure ($p < 0.05$), greater levels of

* Clínica Médica Universitaria, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

** Hospital General Dr. Miguel Silva, SSA. Morelia, Michoacán.

*** Unidad de Investigación y Epidemiología Clínica, Hospital General Regional No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia, Michoacán.

**** Unidad de postgrado. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. José Arturo Maldonado Villalón. General Bravo No 117, colonia Chapultepec Norte, CP 58260, Morelia, Michoacán. Correo electrónico: arturomaldonado1951@hotmail.com

Recibido: enero, 2009. Aprobado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Maldonado VJA, Ocampo AMA, Cortés GNL, Acosta AJC, Chávez CJF, Álvarez AC, Ortiz GMJ. Índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas premenopáusicas con dislipidemia aterogénica y no aterogénica. Med Int Mex 2009;25(3):191-6.

La versión completa de este artículo está disponible en: www.revistasmedicas.com.mx

glucose basal ($p < 0.05$), glucose at 2 hours post-load ($p < 0.05$) and a higher HOMA-IR (3.6 ± 0.4 vs. 2.5 ± 0.6) than the control group normolipidemic.

Conclusions: The BMI and the abdominal circumference not showed relation with the metabolic profile between the studied groups. Obesity and insulin resistance are associated with higher risk for to develop hypertension and type 2 diabetes in the group with atherogenic dyslipidemia. Whereas, the group with non-atherogenic dyslipidemia is at lower risk despite being obese.

Key words: obese women, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia.

El sobrepeso y la obesidad son problemas de salud que afectan a cerca de 70% de la población mexicana, de éste, alrededor de 30%, tiene obesidad. Sin embargo, entre las mujeres existe mayor porcentaje y grado de obesidad.¹ Las alteraciones características de los lípidos en pacientes con resistencia a la insulina son: hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL) y acumulación de partículas de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) que contribuyen a mayor riesgo aterogénico.²⁻⁴ A esta triada de alteraciones metabólicas se le ha llamado dislipidemia aterogénica.⁵⁻⁷ La presencia de la resistencia a la insulina en el sujeto obeso está estrechamente relacionada a la distribución del tejido adiposo visceral (TAV) y al grado de obesidad. Varios estudios han documentado que el tejido adiposo visceral está asociado con resistencia a la insulina en sujetos obesos no diabéticos y diabéticos.⁸⁻¹⁰ Estudios previos sugieren que la resistencia a la insulina puede, independientemente, estar relacionada con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos no diabéticos y diabéticos.¹¹ Esta asociación entre resistencia a la insulina y obesidad hace difícil establecer si la resistencia a la insulina, *per se*, está vinculada con la dislipidemia aterogénica. No se ha precisado si, efectivamente, la resistencia a la insulina es un factor causal o, simplemente, un marcador asociado con estas alteraciones metabólicas.¹² Muchos estudios han demostrado cambios adversos en el perfil de lípidos entre mujeres obesas y en mujeres con síndrome metabólico y diabetes mellitus.¹³⁻¹⁵ Es necesario evaluar la respectiva contribución de la resistencia a la insulina a la determinación del perfil dislipidémico aterogénico y no aterogénico en mujeres obesas premenopáusicas. Este estudio se realizó con el propósito de determinar el índice de resistencia a la insulina en una muestra con mujeres obesas premenopáusicas con dislipidemia aterogénica y no aterogénica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal en 125 mujeres obesas premenopáusicas de acuerdo con la definición establecida por la International Menopause Society (IMS) y aceptada por la Organización Mundial de la Salud para referirse desde el inicio del periodo reproductivo hasta la última menstruación. Las participantes tuvieron un rango de edad entre 20 y 45 años y se dividieron en tres grupos: un grupo control normolipidémico (colesterol total < 200 mg/dL + triglicéridos < 150 mg/dL + colesterol-HDL ≥ 40 mg/dL + colesterol-LDL < 100 mg/dL; $n = 10$), un grupo con dislipidemia aterogénica (triglicéridos ≥ 150 mg/dL + colesterol-HDL < 40 mg/dL + colesterol-LDL ≥ 100 mg/dL; $n = 24$), y un grupo con dislipidemia no aterogénica (perfil dislipidémico diferente al perfil aterogénico, en cuanto a valores descritos, $n = 91$) en derechohabientes del Hospital General Regional número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (HGR- 1, IMSS), de Morelia, Michoacán en México, que aceptaron participar mediante consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres en tratamiento para obesidad y dislipidemias, diagnóstico previo y durante el estudio de diabetes mellitus tipo 2, cifras de triglicéridos ≥ 300 mg/dL, hipertensión arterial en tratamiento con diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), así como tabaquismo activo, alcoholismo y uso de anticonceptivos hormonales. Todas las participantes tenían función tiroidea, hepática y renal normal.

Mediciones antropométricas

El peso (kg) y la talla (m) se midieron con una báscula calibrada con estadímetro (SECA®) y consideramos obesidad a un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m². La circunferencia abdominal se midió en el punto intermedio entre el borde costal y la cresta iliaca al final de una espiración normal; se

consideró riesgo cardiovascular ≥ 80 cm. La grasa corporal se cuantificó mediante bioimpedancia eléctrica utilizando un Body Composition Analyzer (TBS-215®).

Medición de la tensión arterial

Las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica se determinaron mediante un esfigmomanómetro de mercurio (American Diagnostic Corporation®) con el paciente sentado de manera confortable, con el brazo descubierto y apoyado en una mesa a la altura del corazón; cinco minutos de reposo como mínimo y se consideró como cifra más alta la obtenida en dos mediciones separadas en los brazos derecho e izquierdo, con intervalo de un minuto interpretando los resultados de acuerdo con los parámetros del séptimo reporte del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.¹⁶

Métodos de laboratorio

Para la determinación de la prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 8:00 am después de un ayuno de 8 a 12 h, cada participante recibió, por vía oral, 75 gramos de glucosa anhidra (Laboratorios PISSA). Se cuantificaron la glucosa y la insulina a los 0 y 120 minutos, se interpretaron los resultados de acuerdo con los parámetros establecidos por la American Diabetes Association.¹⁷ En la toma de muestra venosa en ayuno (0 minutos) se cuantificó el colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y el colesterol-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald: $\text{colesterol-LDL} = \text{colesterol total} - (\text{colesterol-HDL} + (\text{triglicéridos}/5))$. El $\text{colesterol-no HDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol-HDL}$ y el $\text{colesterol-VLDL} = \text{triglicéridos}/5$ considerando los lineamientos del Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III).^{18,19} Para determinar la resistencia a la insulina se utilizó el índice HOMA descrito por Matthews, et al.²⁰ $\text{HOMA-IR} = (\text{Glucosa } 0'(\text{mg/dL})/18) \times \text{insulina } 0'(\text{mUI/mL})/22.5$. Un índice HOMA-IR ≥ 2.5 se considera diagnóstico de resistencia a la insulina en la población mexicana.²¹

Análisis estadístico

Los resultados se describieron en valores con promedio aritmético \pm error estándar de la media. Se aplicaron comparaciones de promedios entre ambos grupos mediante la prueba t de Student. Se consideró estadísticamente

significativo para todo el análisis un valor de $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SIGMASTAT versión 3.0 para Windows.

RESULTADOS

Las características antropométricas y la tensión arterial de los tres grupos de mujeres obesas premenopáusicas estudiados se muestran en el cuadro 1, 10 (8.0%) corresponden al grupo control normolipidémico, 91 (72.8%) al grupo con dislipidemia no aterogénica y 24 (19.2%) tienen dislipidemia aterogénica. En el cuadro 1 se muestra cómo el grupo dislipidémico no aterogénico tuvo menor IMC ($p < 0.05$) y circunferencia abdominal ($p < 0.05$) en comparación con el grupo control normolipidémico. La media \pm EEM en cifras de tensión arterial sistólica en el grupo dislipidémico aterogénico fue de 122.0 ± 5.6 mmHg comparado con el grupo control normolipidémico, el cual fue de 112.7 ± 3.4 mmHg, $p < 0.05$ y en el grupo dislipidémico no aterogénico fue de 117.7 ± 1.5 mmHg.

Por diseño del estudio, el grupo de mujeres obesas premenopáusicas con dislipidemia aterogénica ($p < 0.0001$) y no aterogénica ($p < 0.001$) mostró concentraciones séricas significativamente más altas de colesterol total, triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-VLDL en comparación con el grupo control normolipidémico. De manera similar, la concentración plasmática del colesterol no-HDL fue mayor en el grupo de mujeres obesas con el perfil aterogénico y no aterogénico ($p < 0.0001$, respectivamente). Además, ambos grupos mostraron concentraciones séricas más bajas de colesterol-HDL ($p < 0.0001$ y $p < 0.01$) que el grupo normolipidémico (cuadro 2). De acuerdo con la prueba de tolerancia a la glucosa oral, las mujeres obesas con dislipidemia aterogénica mostraron concentraciones séricas más altas de glucosa plasmática en ayuno y glucosa a los 120 minutos posterior a la administración oral de 75 gramos de glucosa comparado con el grupo control normolipidémico ($p < 0.05$). La media \pm EEM del índice HOMA-IR fue más alta en el grupo con dislipidemia aterogénica (3.6 ± 0.4) que en el grupo con dislipidemia no aterogénica (2.5 ± 0.1) y que en el grupo control normolipidémico (2.5 ± 0.6), aunque los valores de p no son significativos. Es interesante que las concentraciones séricas de insulina basal e insulina postcarga a los 120 minutos no son significativas entre los grupos de mujeres estudiados (cuadro 3).

Cuadro 1. Características antropométricas y tensión arterial

<i>Variable</i>	<i>Grupo Normolipidémico</i>	<i>Dislipidemia no Aterogénica</i>	<i>Dislipidemia aterogénica</i>	<i>Total</i>
n (%)	10 (8.0)	91 (72.8)	24 (19.2)	125 (100)
Edad (años)	36.0 ± 2.7	36.9 ± 0.7	38.3 ± 1.7	36.9 ± 0.6
IMC (Kg/m ²)	35.7 ± 1.5	33.3 ± 0.4*	34.3 ± 1.1	33.8 ± 0.3
CA (cm)	108.6 ± 2.9	103.4 ± 0.9*	106.5 ± 4.9	104.2 ± 1.0
Grasa corporal (%)	44.5 ± 1.0	42.0 ± 0.6	43.0 ± 1.2	42.2 ± 0.5
TAS (mmHg)	112.7 ± 3.4	117.7 ± 1.5	122.0 ± 5.6*	117.0 ± 1.2
TAD (mmHg)	76.0 ± 3.6	76.3 ± 0.9	74.7 ± 2.4	76.0 ± 0.8

Valores expresados como media ± error estándar de la media

IMC. Índice de masa corporal, CA. Circunferencia abdominal, TAS. Tensión arterial sistólica, TAD. Tensión arterial diastólica

*p < 0.05 vs grupo normolipidémico

Cuadro 2. Características metabólicas

<i>Variable</i>	<i>Grupo Normolipidémico</i>	<i>Dislipidemia no aterogénica</i>	<i>Dislipidemia aterogénica</i>	<i>Total</i>
n (%)	10 (8.0)	91 (72.8)	24 (19.2)	125 (100)
Colesterol total (mg/dL)	151.7 ± 2.8	188.5 ± 3.9**	218.1 ± 7.0***	190.4 ± 3.3
Triglicéridos (mg/dL)	80.3 ± 10.0	129.8 ± 5.3**	223.9 ± 10.9***	142.0 ± 5.4
Colesterol-HDL (mg/dL)	48.6 ± 2.9	41.7 ± 0.9*	33.9 ± 0.9***	40.9 ± 0.8
Colesterol-LDL (mg/dL)	87.0 ± 2.2	120.8 ± 3.4**	139.4 ± 6.8***	121.2 ± 2.8
Colesterol-no HDL (mg/dL)	103.1 ± 2.7	146.7 ± 3.5***	184.2 ± 6.8***	149.6 ± 3.2
Colesterol-VLDL (mg/dL)	16.1 ± 2.0	26.0 ± 1.1**	44.8 ± 2.2***	28.4 ± 1.1

Valores expresados como media ± error estándar de la media

Significancia estadística comparada con el grupo normolipidémico: *p < 0.01, **p < 0.001, ***p < 0.0001

Cuadro 3. Prueba de tolerancia a la glucosa oral e índice HOMA-IR

<i>Variable</i>	<i>Grupo Normolipidémico</i>	<i>Dislipidemia no aterogénica</i>	<i>Dislipidemia aterogénica</i>	<i>Total</i>
n (%)	10 (8.0)	91 (72.8)	24 (19.2)	125 (100)
Glucosa 0' (mg/dL)	92.6 ± 2.5	94.3 ± 0.9	101.2 ± 3.4*	95.1 ± 0.8
Glucosa 120' (mg/dL)	113.9 ± 11.8	117.2 ± 2.6	133.7 ± 5.7*	120.0 ± 2.3
Insulina 0' (μUI/mL)	10.6 ± 2.3	10.6 ± 0.5	14.2 ± 1.6	10.9 ± 0.4
Insulina 120' (μUI/mL)	59.4 ± 17.3	68.6 ± 5.0	87.8 ± 13.5	69.8 ± 4.3
HOMA-IR	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.1	3.6 ± 0.4	2.6 ± 0.1

Valores expresados como media ± error estándar de la media

*p < 0.05 vs grupo normolipidémico

DISCUSIÓN

En este estudio se comparó el índice de resistencia a la insulina medido mediante el HOMA en tres grupos de mujeres obesas premenopáusicas, uno con dislipidemia aterogénica y otro con dislipidemia no aterogénica, y un grupo control normolipidémico. El IMC y la circunferencia abdominal no tuvieron repercusión en la dislipidemia aterogénica y no aterogénica porque fueron, incluso, más altas en el grupo control normolipidémico, lo cual se traduce en que estos parámetros no tienen relación con el perfil metabólico entre los grupos estudiados de mujeres. Sin embargo, el grupo con dislipidemia no aterogénica y el grupo control normolipidémico tienen cifras más bajas de tensión arterial sistólica y menor índice HOMA-IR en contraste con el grupo dislipidémico aterogénico con cifras sistólicas más altas y mayor índice HOMA-IR. Por lo tanto, se sabe que la tensión arterial está directamente relacionada con la resistencia a la insulina y la concentración de ésta. Algunos trabajos insisten en la importancia de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en la génesis de la hipertensión arterial sistémica.²² Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró significado estadístico entre los grupos en relación con el índice HOMA-IR y las concentraciones séricas de insulina. Las dislipidemias incrementan la expresión de los componentes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). El aumento en la producción de angiotensina y angiotensina II parece un mecanismo que une a la obesidad, las dislipidemias y la hipertensión arterial sistémica.²³ Además, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona estimula la acumulación del colesterol-LDL, particularmente la forma oxidada, lo que provoca disfunción endotelial implicados en la fisiopatología de la aterosclerosis. En un estudio prospectivo de 10.8 años de seguimiento de concentraciones de lípidos plasmáticos en 16,130 mujeres sanas, 4,593 mujeres desarrollaron hipertensión arterial sistémica; sin embargo, la dislipidemia aterogénica estuvo asociada con mayor incidencia con el subsecuente desarrollo de la hipertensión arterial sistémica.²⁴ Aunque pocos estudios han evaluado exitosamente la naturaleza de la relación entre las concentraciones de lípidos plasmáticos y el desarrollo posterior de hipertensión arterial en mujeres obesas.

En un estudio de casos y controles realizado por Philip Barter, et al²⁵ se comparó a un grupo de sujetos con sobrepeso con y sin dislipidemia y se encontró: mejor

metabolismo de glucosa e insulina, bajas concentraciones de marcadores inflamatorios, menor circunferencia abdominal y tensión arterial normal en el grupo control (normolipidémico) en contraste con el grupo de casos (dislipidémico) con mayor circunferencia abdominal y una alteración metabólica generalizada. En ese mismo estudio se incluyeron individuos con tabaquismo, tratamiento con betabloqueadores, diuréticos, estatinas, mujeres con uso de anticonceptivos orales y postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal, condiciones que influyen en el metabolismo de la insulina y de los lípidos. En nuestro estudio estos factores fueron criterios de no inclusión y, de esta manera, obtuvimos el índice de resistencia a la insulina y concentraciones de lípidos séricos atribuible sólo a la obesidad entre los grupos de mujeres estudiados.

Finalmente, las diferencias del índice HOMA-IR y de las variables metabólicas entre los tres grupos de mujeres obesas de nuestra investigación pueden explicarse por las bases metabólicas de la dislipidemia aterogénica. De tal manera que el grupo con un perfil de lípidos aterogénico muestra mayores concentraciones séricas de glucosa e insulina basal y, consecuentemente, mayor índice HOMA-IR.

CONCLUSIONES

La dislipidemia aterogénica es un factor importante de riesgo para el inicio y progresión de la aterosclerosis, con ella se asocian -con riesgo variable- eventos cardiovasculares adversos. El IMC y la circunferencia abdominal no mostraron relación con el perfil metabólico entre los grupos de mujeres estudiados porque fueron más altos en el grupo control normolipidémico. La obesidad asociada con mayor índice de resistencia a la insulina predispone a mayor riesgo de hipertensión arterial en el grupo de mujeres obesas con dislipidemia aterogénica. De igual manera, este mismo grupo expresa mayor riesgo para diabetes mellitus tipo 2 por tener mayores concentraciones de glucosa e insulina basal y dos horas postcarga. Mientras que el grupo con dislipidemia no aterogénica expresa menor riesgo, a pesar de tener obesidad. Por esto es conveniente hacer el diagnóstico y tratamiento oportuno de obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia no aterogénica y, sobre todo, dislipidemia aterogénica en grupos de edad jóvenes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal médico y de laboratorio de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana San Nicolás de Hidalgo. Así como a la Unidad de Investigación y Epidemiología Clínica del Hospital General Regional No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia, Michoacán, México. Finalmente, nuestro agradecimiento especial a todas las mujeres que participaron de manera voluntaria en este estudio.

REFERENCIAS

- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. ENSANUT 2006.
- Bloomgarden ZT. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 2007;30(8):2164-70.
- Genoud M, Wietlisbach V, Feihl F, Mermod A, et al. Surrogate Markers for Atherosclerosis in Overweight Subjects with Atherogenic Dyslipidemia: The GEMS Project. *Angiology* 2008;59(4):484-92.
- Jensen K. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):Suppl 1 s57-s63.
- Vinik AI. The Metabolic Basis of Atherogenic Dyslipidemia. *Clinical Cornerstone* 2005;7[2/3]:27-35.
- Grundey. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006;8:Suppl 1:S21-7.
- Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 2001;42:2007-14.
- Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, et al. Molecular Mechanism of Insulin Resistance and Obesity. *Exp Biol Med* 2003;228:1111-17.
- Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden, et al. The Atherogenic Lipoprotein Profile Associated With Obesity and Insulin Resistance Is Largely Attributable to Intra-Abdominal Fat. *Diabetes* 2003;52:172-79.
- McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism* 2004;53:495-99.
- Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, et al. The Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5698-703.
- Marsh JB. Lipoprotein metabolism in obesity and diabetes: insights from stable isotope kinetic studies in humans. *Nutr Rev* 2003;61:363-75.
- Bittner V. Perspectives on Dyslipidemia and Coronary Heart Disease in Women. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1628-35.
- Barrett CE, Giardina EGV, Gitt AK, Gudat U, et al. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2004;164:934-42.
- Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, et al. Visceral Adipose Tissue Cutoffs Associated With Metabolic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women. *Diabetes Care* 2003;26:1413-20.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National, High Blood Pressure, Education Program, Coordination, Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Standards of Medical Care in Diabetes- 2008. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31:S12-S54.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 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.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
- Aguilar Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42(8):1298-307.
- Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2399-403.
- Balkrishna M, Singh MD, Jawahar L, Mehta L. Interactions Between the Renin-Angiotensin System and Dyslipidemia. Relevance in the Therapy of Hypertension and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1296-304.
- Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridke PM, Gaziano JM. A Prospective Study of Plasma Lipid Levels and Hypertension in Women. *Arch Intern Med* 2005;165:2420-27.
- Philip Barter, Ruth McPherson Y, Kijoung Song, Antero Kesäniemi Y, et al. Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:2045-49.



Análisis por tomografía computada del golfo de la yugular alto y su asociación con patología de oído. Experiencia en el Hospital Juárez de México

Enrique Granados Sandoval,* Rocío Zepeda Cianca,** Claudia Sandoval González,*** Gilberto Vázquez Sánchez,**** Gustavo A Casian Castellanos¹

RESUMEN

Antecedentes: Es importante determinar un padecimiento de otro porque pueden estar expuestos a traumatismos o a riesgo quirúrgico.
Objetivo: determinar la incidencia de golfo de la yugular alto y la posibilidad de patología asociada con esta variación anatómica en estudios tomográficos.

Material y método: se evaluaron 500 mastoides por tomografía de alta resolución con golfo de la yugular alto durante un periodo de cinco años (1999-2004) y se analizó la patología asociada. Se realizaron cortes axiales y coronales de mastoides con tomografía computada de alta resolución, con espesor de corte de 1.5 mm y avance de la mesa de 1 mm.

Resultados: 56% de los golfos de la yugular altos se asoció con otitis media crónica y en 20% no se encontró patología asociada, 12% con otomastoiditis y 12 % asociado con diversas patologías .

Conclusión: aunque el golfo de la yugular alto es una variante anatómica, se asocia frecuentemente con patología y tiene una relación estrecha con lesiones del oído.

Palabras clave: golfo de la yugular alto, tomografía computada, otitis media crónica.

ABSTRACT

Background: It is important to identify a condition that may otherwise be exposed to trauma or surgical risk.

Objective: To determine the incidence of high jugular of the Gulf and the possibility of pathology associated with this anatomic variation in tomographic studies.

Material and methods: 500 mastoid were evaluated by high-resolution CT of the jugular gulf high during a period of five years (1999-2004) and analyzed the associated disease. We cut axial and coronal CT scan of mastoid with high resolution, with a thickness of 1.5 mm and cutting table feed of 1 mm.

Results: 56% of the gulfs of the high jugular was associated with chronic otitis media and 20% was not found associated disease, 12% and 12% otomastoiditis associated with various pathologies.

Conclusion: Although the Gulf of high jugular is an anatomical variant, is often associated with pathology and has a close relationship with ear injuries.

Keywords: Gulf of high jugular, computed tomography, chronic otitis media.

* Profesor titular del curso de Radiología e Imagen del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE y del Hospital Juárez de México.

** Médica adscrita al servicio de Radiología e Imagen del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE.

*** Médica adscrita de la Unidad Lomas Altas del CT Scanner de México.

**** Jefe de Patología del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE.

¹ Jefe de Servicio de Radiología del Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Enrique Granados Sandoval. Norte 72B 6016, colonia Aragón Inguarán, CP 07820, delegación Gustavo A Madero. Correo electrónico: henryluz18@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Granados SE, Zepeda CR, Sandoval GC, Vázquez SG, Casian CGA. Análisis por tomografía computada del golfo de la yugular alto y su asociación con patología de oído. Experiencia en el Hospital Juárez de México. Med Int Mex 2009;25(3):197-201.

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

La porción terminal del seno sigmoideo cursa hacia adelante, para entrar en el agujero yugular, gira hacia el lado, para expandirse y formar una dilatación conocida como bulbo o golfo de la yugular, situada por debajo del suelo de la cavidad timpánica, separado por una lámina ósea, de espesor variable (figura 1). El golfo de la yugular recibe el drenaje de los senos sagital superior e inferior, lateral, sigmoideo petroso y cavernoso y se continúa hacia abajo, como vena yugular interna.

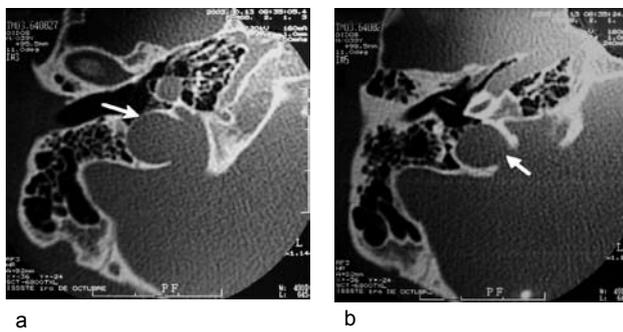


Figura 1. a) Tomografía computada axial en la que se aprecia buen desarrollo y neumatización de las celdillas mastoideas y lámina ósea intacta (flecha blanca). b) Corte superior que muestra el oído medio e interno sin lesión aparente y con golfo de la yugular alto (flecha blanca) a nivel de la vuelta basal de la cóclea (flecha negra).

El golfo de la yugular alto es una variante anatómica con una posición por encima del reborde timpánico inferior (hipotímpano) y tiene distintas variedades que, dependiendo de la amplitud y altura, se clasifica en:^{2,3}

- a) Bulbo yugular alto: se encuentra por encima del borde inferior del anillo timpánico y en la tomografía axial aparece a nivel del giro basal de la cóclea (Figura 2).
- b) Bulbo de la yugular dehiscente: se define cuando el golfo yugular alto protruye al oído medio por un defecto de la lámina ósea que separa el bulbo yugular del hipotímpano, y en la tomografía computada se observa como una masa intratimpánica.
- c) Divertículo yugular: es una evaginación del bulbo yugular alto localizada en la porción superior y medial de la pirámide petrosa y es posterior al conducto auditivo interno y no afecta al oído medio.

Es importante determinar un padecimiento de otro porque pueden estar expuestos a traumatismos o a riesgo quirúrgico.



Figura 2. Tomografías en cortes axiales que muestran: a) golfo prominente con una lámina ósea muy delgada (flecha blanca) y sin llegar a protruir, y b) Golfo de la yugular alto (flecha blanca) que rebasa el giro basal de la cóclea sin lesión agregada.

La vena yugular interna pasa por el agujero rasgado posterior, a su vez dividido por un tabique fibroso en un compartimiento vascular más grande por donde pasa la vena yugular y un compartimiento neural antero-lateral más pequeño, por donde pasan los nervios craneales glosofaríngeo (IX), vago (X) y accesorio espinal (XI). Cuando estos nervios se afectan por una tumoración, generalmente de la vena yugular a este nivel, se asocia con el síndrome de Vernet (figura 3).⁵ En general, la anatomía de oído se evalúa con tomografía computada y la neurovascular con resonancia magnética.

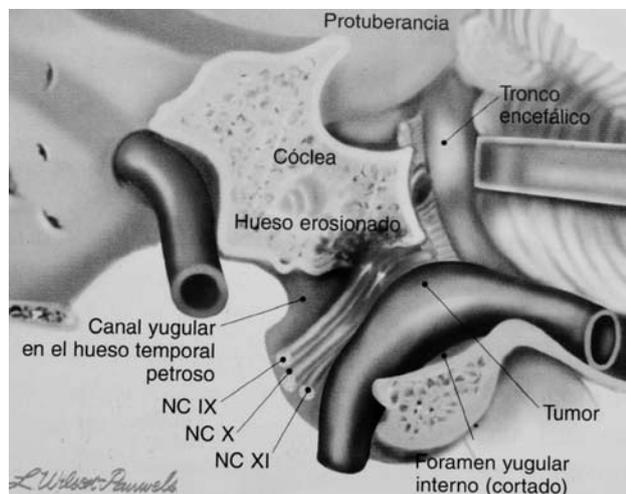


Figura 3. Esquema que muestra la relación entre glomus yugular y los nervios IX, X y XI, síndrome de Vernet.

La carótida aberrante es otra anomalía vascular menos frecuente, pero es un diferencial de tipo vascular muy importante y se observa como una tumoración intratimpánica que puede extenderse hacia la ventana oval (figura 4).⁴

Un golfo de la yugular alto puede ser un hallazgo durante una exploración clínica; sin embargo, esta anomalía puede estar asociada con múltiples patologías.

Nuestro objetivo es establecer la frecuencia con la que se encuentra cualquier lesión o patología cuando el golfo de la yugular es alto, en cualquiera de sus tres variantes, si hay alguna relación, y determinar la edad y el sexo más afectado.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo (enero de 1999 a enero de 2004) con tomografía de alta resolución efectuado en 500 mastoides con golfo de la yugular alto, sin importar su edad, procedencia o causa. Se utilizó un tomógrafo helicoidal de alta resolución, marca Shimatzu; se realizaron secuencias axiales y coronales, 95% en fase simple y de alta resolución,

y sólo 5% en fase contrastada. Los cortes se hicieron de 1.5 mm de avance de la mesa y 1 mm de espesor de corte; se analizaron la situación y el calibre del golfo yugular. En los estudios que se requirió utilizar medio de contraste, se administraron 150 cc de Optiray, con inyector a 2 cc por segundo. Para su estudio se tomaron en cuenta parámetros de frecuencia de presentación de la lesión en el oído, patología más frecuente y oído afectado, así como asociación con otras patologías.

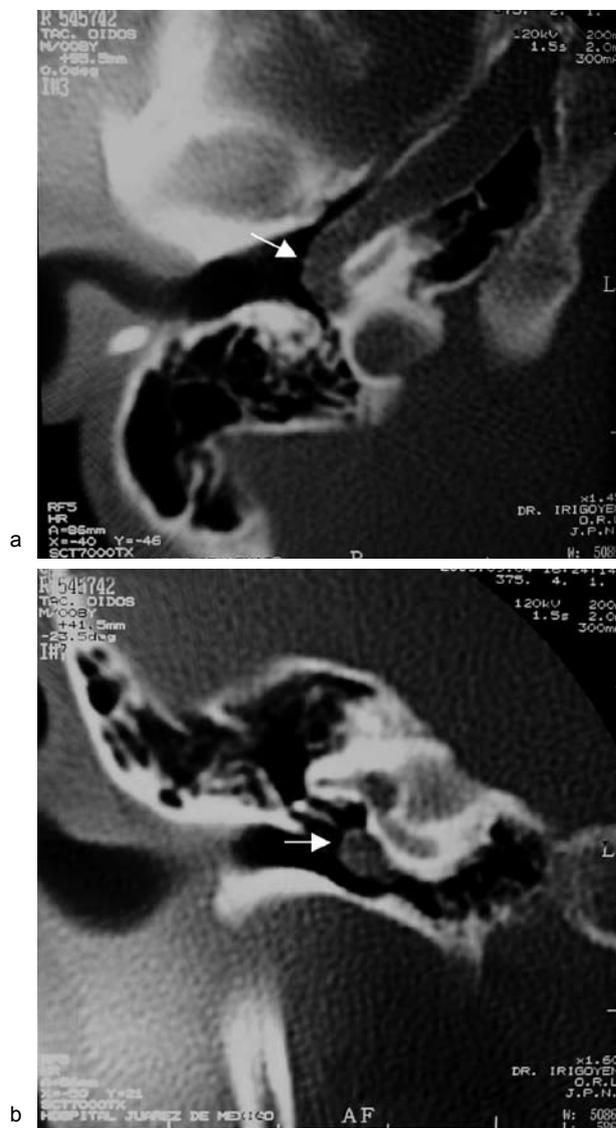


Figura 4. a) Corte axial con golfo de la yugular alto asociado con trayecto vascular aberrante de carótida interna derecha que transcurre por arriba del giro basal de la cóclea, flecha blanca. b) Corte coronal que muestra un trayecto aberrante de la ACI que se observa como una tumoración dentro del tímpano (flecha blanca).

RESULTADOS

De las 500 mastoides con golfo de la yugular alto revisadas por tomografía se encontró que 80% se asociaron con, por lo menos, una patología y sólo 20% no mostró ningún dato de patología.

Las patologías encontradas en nuestro estudio se resumen en el cuadro 1 y en la figura 5; la más frecuente fue la otitis media crónica, que se observó en 56% de todas las mastoides con golfo de la yugular alto.

Cuadro 1. Patologías encontradas

Patología asociada	%	Figura
Otitis media crónica	56	9
Golfo alto sin patología	20	1 y 2
Otomastoiditis	12	6
Colesteatoma	5	8
Cambios posquirúrgicos	2	
Miringo y timpanoesclerosis	2	
Otros	3	
a) Histiositosis X		5
a) Histiositosis X		5
b) Rabdiomiosarcoma		
c) Glomus yugular		
d) Trayecto anómalo de la ACI		4
e) Oído congénito		7
Total	100	7

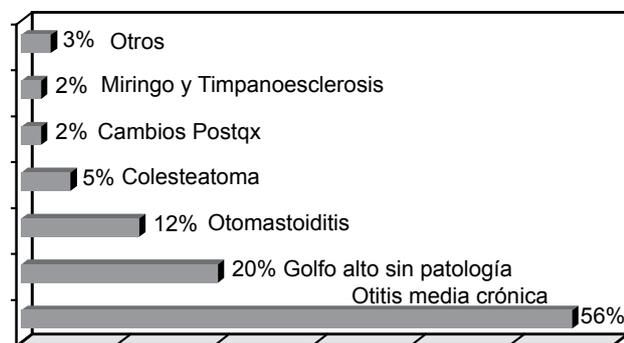


Figura 5. Patología asociada

Algunas mastoides tienen más de una lesión; se encontró que la otomastoiditis fue la patología más frecuentemente combinada con otitis media y con colesteatoma. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Patologías mixtas

1. Otomastoiditis y otitis media crónica	36%
2. Otomastoiditis y colesteatoma	10%

El oído más afectado fue el izquierdo, con 57% de los casos y, con respecto al sexo, no hubo una diferencia importante (cuadro 3).

Cuadro 3. Sexo y lado afectado

	Oído derecho	Oído izquierdo
Femenino	18%	27%
Masculino	25%	30%

No se tomaron como referencia las manifestaciones clínicas, como: tinnitus, vértigo u otros síntomas que se presentan con bulbo de la yugular alto.

DISCUSIÓN

Existe una relación con el golfo de la yugular alto y la patología de oído, aunque no puede afirmarse que ésta sea la responsable directa, por causa-efecto, de la aparición de lesiones en el oído. En nuestro estudio hubo múltiples patologías agregadas que lo afectaron directamente, y observamos que el golfo de la yugular alto no tiene relación, por sí solo, para agravar o complicar aún más al oído; sin embargo, se encontró patología en 80% de los oídos, cifra que nos parece muy alta para ser, simplemente, una variante anatómica; de estos, 56% tenía otitis media crónica y sólo 20% no tuvieron lesión agregada.

Los procesos de tipo inflamatorio infeccioso que afectan el oído pueden manifestarse a muy temprana edad y producir oídos crónicamente infectados, como la otitis media, que puede complicarse con colesteatoma. Dependiendo del tiempo de evolución y de la permanencia de estas patologías puede haber alteraciones en el desarrollo y neumatización de las celdillas mastoideas, lo que además significaría encontrar otomastoiditis. En este estudio se intentó demostrar que muchas de las patologías de oído pueden asociarse, frecuentemente, con golfo de la yugular alto.^{6,7}

CONCLUSIÓN

La tomografía computada de alta resolución es el mejor método diagnóstico de imagen para evaluar el golfo de la

yugular alto, las características propias y si se asocia con alguna patología de oído.^{3,6} La frecuencia de asociación de golfo de la yugular alto no determina la responsabilidad existente de patología de oído. Tampoco se encontró relación entre el tamaño del golfo y la extensión de la lesión, benignidad o malignidad de la lesión.

REFERENCIAS

1. Weber A, McKenna M. Radiologic Evaluation of the Jugular Foramen. *Neuroimaging Clinics of North America* 1994; 4(3):579-98.
2. Farrell FW, Hantz O. Protruding jugular bulb presenting as a middle ear mass: Case Report an brief review. *Am J Neuro-radiology* 1997;128:685-87.
3. Glasscock ME, Dickens JR. Vascular anomalies of the middle ear. *Laryngoscope* 1980;90:77-88.
4. Gal M, Pescio P, Vincey P. Jugular bulb diverticulum and facial paralysis. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1999;120(1):43-46.
5. Buckwalter JA, Sasaki CT. Pulsatile tinnitus arising from jugular megabulbdeformity: a treatment rationale. *Laryngoscope* 1983;93(12):1534-39.
6. Jahrsdoerfer RA, Cail WS, Cantrell RW. Endolymphatic duct obstruction from a jugular bulb diverticulum. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1981;90:619-23.
7. Couloigner V, Bozorg GA, Bouccara DJN. Strerkers o surgical treatment of the high juglar bulb in patients with meniere's disease and pulsatile tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256.224-29.
8. Wadin K, Wilbrand H. The topografhic relations of high jugular fossa to the inner ear: a radioantomic investigation. *Acta Radiol Diagnosis* 1986;27:315-24.
9. Bozorg G, Bouccara D, Julien N. Surgical treatment of vertigo induced by jugular bulb divertculum. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1995;116(1):31-37.
10. Helms J, Herberhold C. *Head and Neck Surgery*. Vol. 2. Surgical management of congenital ear malformations; 38.
11. Som PM, Bergers RT. Quistes, tumores y lesiones no neoplásicas de la mandíbula. En: Som PM, Huges HD, editores. *Radiología de cabeza y cuello*. 4ª ed. San Luis: Mosby. 2003:pp:958-9, 78, 82-84.
12. Lloyd TV, Van Aman M. Aberrant jugular bulb presenting as a middle ear mass. *Radiology* 1993;189:199-204.
13. Presutti L, Laudadio P. Jugular bulb diverticula. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53(1):57-60.
14. Clarós P, et al. Dehiscencia yugular en el hipotímpano: a propósito de nueve casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52:465-68.

Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada

Irene Pérez Páez,* Federico L Rodríguez Weber,** Enrique J Díaz Greene,*** Ricardo Cabrera Jardines****

RESUMEN

La diabetes mellitus es un padecimiento que ha tenido grandes repercusiones en la salud pública; en la actualidad es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la República Mexicana. A lo largo de los años, diferentes estudios han mostrado la asociación entre el descontrol glucémico y las complicaciones crónicas (microvasculares o macrovasculares, o ambas). La determinación de la glucosilación no enzimática de las proteínas sanguíneas establecida mediante las concentraciones de hemoglobina glucosilada ha demostrado ser un parámetro objetivo del control glucémico a través de un tiempo determinado. Existe un consenso internacional acerca de la medición y la interpretación de la hemoglobina glucosilada y sus resultados pueden variar en función de ciertas condiciones clínicas de los pacientes. No hay un valor único de hemoglobina glucosilada que sea aplicable a toda la población de diabéticos, por lo que la meta será llevar a los pacientes a concentraciones de glucosa lo más cercanas a la normalidad. Esto se reflejará en concentraciones de hemoglobina glucosilada y, lo más importante, en complicaciones crónicas asociadas a diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus, hemoglobina glucosilada, complicaciones crónicas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease with repercussion at great extent on public health, being currently the main cause of morbidity and mortality in our country. Through the years various trials have proved the association between glycemic control and chronic complications (micro and macrovascular). Therefore measurement of non-enzymatic glycosilation of blood proteins by determination of glycosilated hemoglobin is an objective parameter of glycemic control for a definite time. There is an international consensus on measurement and interpretation of glycosilated hemoglobin, and its results can vary according to certain clinical conditions of the patients. No unique value of glycosilated hemoglobin can be applied to an entire population of diabetics, therefore our target must be to achieve glucose levels as closest to normal, which will reflect on glycosilated hemoglobin levels and, most important, on its repercussions on chronic complications related to diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, glycosilated hemoglobin, chronic complications.

La diabetes mellitus se ha convertido en un grave problema de salud pública, favorecido por el inminente envejecimiento de la población, el incremento sustancial en la prevalencia de la obesidad y disminución de la actividad física.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el número de personas con diabetes mellitus tipo 2 en el

mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030.² En México se calcula que cerca de 8% de la población de entre 20 y 69 años padece diabetes mellitus tipo 2 y de estos cerca de 30% ignora que la padece. También se calcula hay más de cuatro millones de pacientes diagnosticados y en cerca de un millón aún no se ha establecido el diagnóstico, por lo que varios autores

* Residente Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, La Salle. Hospital Ángeles del Pedregal.

** Jefe de la División de Enseñanza Médica. Profesor adjunto del curso de especialidad de Medicina Interna.

*** Jefe del Curso de especialidad de Medicina Interna.

**** Departamento Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correo electrónico: irenonse@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Pérez PI, Rodríguez WFL, Díaz GEJ, Cabrera JR. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. Med Int Mex 2009;25(3):202-9.

Correspondencia: Dra. Irene Pérez Páez. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 1700, México, DF.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

tratan de describir esto como la punta de un gran iceberg.³ Esto ha tenido repercusiones en los últimos años porque se observó un incremento sostenido de la mortalidad por diabetes mellitus durante las últimas décadas, de tal forma que a partir del año 2000 la diabetes se convirtió en la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres, además de que los costos asociados al tratamiento y sus complicaciones representan una gran carga para los servicios de salud y para los pacientes.⁴

La evidencia acumulada durante la última década ha mostrado que los pacientes con diabetes mellitus tienen concentraciones elevadas de glucohemoglobinas, circunstancia que condiciona el envejecimiento prematuro dependiente del aumento en la glucosilación de proteínas y del riesgo de aterosclerosis por alteraciones en el metabolismo de las proteínas relacionado con el grado de control de la glucemia y de los lípidos.⁵

Datos provenientes del estudio del control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) muestran que el tratamiento intensivo retrasa la presentación y progresión de las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus tipo 1. Estos hallazgos se reprodujeron en el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de tal forma que de estos estudios y varios más se deriva el hecho de que la hemoglobina glucosilada se utilice para vigilar el control de la glucemia. En el manejo actual de los pacientes diabéticos, además de vigilar las cifras de glucosa en ayuno, resulta indispensable vigilar y controlar la glucosilación de las proteínas.^{6,7}

BREVE HISTORIA DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Pasaron varios años antes de que surgieran los grandes estudios clínicos que trataban de demostrar la utilidad de la hemoglobina glucosilada como un verdadero marcador de control glucémico. En 1962 Huisman y col, reportaron un incremento en una de las fracciones menores de la hemoglobina en cuatro pacientes con diabetes mellitus, que atribuyeron en forma inicial a la ingestión del hipoglucemiante oral tolbutamida, pero los intentos para reproducir *in vitro* este fenómeno no fueron exitosos.⁸

Samuel Rahbar, durante un estudio para detectar hemoglobinas anormales que incluía cerca de 1,200 pacientes de la Universidad de Cambridge, se percató que dos pacientes con antecedente de diabetes mellitus mostraban

un movimiento anormal en una de las fracciones de la hemoglobina. Esto los impulsó a estudiar, en el año 1968, a 47 personas con antecedente de diabetes mellitus con mal control glucémico. En todos describieron una banda anormal que llamaron “componente diabético” de la hemoglobina.⁹ Posteriormente se demostró que el “componente diabético” tenía características cromatográficas muy similares a la hemoglobina glucosilada (HbA1c), el cual es un componente menor de la hemoglobina descrita en forma inicial por Schnek y Schroeder en 1961.¹⁰ Estudios posteriores establecieron que el incremento de hemoglobina en los pacientes diabéticos era idéntica a la HbA1c.¹¹

CÓMO SE FORMA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La hemoglobina de los seres humanos está compuesta por tres variedades de hemoglobina llamadas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A es la más abundante porque sola representa, aproximadamente, 97%. Dentro de esta misma fracción hay varios grupos, también conocidos como fracciones menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), las cuales se diferencian entre sí de acuerdo con la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis.¹²

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos; se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glucemia, mayor glucosilación de la hemoglobina.¹³

Existe una relación directa entre la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glucosilación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no enzimático, que ocurre durante los 120 días de vida media del eritrocito; esto explica que se piense que la HbA1c representa un promedio de la glucemia en las últimas 6 a 8 semanas. Los resultados descritos por Fitzgibbon en 1976 mostraron que las concentraciones de HbA1c se incrementan conforme el eritrocito envejece. En los pacientes diabéticos el incremento es significativamente mayor, en comparación con pacientes sanos.^{13,14} Sin embargo, hay ciertas advertencias que debemos de tomar en cuenta al momento de interpretar los resultados. La HbA1c no representa las concentraciones de glucosa durante los

120 días que tarda el proceso de glucosilación. Mas aún, todo parece indicar que los cambios recientes en la glucemia del paciente se encuentran sobrerrepresentados en la hemoglobina glucosilada porque los modelos teóricos y los estudios clínicos sugieren que un paciente tendrá 50% de su HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante en los meses dos y cuatro.¹⁵

ESTANDARIZACIÓN DE CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Se han presentado grandes mejorías en los sistemas de medición de la hemoglobina glucosilada desde que ésta se introdujo en los laboratorios clínicos, alrededor del año 1977. En aquel entonces el método utilizado mostraba una pobre precisión y no existían calibradores o materiales adecuados para realizar un buen control de calidad, por lo que pronto se hizo aparente la diferencia significativa en los resultados producidos por diferentes laboratorios. Era evidente que la disparidad en los resultados se debía a la gran gama de métodos utilizados; comparar los resultados entre los distintos laboratorios era imposible.¹⁶ Peterson y col, fueron los primeros en intentar estandarizar las concentraciones de HbA1c; sin embargo, posterior a la publicación del estudio DCCT en 1993 uno de los objetivos principales de varios científicos fue realizar una estandarización internacional.¹⁷

La correlación entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las complicaciones crónicas demostrados en el DCCT y, posteriormente en el UKPDS, mostró la necesidad de medir la HbA1c, porque sus resultados se correlacionaban con el riesgo de complicaciones crónicas; sin embargo, en 1993, al final del DCCT, los métodos disponibles para medir HbA1c no estaban estandarizados entre los diferentes laboratorios, resultando difícil para el clínico y los pacientes extrapolar los resultados a las metas señaladas en el DCCT.¹⁸

La falta de estandarización derivó en que varios países realizaran su propio programa de estandarización. En Estados Unidos se llevó a cabo el Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina (NGSP), que se formó en julio de 1996 para implantar un plan desarrollado por la Asociación de Química Clínica, a través de un subcomité formado para la estandarización de hemoglobina glucosilada. El plan fue establecer un

sistema de referencia en los laboratorios que permitiera apoyarse uno con otro en una red que pudiera utilizarse para calibrar y estandarizar métodos comerciales de HbA1c y sistemas analíticos.¹⁶

El sistema BioRex 70 HPLC, establecido en el laboratorio central del DCCT, se eligió como el método patrón de referencia en el NGSP.¹⁸

En 1998, en Suecia, se llevó a cabo la estandarización a través de un sistema de cromatografía de intercambio iónico muy específica (Mono S) para realizar la calibración.¹⁷

En 1995 la Sociedad de Diabetes de Japón (SDJ), en colaboración con la Sociedad Japonesa de Química Clínica (JSCC), desarrolló un esquema de estandarización nacional a través de dos calibradores, que aproximadamente utilizaban 1,800 laboratorios en Japón.¹⁹

Una característica que compartían los programas nacionales es que no existía un sistema de referencia de materiales y de procedimientos de medición que fueran universalmente reconocidos y que pudieran comparar los resultados de HbA1c a nivel global. Para tratar estos conflictos y para tener disponible un sistema de estandarización en las mediciones de hemoglobina glucosilada, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) estableció un grupo de trabajo para preparar un sistema de referencia internacional. Desarrolló un método que mide específicamente la concentración de una sola especie molecular de HbA1c. Como resultado de este incremento en la especificidad los resultados obtenidos fueron diferentes en comparación con los sistemas utilizados hasta ese momento. Los resultados proporcionados por el IFCC eran de 1.5 y 2%, más bajos que los resultados del NGSP los cuales, a su vez, estaban relacionados con el DCCT. Esto generó un debate acerca de cómo debían interpretarse estos resultados. Posteriormente, cuando se compararon varias muestras a la vez, se mostró que los resultados entre los sistemas nacionales con el IFCC eran lineales. A través de grandes estudios comparativos entre los métodos se obtuvo una relación, conocida como la ecuación maestra que permitía transformar los resultados de un método en otro.^{16,20}

En la progresión de la discusión relacionada con los nuevos sistemas de referencia para estandarizar los resultados de hemoglobina glucosilada en mayo de 2007, a través de un consenso, se establecieron los siguientes parámetros aprobados por la American Diabetes Association (ADA), Asociación Europea para Estudio de Diabetes (EASD),

Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC):

Los resultados de la hemoglobina glucosilada deben estandarizarse en todo el mundo, utilizando para ello el nuevo método de referencia (IFCC).

El método de la Federación Internacional de Química Clínica es el único válido para llevar a cabo la estandarización.

Los resultados de la hemoglobina glucosilada deben comunicarse y expresarse utilizando las unidades IFCC (mmol/mol) junto con las que se utilizan en la actualidad (unidades NGSP, en %).

Los resultados del estudio ADAG permitirán expresar, también, los resultados en forma de valor medio de la glucosa derivado de la hemoglobina glucosilada (en mmol/mol).^{16, 20} (Cuadro 1)

Cuadro 1. Correlación HbA1C y niveles séricos de glucosa

HbA1c%	Mg/dL	Mmol/l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

HbA1C es hemoglobina glicosilada

Tomado de: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. Diabetes Care. 2008;31 Suppl 1:S112-54

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y SU RELACIÓN CON COMPLICACIONES CRÓNICAS

A lo largo de los años, diferentes estudios han mostrado la asociación entre el descontrol glucémico y las complicaciones crónicas (microvasculares o macrovasculares, o ambas).

El estudio Kumamoto, realizado en 110 japoneses, mostró que a base de un control intensivo de la glucemia de los pacientes (HbA1c = 7.1%), en comparación con el tratamiento convencional (HbA1c = 9.4%), se observó reducción y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes.²¹

Otro trabajo publicado es el Estudio Probabilístico de Veteranos, efectuado en 153 hombres: un grupo con tratamiento convencional y otro con tratamiento intensivo, que a pesar de que se redujeron 2% las cifras de hemoglobina

glucosilada en el grupo de tratamiento intensivo, no hubo diferencia significativa en los episodios cardiovasculares durante el seguimiento de ambos grupos.²²

Sin embargo, los dos grandes estudios que mencionaron la utilidad clínica de la HbA1C y su asociación con complicaciones microvasculares son el del control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) y el de diabetes del Reino Unido (UKPDS).

El estudio DCCT examinó si a través de un tratamiento intensivo era posible disminuir la frecuencia y gravedad de las complicaciones crónicas. Para esto, se reclutaron 1,441 pacientes con diabetes tipo 1, la mitad de ellos se asignó a tratamiento intensivo y la otra mitad a tratamiento convencional. El estudio mostró, luego de 6.5 años de seguimiento, que en el grupo de tratamiento intensivo el riesgo de retinopatía se redujo 76%, de proteinuria 54% y de neuropatía 60%.⁶ Los análisis subsecuentes mostraron que el principal determinante de riesgo de complicaciones en cada grupo de tratamiento eran las concentraciones de glucosa a lo largo del tiempo, representado por los niveles de HbA1c; se observó un incremento exponencial entre las complicaciones y las concentraciones de hemoglobina glucosilada.²³ Esto correspondía a cualquier valor anormal de HbA1c y no para valores de 8% como se creía. Además, se demostró que no existía un valor de hemoglobina glucosilada umbral por debajo del cual no hubiera riesgo de progresión de estas complicaciones.²⁴

En el DCCT la frecuencia de eventos cardiovasculares fue baja; sin embargo, a pesar de ello hubo mayor número de eventos en el grupo convencional comparado con el tratamiento intensivo, aunque no se pudo mostrar que tuviera significación estadística y se adjudicó a la baja edad de los pacientes reclutados.²⁵ Sin embargo, estudios epidemiológicos subsecuentes mostraron que durante el seguimiento de 17 años en estos pacientes hubo 46 eventos cardiovasculares, en 31 pacientes que habían recibido el tratamiento intensivo comparado con 98 eventos en 52 pacientes del tratamiento convencional. Esto se tradujo en reducción de cualquier riesgo cardiovascular en 42% ($p=0.02$) y la reducción de HbA1c se asoció, significativamente, con la disminución de esos eventos en el grupo de tratamiento intensivo.²⁶ Estudios posteriores han mostrado que más que la HbA1c es el valor promedio de glucosa el mejor indicador para predecir complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes.²⁷

El estudio DCCT sólo condujo pacientes con diabetes tipo 1, y existía la duda acerca de si los resultados podrían extrapolarse a pacientes con diabetes tipo 2 los cuales, además, constituían 90% de la población diabética. De tal forma que los resultados del estudio prospectivo del Reino Unido (UKPDS) surgieron para resolver esta duda.⁷ El estudio involucró 5,102 pacientes durante un periodo de seguimiento de 10 años. A partir de los resultados se demostró que se podía reducir el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía con menores cifras de glucosa cuando se establece una terapia intensiva y se reduce la hemoglobina glucosilada a una media de 7% en comparación con la terapia convencional que la redujo a 7.9%. Las complicaciones microvasculares se lograron reducir 25%. Así mismo, se estableció que con cada punto porcentual en la reducción de la HbA1c se logra disminuir 35% el riesgo de estas complicaciones y este riesgo puede bajarse en forma significativa aun en presencia de hiperglucemia, pero con concentraciones de de HbA1c inferiores a 8%. No se logró detectar un nivel de glucosa que estuviera por encima del valor normal (HbA1c >6.2%) que se relacionara con las complicaciones microvasculares. En este estudio se observó una reducción de 16%, pero sin significación estadística en el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita.⁷

El estudio mostró, además, que la reducción de la presión arterial a una media de 144/82 mmHg disminuía el riesgo de eventos cerebrovasculares, muertes relacionadas con la diabetes, la insuficiencia cardiaca, las complicaciones microvasculares y la pérdida de la vista.²⁸

El estudio ACCORD (Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular) incluyó 10,251 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, y como principales factores de riesgo: hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad. Ambos grupos tenían valores promedio de hemoglobina glucosilada en 8% y se asignaron al azar a recibir tratamiento intensivo con el objetivo de reducir el nivel de HbA1c por debajo de 6%, contra un tratamiento convencional para mantener la HbA1c entre 7 y 7.9%. Se concluyó, luego de 3.5 años de seguimiento, que utilizar un tratamiento intensivo para lograr niveles de HbA1c más bajos aumenta la mortalidad y no reduce los eventos cardiovasculares mayores, lo que llevó a terminar el estudio en este grupo de pacientes 18 meses antes de lo previsto.²⁹

El estudio ADVANCE (Estudio de Acción en Diabetes y Enfermedad Vasculares) incluyó a cerca de 11,140 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, asignados al azar a recibir un control de glucemia intensivo con glicazida modificada de liberación prolongada, aunado a otro fármaco para lograr valores de HbA1c de 6.5% o inferior a éste, *versus* un control estándar (HbA1c 7%). Después de cinco años de seguimiento la concentración de HbA1c fue inferior en el grupo de control intensivo con valores de 6.5% vs el tratamiento estándar con 7.3%. El control intensivo de las concentraciones de hemoglobina glucosilada logró reducir 10% los resultados combinados de eventos microvasculares y macrovasculares, sobre todo el riesgo de nefropatía en 21%. Sin embargo, el tipo de control al que se sometieron los pacientes no influyó en los eventos macrovasculares.³⁰

En diversos estudios se ha mostrado que la HbA1C es uno de los determinantes más importantes para complicaciones crónicas; sin embargo, se ha observado que la variabilidad de las concentraciones de glucosa puede ser un factor independiente para la presencia o progresión de dichas complicaciones, mediado a través de estrés oxidativo y en la producción de radicales libres; esto podía no verse reflejado en su totalidad con los niveles de HbA1c.^{31,32}

Kilpatrick y sus colaboradores realizaron un análisis con datos del estudio DCCT; sus resultados mostraron que la variabilidad en las concentraciones de glucosa sérica no era un factor adicional para la aparición de complicaciones microvasculares mas allá que lo predicho por el promedio de glucosa sérica. Las concentraciones de glucosa pre y postprandiales eran igualmente predictivas de complicaciones de pequeño vaso en pacientes con diabetes tipo 1.^{33,34}

En el estudio realizado por Lachin y colaboradores, nuevamente a través de datos proporcionados por el estudio DCCT, se concluye que la hemoglobina glucosilada explica virtualmente todas las diferencias para desarrollar complicaciones relacionadas con diabetes entre el grupo intensivo y el convencional. Mientras que otros factores, como la variabilidad de glucosa, pueden contribuir al riesgo de complicaciones. Sin embargo, esto sólo se refleja en una pequeña proporción en ambos grupos de tratamiento a través del tiempo.³⁵

En contraste con la variabilidad de glucosa, algunos estudios han sugerido que la variabilidad en las concentraciones de

HbA1c es la que podría contribuir al incremento de las complicaciones micro y macrovasculares, indicando tal vez que las fluctuaciones de glucosa sérica a largo plazo son las que tienen mayor influencia en el desarrollo de complicaciones.^{36,37}

CONDICIONES QUE MODIFICAN EL RESULTADO DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Se ha descrito que existen diferentes factores que pueden llegar a modificar las concentraciones de HbA1c, como las hemoglobinas anormales y las alteraciones derivadas de fármacos y ciertos padecimientos.

Las variaciones genéticas y las formas derivadas de modificaciones químicas pueden afectar los valores de HbA1c. La hemoglobina normal de los adultos (HbA) se glucosila a la forma HbA1c, pero cuando existen formas anormales éstas pueden formar otros productos glucosilados, como HbS1c y otras más en lugar de HbA1c. Además, existen estudios que sugieren que las hemoglobinas anormales se glucosilan a diferente velocidad que la HbA, lo cual podría alterar también los resultados.^{38,39}

La Hb-carbamilada suele aparecer en pacientes con insuficiencia renal y su concentración es proporcional a la concentración de urea y es indistinguible de la HbA1c por algunos métodos; esto puede incrementar falsamente las concentraciones de HbA1c. Pero a pesar de la posible interferencia con la Hb-carbamilada los resultados de la HbA1c son válidos para los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica utilizando el método adecuado.⁴⁰

Así mismo, las altas concentraciones de Hb-acetilada descritas en pacientes que ingieren ácido acetil salicílico en dosis mayor a 4 g/día y en algunos sujetos alcohólicos pueden presentar incrementos falsos de concentraciones de HbA1c.⁴¹

Cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media puede dar resultados falsos de HbA1c. La anemia por deficiencia de hierro puede llevar a incrementos en HbA1c por arriba de 2%, lo cual puede ser reversible al ser tratado con hierro.⁴² En cambio, la anemia hemolítica tiene el efecto opuesto al de la deficiencia de hierro al reducir las concentraciones de HbA1c.⁴³

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

La Asociación Americana de Diabetes establece como criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 cuando se obtiene:

- a) Glucosa plasmática en ayuno igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/L).
- b) Síntomas de hiperglucemia más una glucemia casual mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
- c) Glucosa plasmática a las dos horas mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

La OMS recomienda que la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) se mantenga como prueba diagnóstica, debido a que posee mayor sensibilidad y especificidad que la glucosa sérica en ayuno; sin embargo, el inconveniente de esta prueba es que representa mayor costo y es poco reproducible, por lo que la glucosa sérica en ayuno sigue siendo el método diagnóstico preferido.^{44,45}

Actualmente hay un gran interés en extender el uso de la medición de la hemoglobina glucosilada como método diagnóstico de diabetes mellitus. Sin embargo, si bien los resultados alterados de HbA1c pueden reflejar hiperglucemia, los resultados normales no la excluyen, debido a que como prueba diagnóstica carece de sensibilidad.⁴⁶ Por esto, diferentes estudios se han enfocado a usar la prueba de HbA1c junto con la de glucosa alterada en ayuno para realizar el diagnóstico o como prueba de escrutinio en pacientes con factores de riesgo preexistentes.

Hace poco algunos autores hicieron algunas recomendaciones para considerar la HbA1c como prueba diagnóstica en ciertos pacientes. Algunas de las recomendaciones son:

- a) La prueba de escrutinio deberá establecerse tan pronto se obtenga un resultado que incluya una muestra de glucosa en ayuno >100 mg/dL, prueba de glucosa al azar >130 mg/dL.
- b) La HbA1c >6.5 y menor a 6.9% confirmado por una prueba de glucosa específica (GA o CTOG) deberá establecer el diagnóstico de diabetes.
- c) La HbA1c >7% confirmado por otra HbA1c u otra prueba específica de glucosa plasmática (GA o CTOG) podrá establecer el diagnóstico de diabetes.^{47,48}

Sin embargo, no hay estudios con suficiente significado estadístico que determinen que la HbA1c por sí sola pueda considerarse prueba diagnóstica y, hasta la fecha, la ADA no recomienda usar las concentraciones de HbA1c para el diagnóstico de diabetes mellitus.⁴⁵

METAS DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Existen en la actualidad diferentes guías que tratan de orientar acerca de las concentraciones ideales de HbA1c en pacientes diabéticos, pero sin encontrar un consenso general. Los resultados de los estudios UKPDS y DCCT son los que han dado la mayor evidencia acerca de que si se mantiene un adecuado control glucémico puede disminuirse el riesgo de complicaciones vasculares. Esto lleva a la lógica de que si se obtienen valores normales de HbA1c se obtendrán mejores resultados en complicaciones y en supervivencia. Sin embargo, en algunos estudios se han encontrado resultados discrepantes que tienen como principales complicaciones mayor frecuencia de hipoglucemia y, en algunos casos, incremento de la mortalidad.

Ante estos resultados, varias asociaciones han dado sus recomendaciones acerca de las concentraciones “ideales” de HbA1c de acuerdo con los resultados arrojados en diferentes estudios.

Las guías del Grupo Europeo, basadas en los análisis del estudio DCCT, recomiendan que en los pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 deben obtenerse valores <7.5% para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares.^{49,50}

La ADA, por su parte, recomienda que los valores deberán ser <7%, con base en que el rango no diabético se encuentra entre 4 y 6% y a que un control más estricto con concentraciones de HbA1c en rangos normales o menor a 6% conduce a menor riesgo de complicaciones, pero bajo el costo de un alto riesgo hipoglucemia.⁴⁵

CONCLUSIONES

El estudio de la hemoglobina glucosilada requiere de ser medida e interpretada bajo los estándares internacionales. Hasta el momento se considera a esta prueba útil para el control del paciente diabético y no para su diagnóstico. No hay una cifra exacta de HbA1c que sea aplicable para todo paciente diabético; todo parece indicar que no debe ser un valor absoluto y dependerá más acerca de las características clínicas de cada paciente. Sin embargo, el consenso de las diferentes guías clínicas menciona que el valor meta para obtener un control adecuado del paciente diabético oscila entre <7 - <6.5%.

REFERENCIAS

1. Nathan DM. Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Modificación a la Norma Oficial Mexicana (NOM-015-ssa2-1994) para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus en la Atención Primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana (NOM-015-ssa2-1994) para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes.
4. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Pública Mex* 2002;44:266-82.
5. Terrés Speziale A. Confiabilidad y aplicabilidad de los nuevos criterios internacionales para el diagnóstico de diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 2002;49(4):212-20.
6. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
8. Huismans T, Dozy A. Studies on the heterogeneity of hemoglobin. V. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J Lab Clin Med* 1962;60:302-19.
9. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetes. *Clin Chim Acta* 1968;22:296-8.
10. Schnek A, Schroeder W. The relation between the minor components of whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electrophoresis. *J Am Chem Soc* 1961;83:1472-8.
11. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney H. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
12. Schroter W. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1980;134:95-8.
13. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976;57:1652-9.
14. Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT. Red-cell age-related changes of hemoglobins Ala+b and Alc in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976; 41:820-4.
15. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32(10 Suppl):B64-70.
16. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. *Clin Biochem Rev* 2007;28:163-68.
17. John WG. Haemoglobin A1c reference method. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:1-4.
18. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, et al. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.

19. Shima K, Endo J, Oimomi M, Omori Y, Katayama Y, Kanazawa Y, et al. Interlaboratory differences in GHb measurement in Japan, the fifth report of the GHb standardization committee, the Japan Diabetes Society. *J Japan Diab Soc* 1998; 41:317-23.
20. Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global Harmonization of Hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005;51:681-3.
21. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
22. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-88.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98.
25. The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
26. The DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
27. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared to HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:365-71.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
29. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:21i-33i.
30. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease—preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001;44:1118-20.
31. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-8.
32. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2006;29:352-55.
33. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486–1490
34. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease type 1. *Diabetologia* 2008; 51:365–371
35. Lachin JM, Genuth S, Nathan diabetes mellitus, Zinman B, Rutledge BN, DCCT/EDIC Research Group. Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial-Revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995 – 1001
36. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31:2198–2202
37. Prince, KT; Costacou, T; Orchard, TJ. Glycemia and cardiovascular risk in type 1 diabetes: reconciling conflicting results. *Diabetes*. 2006;55 1:A1
38. Aleyassine H. Glycosylation of hemoglobin S and hemoglobin C. *Clin Chem* 1980; 26:526–7.
39. Lee ST, Weykamp CW, Lee YW, Kim JW, Ki CS. Effects of 7 hemoglobin variants on the measurement of glycohemoglobin by 14 analytical methods. *Clin Chem* 2007;53:2202–5.
40. Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, et al. Can glucohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002;48(5):784-786.
41. Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, Muskiet FA, van der Slik W. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography, and enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993;39:138–42.
42. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. *Lancet* 1980;2:141
43. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood*. 1982;59:1348-50.
44. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S11-S14
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
46. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007; 24:333–43.
47. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD; Early Diabetes Intervention Program (EDIP). HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: The Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24:465–71.
48. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2447 - 2453.
49. The European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:253–66.
50. The European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:716–30.



Fibrosis nefrogénica sistémica

René Alfredo Bourlon Cuellar,* Oscar Quiróz Castro,** Christianne Bourlon de los Ríos,*** Rafael Vera Urquiza,**** Karina Contreras Zurita¹

RESUMEN

La fibrosis nefrogénica sistémica es una nueva enfermedad que se caracteriza por fibrosis tisular en pacientes con alteraciones de la función renal. Se asocia con exposición previa al medio de contraste con gadolínico en estudios de resonancia magnética. La progresión de la enfermedad puede condicionar la muerte. Es importante que el personal de salud tenga conciencia de la posibilidad de esta enfermedad en pacientes con factores de riesgo.

Palabras clave: fibrosis nefrogénica sistémica, fibrosis tisular, alteraciones de la función renal, gadolínico.

ABSTRACT

Nephrogenic systemic fibrosis is a new disease that is characterized by tissue fibrosis in patients with impaired renal function. Is associated with prior exposure to contrast medium with gadolinium magnetic resonance studies. The progression of the disease may affect death. It is important that health staff are aware of the possibility of this disease in patients with risk factors.

Key words: Nephrogenic systemic fibrosis, tisular fibrosis, impaired renal function, gadolinium.

* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

** Jefe del departamento de PET-CT

*** Médico general

**** Médico residente de Medicina Interna

¹ Médico residente de PET-CT
Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlon Cuellar. Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 476, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF. Correo electrónico: Rene6@prodigy.net.mx.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Bourlon CRA, Quiróz CO, Bourlon Rch, Vera UR, Contreras ZK. Fibrosis nefrogénica sistémica. Med Int Mex 2009;25(3):210-6.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La fibrosis nefrogénica sistémica es una nueva enfermedad descrita en 1997 en Estados Unidos y que ha sido objeto de estudio clínico y epidemiológico en los últimos años. Es una alteración fibrosante sistémica, debilitante, que puede llevar a múltiples complicaciones e, incluso, la muerte. La padecen pacientes con insuficiencia renal y existe una fuerte asociación entre su inicio y la exposición a agentes de contraste con gadolinio empleados en estudios de imagen, en especial resonancia magnética. Se han identificado características clínicas e histológicas asociadas con el padecimiento, pero no existe ningún hallazgo característico de la enfermedad, incluso las asociaciones de hallazgos clínicos e histológicos pueden verse en otras enfermedades.

Actualmente se cree que la incidencia de la enfermedad es más alta que lo reportado, debido a su reciente aparición y no adecuada identificación, que se confunde con otros padecimientos. El propósito de esta revisión es informar acerca de la frecuencia, factores de riesgo asociados y datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos que puedan orientar su identificación, puesto que no existe ningún tratamiento eficaz se considera fundamental la prevención e identificación temprana, para evitar complicaciones más graves.

Fibrosis nefrogénica sistémica

La fibrosis nefrogénica sistémica se identificó en Estados Unidos en 1997.¹ En el año 2000 se publicó un artículo donde Cowper, et al² describieron el caso de 15 pacientes en tratamiento sustitutivo con diálisis, que presentaban engrosamiento, endurecimiento e hiperpigmentación de la piel, así como pápulas y nódulos subcutáneos. En la histopatología mostraron incremento de fibroblastos en la dermis asociado con depósito de mucina y remodelación de colágeno, en ausencia de cambios inflamatorios. Fue entonces cuando esta enfermedad se denominó, inicialmente, dermatopatía fibrosante nefrogénica.³ Posteriormente se que la enfermedad no sólo afectaba la piel, sino también estructuras más profundas, como el músculo, la fascia, los pulmones y el corazón, por lo que su nombre se cambió al de fibrosis sistémica asociada a diálisis para, finalmente, pasar a su denominación actual al afirmarse que no sólo se presenta en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con diálisis, sino también en los que aún no reciben terapia sustitutiva.^{4,5,6}

Epidemiología

La prevalencia e incidencia exacta de este padecimiento se desconocen. El Centro Internacional para la Investigación de la Dermatopatía Fibrosante tenía, hasta febrero de 2008, un registro de 215 casos. Este registro es llevado a cabo por el Registro Internacional de la Universidad de Yale con el objeto de ayudar a la prevención y tratamiento de la enfermedad.⁷

Se trata de un padecimiento que ocurre, exclusivamente, en pacientes con insuficiencia renal, incluidos pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, insuficiencia renal aguda, en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal y con trasplante renal.^{8,9}

Se ha visto que la mayoría de los casos son adultos, aunque también existen algunos reportados en edad pe-

diátrica.⁸ Parece no existir predilección de género, raza, edad, causa de la enfermedad renal o la duración de la insuficiencia renal.^{10,11}

La relación entre el tiempo de inicio de la diálisis al del diagnóstico en algunas series se ha reportado, entre 2 meses a 15 años.¹²

Las pacientes en diálisis peritoneal parecen estar más afectados que los sometidos a hemodiálisis. Un estudio de casos y controles reportó que en un periodo de cuatro años la frecuencia de incidencia posterior a la exposición a gadolínico era más alta en pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis.¹³

Factores de riesgo

En un análisis retrospectivo de dos grandes existencias de laminillas de estudios de histopatología no se pudo identificar ningún caso antes del año 1997,¹ lo que reafirma la idea de que realmente se trata de una enfermedad nueva, quizá asociada con la exposición, en pacientes con insuficiencia renal, a nuevos medicamentos, agentes infecciosos o toxinas.

Epidemiológicamente se ha asociado con agentes que contienen gadolinio.⁷ Grobner y sus colaboradores fueron los primeros en sugerir el papel del gadolínico en al patogénesis de la fibrosis nefrogénica sistémica al observar que cinco de nueve pacientes con insuficiencia renal terminal desarrollaron la enfermedad 2 a 4 semanas después de la realización de un estudio de resonancia magnética.

Gadolinio

El papel patógeno del gadolinio en la fibrosis nefrogénica sistémica se ha demostrado por la existencia de depósitos de éste en los tejidos de pacientes afectos.^{8,14,15}

Tradicionalmente, los medios de contraste se han utilizado para mejorar la observación de estructuras anormales o lesiones en varias partes del cuerpo. Los medios de contraste utilizados en resonancia magnética son compuestos paramagnéticos que contienen metales iónicos provenientes de los elementos de transición o lantánidos de la tabla periódica de los elementos, como: manganeso, hierro o gadolinio. Estos metales tienen momentos magnéticos grandes y pueden acortar los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2) de los protones en el agua de los tejidos. El gadolinio posee el efecto más fuerte de todos los elementos en relación con el tiempo T1 porque tiene siete electrones no pares.

El gadolínico libre (Gd³⁺) es no tejido específico, no iónico e hiperosmolar (650 mosmol/kg). *In vivo* es poco soluble y altamente tóxico porque se distribuye en el hueso, ganglios linfáticos e hígado, además puede precipitarse con aniones, como los que se elevan en la insuficiencia renal llevando al daño tisular.

El gadolinio, como tal, también obstruye el paso de los iones de calcio en las células musculares y nerviosas alterando la neurotransmisión. Así mismo, interfiere con enzimas intracelulares y membranas celulares en el proceso de trasmetilación, fenómeno donde el Gd³⁺ reemplaza metales endógenos como el cinc y el cobre.

Para abatir los efectos dañinos del Gd³⁺ en los humanos, se necesita que éste sea estabilizado por sustancias no tóxicas. Esto se logra uniendo el Gd³⁺ a otro agente conocido como quelante. Los quelantes son moléculas orgánicas grandes que al formar complejos con el gadolínico, lo hacen más estable.¹⁶

La configuración de la molécula puede ser lineal o cíclica. En la actualidad, nueve complejos gadolínico-quelante han sido aprobados, de éstos ocho se utilizan en Europa y seis en Estados Unidos. La diferencia entre los diferentes complejos radica en la estabilidad química y capacidad para liberar iones de gadolínico, siendo más estables las moléculas cíclicas. Se ha evidenciado que la inestabilidad del complejo es un factor en la patogénesis de la fibrosis nefrogénica sistémica.¹⁷

Los quelantes de gadolínico se excretan casi sin modificación, exclusivamente por el riñón. El fármaco tiene una vida media de 1.3 horas en voluntarios sanos, 10 horas en pacientes con filtración glomerular entre 20 y 40 mL/min y 34 horas en pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal.^{18,19}

El desarrollo de la fibrosis nefrogénica sistémica se ha reportado tras la administración de todos los quelantes de gadolínico aprobados para su uso.

La magnitud del riesgo tras la exposición en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada se ha reportado en diversos estudios entre 2.5 y 5% en series de 400 y 450 pacientes en Dinamarca y Estados Unidos.^{37,29}

Existe evidencia de la relación dosis-respuesta. En un reporte en el que se incluyeron 301 pacientes a quienes se realizó un estudio de resonancia magnética con gadodiamide, 207 se efectuaron con doble dosis (0.2 mmol/kg) y 94 con dosis estándar (0.1 mmol/kg). Los 12 pacientes

que resultaron con fibrosis nefrogénica sistémica se encontraban en el grupo de los pacientes que recibieron el doble de la dosis usual. El riesgo relativo para fibrosis nefrogénica sistémica después de una doble dosis vs la dosis simple se calculó en 22.5 (95% IC 1.3-378).²⁰

Patogénesis

La patogénesis hasta ahora no está bien entendida. El parecido entre la fibrosis nefrogénica sistémica y la reacción del tejido a la lesión, así como la existencia de miofibrocitos en el tejido, sugiere que el papel de las citocinas fibrogénicas es importante, posiblemente resultando en una cascada similar a la de la cicatrización.⁶

Dos posibles contribuyentes a la exagerada fibrosis del tejido son: la activación del factor transformador del crecimiento (TGF) β -1 y el aumento de los fibroscitos circulantes.

El TGF β -1 en estudios *in situ* ha mostrado un marcado incremento en el ARNm de éste, en la piel y fascia de los pacientes afectados. De acuerdo con la teoría, un estímulo nocivo en células dendríticas produce TGF β -1. Se inicia un círculo vicioso porque el TGF β -1 regula la maduración de las células dendríticas y la presentación de antígenos, esto lleva a un reclutamiento y activación de las células dendríticas y mayor producción de TGF β -1, que resulta en fibrosis tisular.

La segunda teoría de los fibroscitos circulantes propone la existencia de una toxina que, directamente, estimula a la médula ósea a producir fibroscitos CD34+, los cuales se acumulan en el tejido afectado y producen colágena en ausencia de lesión.¹² Existe evidencia de que la fibrosis en fibrosis nefrogénica sistémica es producida más que por las células dendríticas, por los fibroscitos circulantes reclutados en los tejidos.⁶

En las dos teorías previas, el evento inicial es el depósito de toxinas, en este caso el gadolínico, en los tejidos. Específicamente los aniones, como el fosfato, que tienden a elevarse en la insuficiencia renal pueden considerarse un cofactor en el desarrollo de la fibrosis nefrogénica sistémica, ya que se precipitan con el GD³⁺ libre.⁶

CUADRO CLÍNICO

La fibrosis nefrogénica sistémica tiene dos principales características: 1) engrosamiento y endurecimiento de la piel que cubre las extremidades y el tronco y 2) expan-

sión y fibrosis de la dermis en asociación con fibrositos CD34-positivos. Puede variar la gravedad de leve hasta un problema devastador como una especie de esclerosis fibrosa sistémica. Se caracteriza por afectación cutánea en todos los casos y sistémica sólo en algunos.³

Los cambios cutáneos son las manifestaciones más significativas e impresionantes. La fibrosis nefrogénica sistémica típicamente se manifiesta como pápulas y placas induradas, nódulos subcutáneos, que pueden o no ser eritematosos o hiperpigmentados, y se distribuyen simétrica y bilateralmente.^{3,21,22} En la mayoría de los casos las lesiones inician en los tobillos, piernas, pies y manos y van evolucionando proximalmente para abarcar muslos, brazos y, con menor frecuencia, tronco y glúteos. Distribuciones poco usuales incluyen el abdomen bajo y medio. La cara típicamente no se ve afectada.

Las lesiones son precedidas por edema e inicialmente pueden confundirse con celulitis, posteriormente el edema desaparece y la piel se queda con un aspecto engrosado y textura firme. La piel toma un aspecto parecido a “piel de naranja”. Las lesiones pueden ser pruríticas o acompañarse de dolor agudo o sensación quemante.^{3,2,9,15}

Puede existir esclerodactilia y pérdida de los anexos cutáneos en el dorso de las manos y extremidades inferiores, a diferencia de las enfermedades autoinmunitarias no existe livedo reticularis.

La fibrosis nefrogénica sistémica puede causar la pérdida de la movilidad y contracción de múltiples articulaciones, llegando casi a una pérdida de la función y debilitamiento en un periodo breve, días a pocas semanas.²³ Estas contracturas se atribuyen a una fibrosis periarticular de la piel sobre la articulación y los tejidos subcutáneos y no a una enfermedad articular erosiva. Cerca de 5% de los pacientes desarrollan una forma fulminante de fibrosis nefrogénica sistémica, volviéndose dependientes de una silla de ruedas al poco tiempo del inicio de la enfermedad.

El corazón, los pulmones, el músculo esquelético y el diafragma pueden estar involucrados, en ocasiones conduciendo a complicaciones serias e inclusive la muerte. La enfermedad habitualmente progresa sin remitir. La gravedad de los hallazgos y la rápida progresión de la enfermedad de la piel, se asocian con peor pronóstico.²⁴

Diagnóstico

Está basado en el estudio histopatológico de la biopsia de un sitio involucrado, se necesita una muestra de músculo

para determinar la profundidad de la lesión. La segunda biopsia está justificada si en la primera no hay evidencia diagnóstica, pero el cuadro es altamente sugerente, dado que la enfermedad puede tener una distribución en parches.²²

En la histología con microscopio de luz los hallazgos pueden variar, desde una sutil proliferación de fibrositos dérmicos en lesiones tempranas, hasta un marcado engrosamiento de la dermis con importante proliferación de fibrositos con procesos dendríticos bien desarrollados y asociados con histiocitos y células dendríticas con factor XIIIa+.⁴

Las tinciones inmunohistoquímicas revelan abundantes células dérmicas CD34+.²⁵ Se ha sugerido que las CD34+ son fibrositos circulantes que han quedado secuestrados en la dermis.

Gruesos haces de colágena rodeados de mucina y fibras elásticas, así como gadolíneo en los tejidos pueden evidenciarse con tinciones especiales.^{14,15}

No existen pruebas de laboratorio específicas para fibrosis nefrogénica sistémica, pero dado que se trata de una enfermedad que se presenta con inflamación crónica, pueden existir elevaciones de la ferritina sérica, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, así como albúmina baja.¹¹

Diagnóstico diferencial

Se pueden considerar como diagnósticos diferenciales todas las enfermedades que causen engrosamiento y endurecimiento de la piel como: esclerosis sistémica-esclerodermia, escleromixedema, fascitis eosinofílica y amiloidosis. (Cuadro 1)

Existen algunos datos que pueden orientarnos más hacia una u otra enfermedad, pero es un dato diagnóstico característico de la fibrosis nefrogénica sistémica la no afección de la piel de la cara.

Tratamiento

No hay ningún tratamiento probado en pacientes con fibrosis nefrogénica sistémica, además de la recuperación de la función renal. Se han estudiado varios tratamientos y combinaciones de tratamientos, pero ninguno ha demostrado un beneficio consistente. Debido a que la fibrosis nefrogénica sistémica es una alteración nueva y poco común, la mayor parte de los estudios incluyen un pequeño número de pacientes con un seguimiento limitado.¹

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de la fibrosis nefrogénica sistémica

Patología	Características
Fibrosis nefrogénica sistémica	Pacientes con insuficiencia renal con antecedente de exposición a gadolínico La afección de la piel involucra extremidades y tronco y respeta la cara
Esclerodermia / Esclerosis sistémica	Asociación con fenómeno de Raynaud, calcinosis, alteraciones de la motilidad esofágica, telangiectasias y esclerodactilia. Frecuentemente afecta la cara Presencia de anticuerpos anticentrómero o anti-SCL70
Escleromixedema	Se asocia a una paraproteinemia Suele afectar la cara
Fascitis Eosinofílica	Presencia de infiltrado eosinofílico en la biopsia de piel que se extiende hasta la fascia muscular
Amiloidosis	Se identifica en patología con tinción Rojo Congo

En adición a otros tratamientos dirigidos a la mejora de la función renal o el proceso patológico, se recomienda la terapia física intensiva en todos los pacientes para prevenir o retroceder la incapacidad relacionada con la contractura de las articulaciones. Además, en las manos deben colocarse férulas en una posición funcional para prevenir la progresión de las contracturas en las articulaciones falángicas.

El trasplante renal puede ofrecer una esperanza de beneficio en pacientes que son candidatos para este procedimiento, dada la frecuente mejora de la fibrosis nefrogénica sistémica en pacientes que han recuperado la función renal, el trasplante renal es una opción, a pesar que la eficacia no está probada.

La fotoféresis extracorporeal, también llamada fotokuimioterapia, consiste en la exposición extracorporeal de células mononucleares de sangre periférica al 8-metoxisoraleno fotoactivado, seguido de la reinfusión de las células tratadas. La fotoféresis extracorporeal induce al factor de necrosis tumoral-alfa derivado de monocitos, que a su vez suprimen la síntesis de colágeno y favorecen la producción de colagenasas. A pesar de la mejoría reportadas con fotoféresis extracorporeal su beneficio no se demostrado del todo.

Otra opción es la fototerapia con luz ultravioleta A1 (UV-A1), que es una de las terapias más comunes en pacientes con fibrosis nefrogénica sistémica. Se basa en la

inhibición de la síntesis de procolágena en la piel humana. La UV-A1 provee el segmento más largo del espectro de la LUV, que es necesario para llegar a la dermis, con una capacidad insignificante para causar quemaduras. Los resultados son inconsistentes. Pero dado que tiene una seguridad relativa en comparación con otros tratamientos y algunas veces ha mostrado beneficio, es frecuentemente utilizada solo o en combinación con otras terapias.²⁶

Por último se encuentra la plasmaféresis.

Prevención

La medida preventiva más útil y recomendada es evitar el uso de agentes de contraste con gadolínico en pacientes con insuficiencia renal.

La FDA define como insuficiencia renal terminal cuando la diálisis es necesaria o hay una tasa de FG ≤ 15 ml/min.²⁷ En estos casos el uso de agentes de contraste con gadolínico debe evitarse, al menos que sea estrictamente necesario; también debe evitarse en casos de FNS o sospecha clínica de ésta.

Si el gadolínico debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada o avanzada se recomienda que: 1) el paciente debe ser debidamente informado de los riesgos, beneficios y alternativas; 2) la mayoría de los casos de fibrosis nefrogénica sistémica han sido consecuencia de la administración de gadodiamide; por lo tanto, se sugiere la administración de preparaciones como gadobenato y dimeglumina, que son principalmente excretados por el hígado y tienen menor probabilidad de liberar Gd3+ del quelante. 3) Debe darse la menor dosis posible para obtener el diagnóstico; 4) la hemodiálisis inmediata después de la administración de gadolínico logra retirar del sistema el agente de contraste y aunque no existe clara evidencia de su papel, se recomienda.²⁷

La primera alternativa a los contrastes con base de gadolínico en resonancia magnética es el usual medio de contraste iodado o no usar medio de contraste. En pacientes en diálisis o con una TFG < 30 mL/min, se prefiere el riesgo de una nefropatía por contraste iodado al riesgo de una complicación más grave como la fibrosis nefrogénica sistémica.

El riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica después de la exposición al gadolínico no se ha definido en pacientes que tienen una TFG estimada de 30-60 mL/min, puesto que la mayoría de los pacientes que han padecido fibrosis nefrogénica sistémica se encuentran en diálisis o en

insuficiencia renal terminal. La decisión de administrar gadolínico en este panorama requiere la consideración de factores de riesgo.

CURSO

La mayoría de los pacientes tiene evolución crónicas y no remitente.^{11,28} Se reporta¹¹ que 28% de los paciente no tuvieron mejoría, 20% mejora modesta y 28% murieron. Se ha descrito una forma fulminante en 5% de los pacientes, que resultan con contracturas en flexión y pérdida de la movilidad.²² La mejoría o remisión se describe en pacientes que recuperan la función renal, que parece detener e incluso parar la progresión y, en otros, incluso se ha observado regresión gradual. La enfermedad con afectación cutánea y la gravedad de esta se asocian con mal pronóstico, incluso fatal.

CONCLUSIÓN

La fibrosis nefrogénica sistémica es una enfermedad nueva que por su reciente emergencia muchos médicos podemos no estar familiarizados con ella y dejar pasar inadvertidos los casos, lo que significa un grave problema porque su asociación con el gadolínico y el aumento en la frecuencia y disponibilidad de los estudios de imagen son factores que influyen, directamente, en el aumento de su frecuencia. Por ahora, en México no hay hasta el momento ningún reporte de caso, lo que nos hace cuestionarnos acerca de si realmente no la ha habido, o no hemos sabido identificarla.

REFERENCIAS

1. Issa N, Poggio ED, Fatica RA, Patel R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008;75(2):95-111.
2. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
3. Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004;50:2660.
4. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:614.
5. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007;242:647.
6. Cowper SE, Bucala R, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis-setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:208.
7. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icnfd.org> (Accessed January, 2008).
8. LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermatopathy might be. *Arch Dermatol* 2003;139:928.
9. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148.
10. Moschella SL, Kay J, Mackool BT, Liu V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 35-2004. A 68-year-old man with end-stage renal disease and thickening of the skin. *N Engl J Med* 2004;351:2219.
11. Cowper SE, Bucala R, LeBoit PE. Case 35-2004: nephrogenic fibrosing dermatopathy. *N Engl J Med* 2005;352:1723.
12. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238.
13. Nephrogenic fibrosing dermatopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents. St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR* 2007;56:137.
14. High WA, Ayers RA, Chandler J, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:21.
15. High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:710.
16. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern. *Semin Dial* 2007;20:1.
17. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: A population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:264.
18. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5:491.
19. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, et al. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006;24:445.
20. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:586.
21. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383.
22. Edsall LC, English JC, Teague MW, Patterson JW. Calciphylaxis and metastatic calcification associated with nephrogenic fibrosing dermatopathy. *J Cutan Pathol* 2004;31:247.
23. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:614-617.

24. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve* 2004;30:569.
25. Maloo M, Abt P, Kashyap R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212.
26. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 2000; 106:663.
27. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm
28. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359.



Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte

Víctor Huggo Córdova Pluma,* Alejandra Correa Morales,** José Luis Artigas Arroyo,** María del Carmen de la Torre Sánchez,*** Miriam Vargas González****

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico es una alteración poco reconocida, pero con incremento en su frecuencia por la asociación con el síndrome metabólico, predominantemente con obesidad y diabetes mellitus. En México encontramos cada día más pacientes con cirrosis hepática y que en su momento cursaron con este padecimiento sin recibir el diagnóstico adecuado, situación capaz de transformar su historia natural. El siguiente trabajo busca definir la enfermedad, revelar sus causas, describir los mecanismos fisiopatológicos que la generan, establecer rutas diagnósticas, ofrecer diferentes abordajes terapéuticos y mencionar las complicaciones en la población adulta, mediante un exhaustivo análisis de bibliografías seleccionadas por un grupo de médicos con adiestramiento en metodología de la investigación. Se estudiaron más de novecientas citas bibliográficas y espacios electrónicos para, finalmente, incluir el material contenido solo en quinientas siete referencias. En su último capítulo se presentan exclusivamente trabajos realizados por investigadores mexicanos y se anexan diversas sugerencias de los autores en cuanto la dieta y el tratamiento 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 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, liver cirrhosis, nonalcoholic 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 del Hospital Ángeles del Pedregal.

** Miembro de la Jefatura de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

*** Residente de primer año de la especialidad en Medicina Interna de la Fundación Médica Sur. Facultad de Medicina de la UNAM. Ex Médica Pasante de Servicio Social Universitario de la Jefatura de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

**** Residente de segundo año de la especialidad en Medicina Interna del Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE. Facultad de Medicina de la UNAM. Ex Médica Pasante de Servicio Social Universitario de la Jefatura de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma. Jefatura de Posgrado y Vinculación. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Calle Fuentes 17, CP 14000, México, DF. Correo electrónico: vhcpl@ulsa.mx

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Córdova PVH, Correa MA, Artigas AJL, de la Torre SMC, Vargas GM. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. Med Int Mex 2009;25(3):217-28.

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

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El hígado graso no alcohólico debe considerarse en cualquier paciente con concentraciones de enzimas hepáticas anormales, con la exclusión de alcoholismo como causa de las mismas,^{199,200} y que se acompaña de características del síndrome metabólico. En este aumento de transaminasas predomina la TGP (la enzima más sensible) y rara vez exceden tres veces su valor normal¹⁸⁸ (algunos autores mencionan elevación de hasta 10 a 15 veces),¹⁹⁹ sin embargo, existen casos que cursan con enzimas hepáticas normales o con aumentos intermitentes en diferentes momentos. Mofrad y colaboradores¹⁸⁸ demostraron que las concentraciones normales de TGP no excluyen la esteatohepatitis no alcohólica e incluso estadios avanzados de fibrosis; otros autores están de acuerdo que el espectro completo de hígado graso no alcohólico puede observarse en individuos con transamina-

sas normales. Para identificar los casos de hígado graso no alcohólico, mediante la determinación de transaminasas, debe usarse el índice de TGP/TGO, pues típicamente la primera está más elevada, en comparación con lo que pasa en pacientes con enfermedad por alcoholismo, donde la segunda es mayor; la proporción es comúnmente TGO/TGP < 1 v en 65 a 90% de los casos; cuando el índice es > 1 tienen más fibrosis y enfermedad más avanzada.

Un algoritmo útil para determinar el hígado graso no alcohólico, a partir de elevación leve de transaminasas, se muestra es la figura 1.

La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) suele estar aumentada (> 35 U/L)¹⁶ en menos de 50% de los casos; la elevación de GGT en pacientes con enfermedad hepática crónica se asocia con daño de los conductos hepáticos y fibrosis.¹⁹⁹ Las anomalías en albúmina sérica o bilirrubinas son infrecuentes, a menos que exista enfermedad avanzada.

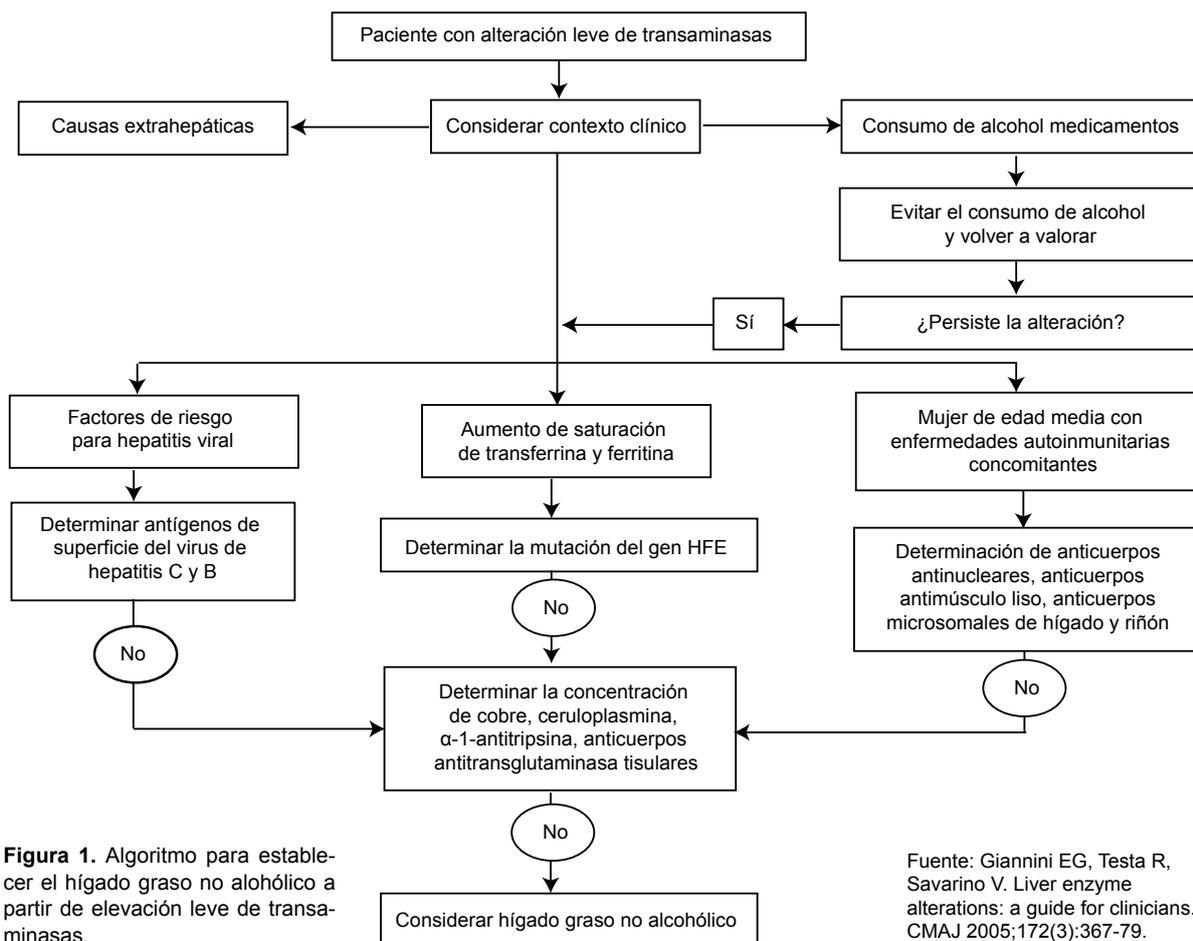


Figura 1. Algoritmo para establecer el hígado graso no alcohólico a partir de elevación leve de transaminasas.

Fuente: Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alterations: a guide for clinicians. CMAJ 2005;172(3):367-79.

El valor pronóstico positivo puede estimarse de series de pacientes con concentraciones anormales de enzimas.¹⁸ En el trabajo de Daniel y colaboradores,²⁰⁰ en 1,124 pacientes con elevación crónica de transaminasas, se marcaron 81 sujetos como negativos para enfermedad infecciosa, metabólica, autoinmunitaria o hereditaria, con antecedente de alcoholismo o medicamentos hepatotóxicos, y se les realizó una biopsia; de éstos, 73 tuvieron esteatosis y su valor pronóstico positivo para hígado graso no alcohólico fue de 90%. El estudio de Skely y su grupo,²⁰¹ en 354 pacientes con alteración de enzimas hepáticas en ausencia de diagnóstico serológico mostró valor pronóstico positivo para esteatohepatitis no alcohólica de 34%. Mientras no se cuente con otro sistema para explorar a la población, las enzimas hepáticas seguirán siendo el parámetro más apropiado de estimación.¹⁸ En el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), los estimados de prevalencia de probable hígado graso no alcohólico variaron de 3.1 a 5.4% al utilizar sólo TGP vs TGP y TGO, y hasta 23% cuando se utilizó GGT en combinación con las anteriores.²⁰²

Las pruebas C de aliento distinguen a la población con base en la recuperación de CO₂ posterior a la ingestión del sustrato marcado con carbono (C-sustrato); también se utilizan para vigilar la progresión o evaluar la efectividad de los fármacos. Las pruebas actuales se muestran en el cuadro 1.

Se han encontrado elevadas concentraciones de ferritina hasta en 50% de los casos con hígado graso no alcohólico, las cuales se consideran parte de un patrón de respuesta de fase aguda.^{206,207} Las concentraciones de ferritina sérica parecen estar relacionadas con resistencia a la insulina y daño hepático, más que representar depósitos hepáticos de hierro.²⁰⁷

La transferrina es una glucoproteína que funciona como transportadora de hierro y es sintetizada en el hígado, lo que explica su disminución en caso de insuficiencia hepática. Comúnmente se usa como marcador de abuso de alcohol; las concentraciones de transferrina deficiente de carbohidratos no se afectan por la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia u obesidad.²⁰⁸

En esta enfermedad se encuentran autoanticuerpos no específicos de los órganos en 33% de los casos, con anticuerpos antinucleares asociados con resistencia a la insulina más grave y enfermedad más avanzada;²⁰⁹ es preciso determinar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimitocondriales.⁵ El estudio de Loria y colaboradores,²⁰⁹ en 84 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, encontró una prevalencia global de 35.7%, con 21.4% de individuos positivos para anticuerpos antinucleares, 4.7% para antimúsculo liso, 6% para anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, y 2.3% para anticuerpos antimitocondriales; los pacientes positivos para anticuerpos fueron de mayor edad y de predominio femenino (63.3%). Los casos con anticuerpos antinucleares positivos tuvieron resistencia a la insulina significativamente mayor que los negativos, mientras que los que resultaron positivos para anticuerpos antimúsculo liso tuvieron mayor concentración de gammaglobulina y menor resistencia a la insulina.

El ácido hialurónico es un componente de la matriz extracelular sintetizado por las células mesenquimatosas y degradado dentro de las células endoteliales hepáticas;²⁰⁸ sus concentraciones se elevan en casos de fibrosis que resultan de enfermedad alcohólica, biliar y viral, así como sarcoidosis, insuficiencia renal e inflamación del tejido conectivo, independientemente de la fibrosis hepática.^{206,208,210} El mejor valor de cohorte para ácido hialurónico es de 43 ng/mL, que otorga un valor pronóstico de 92% y certeza diagnóstica para detectar fibrosis grave de 78%;²¹¹ la probabilidad de esteatohepatitis no alcohólica llega a ser de 97% si el paciente tiene concentraciones positivas; por tanto, puede ser un marcador útil para vigilar la conversión/evolución de fibrosis a cirrosis.^{211,212} Sin embargo, ya que la concentración de ácido hialurónico aumenta en condiciones de inflamación sistémica, puede resultar en falsos positivos.²⁰⁶

Los tipos de colágeno más útil son el IV y VI,^{211,213,206} ambos con dominio 7S; su mejor valor de corte es de 7S 5.0 ng/mL, cuyo valor pronóstico positivo es de 86%,

Cuadro 1. Pruebas de aliento para hígado graso no alcohólico

Prueba	Valora	Uso
C-Metacetina (MBT)39 P450203	Actividad de Citocromo P450-1 ^a 2	Estadio de fibrosis
C-Octanoato (OBT)39	β- oxidación mitocondrial de hepatocitos	Grado de daño hepático
C-Cafeína204,205	Citocromo P450	Predice de forma independiente fibrosis significativa (F > o = 2) y avanzada (F > o = 3)

certeza diagnóstica para detectar fibrosis grave de 84% y, como en el caso de ácido hialurónico, la probabilidad de que un paciente tenga esteatohepatitis no alcohólica puede ser 97%, sobre todo si tiene concentraciones positivas de colágeno tipo VI dominio 7S.²¹¹ Para el colágeno tipo IV 7S, la sensibilidad es de 41% y la especificidad de 95%.²¹³

Bookman y colaboradores²¹⁴ realizaron un estudio en 45 pacientes (15 con esteatohepatitis no alcohólica, 15 con hígado graso y 15 controles sanos), en quienes determinaron la glucosa e insulina, ácidos grasos libres, HDL, LDL y colesterol. La resistencia a la insulina, LDL e índice colesterol- LDL fueron significativamente más altos en los pacientes con esteatohepatitis, mientras que las HDL resultaron significativamente menores, comparada con los tenían hígado graso y los pacientes control. Concluyeron que, junto con la resistencia a la insulina, los valores de LDL y el índice colesterol/HDL incrementan cuando empeora la gravedad de la histología hepática, y los valores de HDL declinan.

Un marcador potencial lo constituye el YKL-40. Se clasifica como una lectina que enlaza la heparina y quitina; su función es desconocida, pero puede servir en la reestructuración tisular. Los valores de YKL-40 se relacionan significativamente con el grado de fibrosis hepática, donde la concentraciones más altas aparecen en pacientes con fibrosis moderada (466 mg /L) a grave (676 mg/L); en casos leves, las concentraciones son de 270 mg/L.²¹⁵

Koruk y colaboradores²¹⁶ estudiaron las concentraciones séricas de proteínas de fase aguda en 18 casos de esteatohepatitis no alcohólica y valoraron su relación con los hallazgos histopatológicos hepáticos, para compararlos con 16 controles sanos. Determinaron la concentración de proteína C reactiva, ceruloplasmina C reactiva, ferritina, transferrina, α -1 glucoproteína ácida, α -2 macroglobulina, α -1-antitripsina, albúmina, haptoglobina y lipoproteína. Los valores de proteína C reactiva, ferritina, ceruloplasmina C reactiva y α -macroglobulina fueron significativamente más altos que los del grupo control, concluyendo que pueden ser útiles para valorar pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica. Los pacientes con elevación de proteína C reactiva y ferritina, pero con transferrina normal, deben considerarse para biopsia hepática.

La laminina es un componente de la matriz extracelular eliminada por las células endoteliales hepáticas; un estudio

reciente revela que las concentraciones mayores de 282 ng/mL pronostican, razonablemente, cualquier tipo de fibrosis.^{206,217}

La tioredoxina es una proteína bloqueadora de radicales libres²⁰⁶ inducida por diferentes tipos de estrés^{206,218,219} y contiene tiol,²¹⁹ en los estudios de Nakashima²¹⁸ y Sumida²¹⁹ se encontraron elevadas concentraciones en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, en comparación con casos de esteatosis simple y controles sanos. Aparentemente, la tioredoxina incrementa de acuerdo con el contenido hepático de hierro y su gravedad histológica; sin embargo, al remover el exceso de hierro por flebotomía disminuye sus valores; es un parámetro que se utiliza para distinguir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) de la esteatosis simple, así como un factor pronóstico de gravedad de NASH; no obstante, las concentraciones no son suficientemente distinguibles para pronosticar diferentes grados de fibrosis.^{206,218,219}

En cuanto a la deshidroepiandrosterona (DHEA), sus concentraciones circulantes pueden utilizarse para diferenciar esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica; un valor de DHEA mayor de 0.45 mg/dL²²⁰ tuvo sensibilidad y valor pronóstico negativo de 100% al distinguir entre hígado graso no alcohólico leve y grave.^{39, 220}

En el estudio de Wieckowska y colaboradores,²²¹ la determinación de los productos de fractura de la caspasa apoptósica en suero demostró diferencias entre esteatohepatitis no alcohólica y esteatosis simple. Esto se confirmó en el trabajo de Younossi y su grupo,²²² donde la caspasa apoptósica CK-18 (antígeno M30) pronosticó la esteatohepatitis no alcohólica histológica, con sensibilidad de 70% y especificidad de 83.7%. La activación de la caspasa 3 y la apoptosis de hepatocitos son características patológicas prominentes de hígado graso no alcohólico y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.¹⁵⁶ La actividad de la caspasa 3 estuvo marcadamente incrementada en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, que en quienes tenían esteatosis simple y los casos control, observándose una correlación significativamente positiva entre las concentraciones de actividad de caspasa 3 y el estadio de fibrosis³⁹

La concentración de adiponectina es baja en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica temprana (estadio 1 a 2 de Brunt). El estudio Shimada y colaboradores²¹³ mostró sensibilidad de 68% y especificidad de 79% para detectar esta forma de hígado graso no

alcohólico. El TNF- α se relaciona con resistencia a la insulina e induce la formación de citocinas inflamatorias. El trabajo de Bahcecioglu y su grupo²¹² mostró que los valores séricos de TNF- α estuvieron significativamente más elevados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis, que en los casos control ($p < 0.05$), resultados similares a los de Chu y colaboradores,²²³ y Kugelmas y su grupo.²²⁴ Sin embargo, sus concentraciones séricas se asociaron de forma inconsistente con fibrosis hepática.²⁰⁶ Bahcecioglu y colaboradores²¹² demostraron que la IL-8 estuvo significativamente más alta en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica ($p < 0.001$) y cirrosis ($P < 0.05$), en comparación con los controles. Aunque no fue la meta del estudio, como Kugelmas y col,²²⁴ los valores estuvieron aumentados de igual manera. Younossi y su grupo²²² encontraron que la citoqueratina CK-18 (antígeno M65) tuvo sensibilidad de 63.6% y especificidad de 89.4% para pronosticar la esteatohepatitis no alcohólica histológica. Hiratuska y colaboradores²²⁵ evaluaron si el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), una de las citocinas, se relacionaba con el síndrome metabólico, y encontraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre las cuartiles de concentraciones de HGF y el grado de anormalidad del componente del síndrome metabólico, independientemente de la función hepática.

Ya que ninguno de los marcadores mencionados son específicos y sensibles para determinar esteatosis o fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico, se han ideado paneles de marcadores, algunos disponibles en el comercio (cuadro 2).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las tres modalidades principales son: el ultrasonido, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), pero ninguna distingue entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica.^{5,15} Otra limitación es que la sensibilidad disminuye cuando la cantidad de infiltrado graso afecta menos de un tercio de los hepatocitos.¹⁵

Ultrasonido

Es la modalidad de elección para la determinación cualitativa de esteatosis, pero de cierta forma es subjetiva y

dependiente del operador: sólo detecta infiltración grasa de moderada a grave.²³⁴ Las características ultrasonográficas de hígado graso son:

- 1) Ecotextura: la esteatosis se observa como incremento de ecogenicidad en ecos muy finos y condensados, con apariencia de "hígado brillante".^{234,235}
- 2) Aumento en la atenuación: a mayor atenuación mayor dificultad de penetrar el hígado,²³⁵ lo que causa oscurecimiento posterior y pérdida de la definición del diafragma (lo que también resulta en un riñón relativamente hipoecoico); sin embargo, no es un signo confiable.²³⁴
- 3) Vasos hepáticos: disminuye la visualización de las venas porta y hepáticas, dando lugar a una apariencia blanda o sin características del hígado, por la compresión del parénquima lleno de grasa; estos hallazgos hacen difícil la diferenciación entre esteatosis hepática difusa y otras enfermedades parenquimatosas difusas.²³⁴

Existe un sistema de graduación con base en estas características sonográficas, propuesto por varios grupos, para minimizar el sesgo por el observador y mejorar el acuerdo diagnóstico. Ya que la distribución en parches de la enfermedad es difícil de determinar sólo por ecogenicidad, se reduce la certeza del sistema de graduación (cuadro 3).²³⁴

La sensibilidad del ultrasonido para detectar esteatosis hepática y fibrosis varía en gran rango por diversos factores: primero, hay diferencias importantes en los criterios para definir esteatosis y fibrosis, particularmente la importancia de la atenuación posterior del rayo, pues tanto la esteatosis como la fibrosis producen un patrón de ecos brillantes, pero la fibrosis se caracteriza por un patrón áspero de ecos que se distingue de los ecos gruesos y finos de la esteatosis. Segundo, hay diferencia importante entre los transductores ultrasonográficos utilizados; la atenuación y dispersión posterior es considerablemente menor con el rayo de 3.5 MHz que con el de 5 MHz; además, se ha visto que al utilizar los transductores de 10 y 3.5 MHz de forma conjunta, la atenuación dependiente de la frecuencia de un rayo que pasa por el hígado se correlaciona con su contenido de grasa. Finalmente, la sensibilidad incrementa con la gravedad de la esteatosis (cuadro 4).^{234,235}

Cuadro 2. Paneles de marcadores para determinar la función hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico

Nombre	Marcadores	Determina
Comerciales		
FibroTest® ^{226,227}	Bilirrubina total, GGT, α -2-macroglobulina, apolipoproteína A1 y haptoglobina corregidas para la edad y el género.	Cuantificación de fibrosis
ActiTest® (ActiSure® en Estados Unidos) ²²⁷	Bilirrubina total, GGT, α -2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina y TGP corregidas para la edad y el género.	Índice de actividad necroinflamatoria
Steato Test® ^{226,227}	TGP, α -2-macroglobulina, apolipoproteína A-I, haptoglobina, bilirrubina total, GGT, colesterol, TAG, glucosa, corregidas para la edad, el género e IMC.	Probabilidad de esteatosis
NashTest® ²²⁶	FibroTest® + ActiTest® + Steato Test® peso, talla, TGO, glucosa sérica, triglicéridos, colesterol	Diagnóstico categórico de esteatohepatitis no alcohólica
FibroMAX® ²²⁹	FibroTest® + ActiTest® + Steato Test®, + NashTest® + AshTest® (valoración cuantitativa en pacientes con esteatohepatitis alcohólica)	Para pacientes en riesgo de enfermedad hepática crónica
No comerciales		
Hepascore ²³⁰	Bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, α -2-macroglobulina, edad y sexo. $Y = \exp [-4.185818 - (0.0249 \times \text{edad}) + (0.7464 \times \text{sexo}) + (1.0039 \times \alpha 2 \text{ macroglobulina}) + (0.0302 \times \text{ácido hialurónico}) + (0.0691 \times \text{bilirrubina}) - 0.0012 \times \text{GGT}].$ Con edad (años), sexo masculino = 1, sexo femenino = 0, α -2-macroglobulina en g/L, ácido hialurónico en $\mu\text{g/L}$, bilirrubinas en $\mu\text{mol/L}$ y GGT en U/L. Se calcula de la siguiente ecuación: $\frac{y}{1+y}$	Fibrosis; comprobada en pacientes con hepatitis C
Rosenberg y cols. ²³¹	Colágeno IV, colágeno VI, PIIINP, metaloproteínasa 2 de matriz, metaloproteínasa 9 de matriz, Inhibidor tisular de metaloproteínasa de matriz 1 (TIMP-1), tenascina, laminina y ácido hialurónico	Presencia o ausencia de fibrosis
NAFLD Fibrosis Score ²³²	Edad, hiperglucemia, IMC, cuenta plaquetaria, albúmina e índice TGO/TGP Puntuación de fibrosis para pacientes con hígado graso no alcohólico (NAFLD) = $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{hiperglucemia en ayuno/diabetes (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{índice TGO/ TGP} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 109/\text{L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$.	Probabilidad de fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico
HAIR ³	Hipertensión arterial sistémica, TGP > 40 UI e índice de resistencia a la insulina (> 5.0) como una suma simple	Una puntuación de HAIR de 2 proporciona sensibilidad de 0.8 y especificidad de 0.89 para pronosticar esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y una de 3 asegura, virtualmente, asegura la NASH; su utilidad debe definirse prospectivamente.
Índice de hígado graso ²³³	Triglicéridos, IMC, GGT, circunferencia de la cintura. $\text{IHG} = \left(e^{0.953 \times \log(\text{triglicéridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{Circunferencia de la cintura} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \times \log(\text{triglicéridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{Circunferencia de la cintura} - 15.745} \right) \times 100$	Pronostica la aparición de hígado graso. Obtenido del estudio Dionisio, por lo que tiene la limitante de población específica.
Younossi y cols. ²²²	Concentraciones séricas de caspasa rota CK-18 (Antígeno M30), adiponectina y resistina.	Sensibilidad de 95.45% y especificidad de 70.21%; la validación ciega del modelo sirvió para distinguir la esteatohepatitis no alcohólica y esteatosis simple.

Cuadro 3. Sistema de graduación ultrasonográfico para el diagnóstico de hígado graso.²³⁴

<i>Característica sonográfica</i>	<i>Definición</i>
Ecotextura hepática	Normal: el nivel de ecos del parénquima hepático es homogéneo y no hay diferencia de contraste con el riñón. Leve: ligero aumento en el patrón ecogénico del hígado. Moderado: intermedio entre leve y grave. Grave: grave discrepancia entre la ecogenicidad aumentada del hígado, comparada con la cortical renal.
Penetración de eco y visibilidad del diafragma	Normal: la estructura hepática está claramente definida desde la superficie del diafragma; se visualiza claramente el perfil del diafragma. Leve: ligera atenuación del rayo sónico a través del hígado. Moderado: intermedio entre leve y grave. Grave: marcada atenuación del rayo sónico a través del hígado. No se visualiza el diafragma.
Claridad de la estructura de los vasos hepáticos	Normal: visualización clara de las paredes y lúmenes de los vasos. Leve: ligera disminución en la definición de las paredes de las vénulas portales. Moderado: intermedio entre leve y grave. Grave: sólo se observan las principales paredes portales, con ausencia de todas las paredes de las vénulas portales.

Cuadro 4. Estudios de validación por ultrasonido en la detección de esteatosis hepática.²³⁴

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>n</i>	<i>Sujetos control</i>	<i>Transductores (MHz)</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>
Foster y cols	1980	65	Normal	2.25 o 3.5	60	95
Debongnie y cols	1981	85	Laparotomía por otra razón	2.25	80	88
Taylor y cols	1981	38	Normal	2.25	95	94
Meek y cols	1984	45	Normal	2.5	64	100
Saverymuttu y cols	1986	85	Colon Irritable	5	94	84
Joseph y cols	1991	50	Enfermedad hepática crónica	5	89	93
Mathiesen y cols	2002	165	Hepatitis crónica	2.5 - 3.5	90	82

Otras modalidades de ultrasonido

1) Ultrasonido Doppler: la infiltración grasa del hígado puede cambiar la forma de la onda Doppler de las venas hepáticas; los pacientes con hígado graso tienen alto grado de anormalidades en la misma, que puede ser bifásica o monofásica; este hallazgo se explica por el efecto compresor del depósito de grasa en los hepatocitos que circundan las venas hepáticas. Sin embargo, no hay correlación entre el grado de infiltración grasa y el patrón de ondas provenientes de las venas hepáticas.²³⁴

2) Ultrasonido con contraste: Moriyasu y colaboradores²³⁶ evaluaron los cambios en la acumulación de microburbujas en el hígado después de la inyección de Levovist (agente de contraste compuesto de una capa externa y gas interno) en 15 casos con esteatohepatitis no alcohólica, 8 con esteatohepatitis alcohólica, 45 con hígado graso no alcohólico, 10 con hepatitis C crónica y 10 voluntarios sanos. La mayor intensidad de contraste del ultrasonido estuvo deprimida y hubo desaparición de las microburbujas más rápidamente en

los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, por lo que estos cambios se correlacionaron con el grado de fibrosis centrilobular y perisinusoidal, más no a la esteatosis en el estudio histológico.

- 3) FibroScan: determina la dureza del hígado con cambios fibróticos por elastografía transitoria.^{234,237} ésta se basa en una estimulación mecánica intermitente que permite la separación sensible, a tiempo, de la onda reflejada desde la ola transmitida, que disminuye la sensibilidad a condiciones límites.²³⁷ El sistema se compone de un transductor para la recepción de ondas reflejadas en el mismo eje y de un vibrador que produce olas de baja frecuencia (50 Hz), de leve amplitud y cortada, que se propagan a través del tejido.²³⁷ El ultrasonido de pulso de ecos se usa para seguir la propagación de esta onda cortada, lo que permite medir la velocidad de la misma.²³⁷ La velocidad se relaciona, directamente, con la elasticidad del tejido e incrementa mientras el hígado tiene mayor fibrosis.^{234,237} El operador puede controlar el grosor de la sección de tejido medida, que generalmente se encuentra dentro de 3 cm de la superficie y tiene un grosor de 2 a 4 cm dentro del órgano.²³⁷

Los primeros reportes del uso de FibroScan corresponden a la determinación de fibrosis en otras alteraciones hepáticas. Ziol y colaboradores²³⁸ realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico en 327 casos con hepatitis C para evaluar la habilidad de la técnica. Encontraron que la elastografía transitoria es un método confiable para detectar fibrosis significativa o cirrosis en pacientes afectados por la enfermedad. Respecto a su uso en pacientes con hígado graso no alcohólico, durante la Semana de Enfermedades Digestivas (Digestive Disease Week) del 2006, en Los Ángeles, California, Fukuzawa y su grupo²³⁹ confirmaron que la elastometría puede determinar la progresión de fibrosis hepática en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y es efectiva para su vigilancia a largo plazo. Los pacientes que tuvieron confirmación de esteatohepatitis no alcohólica por histopatología, el análisis multivariado de Kelleher y cols.,²⁴⁰ demostró que la dureza del hígado, evaluado por FibroScan, y la edad son factores pronósticos de fibrosis. Sin embargo, Munteanu y su grupo²⁴¹ encontraron variabilidad significativa interobservador al medir la dureza del hígado, y concluyeron

que el FibroScan no es un sistema confiable para establecer el diagnóstico de fibrosis avanzada en pacientes con obesidad visceral o esteatosis. Las limitaciones teóricas de esta técnica se asocian con factores mecánicos primarios, como el grosor y tipo de tejido que separa el transductor del hígado (la obesidad y ascitis son impedimentos casi absolutos),^{234,237} la calidad de la ventana (el espacio intercostal puede ser muy estrecho) o las características del tejido hepático (hígado graso).²³⁷ Ya que la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico son obesos, Kelleher y colaboradores²⁴⁰ realizaron un estudio en 129 pacientes con confirmación histopatológica de NASH o cirrosis criptogénica asociada con obesidad y diabetes. Los autores encontraron que el IMC de hasta 40 no es una contraindicación para medir la dureza hepática.

Tomografía

La densidad hepática estimada por TAC es más confiable que el ultrasonido para detectar y graduar la infiltración grasa del hígado. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 Unidades Hounsfield (UH) por cada miligramo de triglicéridos depositado por gramo de tejido hepático.²³⁴ En la TAC sin contraste, el valor de atenuación hepática normal (45 a 65 UH) es, en promedio, 10 UH mayor que la del bazo.^{234,235} En los pacientes con cambios grasos, sin embargo, la densidad suele ser 10 UH menos que la del bazo en la TAC sin contraste^{234,235,242} y mayor de 25 UH con contraste.²³⁵ Aún más, se ha reportado que la densidad hepática determinada por el índice de atenuación hígado-bazo (Índice H-B), en TAC sin contraste, se correlaciona con el grado de esteatosis macrovesicular. El índice de atenuación de hígado (IAH) y el de hígado-bazo son útiles para evaluar la historia natural del hígado graso y los cambios inducidos por el tratamiento.²³⁴ La diferencia de atenuación hígado-bazo depende del tiempo en la TAC con contraste, y su sensibilidad varía con el tipo de escáner, la velocidad de inyección y el tiempo de las mediciones. Al utilizar un valor discriminatorio para la diferencia de H-B de 20.5 UH, entre 80 a 100 segundos después de la inyección, la sensibilidad y especificidad para diagnosticar hígado graso es de 86 y 87%, respectivamente; de los 100 a 120 segundos, y la diferencia en la atenuación hepática y esplénica de 18.5 UH tiene sensibilidad y especificidad de 93%. Las zonas libres de grasa resultan en especificidad más elevada y reducida sensibilidad. La TAC sin contraste

es la técnica óptima para diagnosticar infiltración grasa del hígado mayor de 30%, pues las imágenes no se afectan por la dinámica del medio de contraste.^{234,235} Mientras aumenta la esteatosis, la atenuación es menor que la de la vasculatura intrahepática, dando la apariencia de una TAC con contraste.^{234,242}

El hígado graso también se manifiesta como una reducción significativa en el incremento de la fase portal. Un mecanismo sugerido para la perfusión reducida del parénquima es que la rotura de hepatocitos resulta en la liberación de glóbulos de grasas a la microcirculación hepática, con alteración de la arquitectura sinusoidal, hemorragias focales y necrosis hepatocelular. Se aprecia crecimiento leve del bazo en casos de hígado graso no alcohólico y el volumen del mismo se correlaciona positivamente con el contenido de grasa hepática.²³⁴

Resonancia magnética

La técnica más certera es la de desplazamiento químico de gradientes de ecos en secuencias de pulso^{234,235} o técnica modificada de Dixon.²⁴³ Al variar el tiempo del eco, para plasmar el agua y la grasa en fase y fuera de fase, puede observarse el cambio químico entre los protones de estos elementos. Mediante imágenes dentro de fase, la densidad de las señales intravoxel de los protones de agua o grasa son adicionales, mientras que en imágenes fuera de fase, la densidad de las señales se cancela. En imágenes de peso de gradiente T1 de áreas con cantidad significativa de grasa intracelular, el hígado aparece más brillante que el bazo y los músculos paraespinales; las imágenes fuera de fase muestran menor intensidad de la señal, que en las correspondientes dentro de fase; esta diferencia en intensidad de señal establece el diagnóstico de hígado graso. El bazo suele utilizarse como órgano de referencia para pérdida de la señal. Cuando el contenido graso del hígado se acerca a 50% de los voxels en el hígado, éste aparece más oscuro en relación con el bazo; la pérdida de intensidad de la señal en imágenes fuera de fase es más prominente en pacientes con degeneración grasa moderada y grave; característicamente, las imágenes fuera de fase se identifican por un borde grueso negro en las inmediaciones de grasa-agua: artefacto que se ha denominado “efecto de tinta china” o “artefacto limítrofe”.^{234,243,244}

El medio de contraste hepático, con un agente T1 (por ejemplo, un material hepatobiliar que contiene gadolinio o manganeso), se encuentra más reducido que en los con

pacientes con hígado sano. La esteatosis hepática contiene células de Kupffer; por tanto, el contraste con ferumoxidas (agentes retículo endoteliales) es excelente para detectar esta alteración, pues disminuye la señal del hígado (oscurecimiento), especialmente en secuencias T2, teniendo que las lesiones permanecen blancas. La evidencia de la lesión en imágenes poscontraste puede, también, estar influenciadas por metamorfosis grasa intralesional.²⁴⁵ La cuantificación se establece por las diferencias resonantes entre la grasa y el agua; la fracción hepática de grasa se deriva de la diferencia de señales entre los vectores, que resultan de las señales dentro de fase (+ agua, + grasa) y fuera de fase (+ agua, - grasa), calculadas de la potencia media de intensidad de píxeles (SI). Se utiliza la siguiente fórmula: Fracción hepática de grasa = $(SI_{\text{en-fase}} - SI_{\text{fuera de fase}}) / 2SI_{\text{en-fase}}$. El resultado se correlaciona con el contenido microscópico de grasa.²³⁴

Las modalidades emergentes, como la resonancia magnética pesada por difusión y la resonancia magnética por espectroscopia, son capaces de distinguir, de forma no invasiva, la esteatohepatitis no alcohólica.

- Resonancia magnética pesada por difusión: distingue los tejidos a través de mediciones de sus coeficientes de difusión aparentes. Sus cambios específicos se correlacionan con la gravedad de la fibrosis; los coeficientes de difusión aparentes disminuyen al aumentar la esteatosis, la inflamación y la fibrosis.²⁴⁶
- Resonancia magnética por espectroscopia: es un método no invasivo que distingue los procesos metabólicos implicados en la regeneración celular, por lo que puede evaluar la bioenergía del hígado²⁴⁷ y determina la concentración hepática de triglicéridos. A diferencia de la TAC y la ultrasonografía, proporciona la determinación cuantitativa de triglicéridos hepáticos al medir directamente los protones de los grupos acilo. Este método evalúa un volumen hepático mucho mayor que el obtenido por biopsia, lo que minimiza los errores de muestreo. Los valores obtenidos por este tipo de resonancia se correlacionan con el análisis histomorfométrico de las biopsias, pero se observa un error sistémico cuando la concentración de triglicéridos es baja.²³⁴

Los índices del metabolito fosfato se encuentran más altos en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), comparados con los controles, específicamente mayor elevación de fosfomonoésteres-fosfato y menor

índice ATP-fosfato; esto indica aumento en el movimiento membranal y el consumo de ATP, lo que implica un aumento en la demanda metabólica. La depleción de ATP y la demanda metabólica son menores en los casos con NASH con fibrosis avanzada. Este descubrimiento corresponde al hallazgo histopatológico frecuente de disipación de esteatosis en pacientes con cirrosis por NASH; por tanto, en los individuos con esta última, un aumento en el índice ATP-fosfato puede señalar evolución a un estadio avanzado de fibrosis.^{6,39}

Medicina nuclear

- a) Coloide sulfuro cuantitativo hígado-bazo: determina la cantidad de células de Kupffer; el coloide sulfuro está marcado con tecnecio^{99m}, teniendo que la cantidad eliminada por el hígado disminuye de acuerdo con su estado. Las puntuaciones se afectan desproporcionadamente por esplenomegalia e hígado graso, teniendo que en ambas instancias la distribución del coloide sulfuro aparece anormal, aunque el hígado tenga, histológicamente, fibrosis mínima.²³⁷
- b) Exploración cuantitativa de hígado-bazo de Hoefs²³⁷: por medio del coloide sulfuro marcado con tecnecio^{99m} se obtienen imágenes SPECT (TAC con emisión de fotón único). El índice hígado-bazo (IHB) es la distribución en hígado y bazo de las cuentas totales corregidas para el tamaño del bazo; la gravedad de la distribución del coloide sulfuro se determina por el promedio del índice hígado-médula ósea (IHM precisión, ± 2) y el de hígado-bazo (precisión, ± 2), denominado "masa hepática profundada" (MHP): $MHP = (IHM + IHB)/2$, que en estudios tempranos se llamó "puntuación de gravedad". La MHP se correlaciona con el sistema Child-Pugh. Hoefs y colaboradores correlacionaron el QLSS (escaneo cuantitativo hígado-bazo) con la gravedad de la enfermedad hepática determinada durante la peritoneoscopia. La puntuación de esta última, de 0 a 5 (puntuación de Hoefs-Kanel), se construyó con las puntuaciones de biopsia hepática (si el hígado era liso o granular) y de superficie hepática (si eran evidentes los macronódulos). La peritoneoscopia se correlacionó significativamente con la masa hepática profunda. La IA SPECT de

hígado-bazo, mediante el coloide sulfuro marcado con tecnecio^{99m} se correlaciona con la función hepática, coexistencia de cirrosis y gravedad de la enfermedad hepática.

- c) Exploración cuantitativa de hígado-bazo de Grosghar y Zuckerman^{237,248,249}: con el coloide sulfuro, la captación del hígado se expresa como porcentaje de la dosis total inyectada, corregida para descomposición (captación cuantitativa del hígado QLU); el QLU se correlaciona con la puntuación de Child-Pugh.
- d) Detección de receptores de asialoglucoproteína (asgrp): los receptores de asialoglucoproteína median la remoción sérica de glucoproteínas que contienen abundantes residuos de galactosa,²⁵⁰ con lo que se expresan excesivamente en la superficie sinusoidal de los hepatocitos, con función de marcadores subrogados para masa hepática funcionante.²⁵¹ Se utiliza una asialoglucoproteína sintética: galactosil- albúmina humana sérica con tecnecio^{99m} (tecnecio^{99m}-GSA), que evalúa la captación de todo el hígado y también de los lóbulos individuales. El estudio SPECT muestra buena correlación entre las cuentas totales de tecnecio^{99m}-GSA y los indicadores convencionales de reserva funcional hepática; por tanto, puede usarse para estimar la distribución de la esta última.²³⁷

REFERENCIAS

188. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-92.
189. Batey RG, Schoeman MN, Wilcken B. Acute fatty liver of pregnancy: Is it genetically predetermined? *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2262-4.
190. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2293-300.
191. Reyes H. Acute fatty liver of pregnancy. A cryptic disease threatening mother and child. *Clin Liver Dis* 1999;3(1):69-81.
192. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20(4):763-76.
193. Buytaert IM, Elewaut AG, Van Kets HE. Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91(3):603-4.

194. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1416-9.
195. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):534-8.
196. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001;138(4):585-8.
197. Yang Z, Zhao, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):715-20.
198. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991;100(4):1123-5.
199. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alterations: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3):367-79.
200. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3010-4.
201. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35(2):195-9.
202. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122(6):1649-57.
203. Braden B, Faust D, Sarrazin U, Zeuzem S, et al. 13-C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(2):179-85.
204. Park GJ, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, et al. The C-caffeine breath test distinguishes significant fibrosis in chronic hepatitis B and reflects response to lamivudine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(5):395-403.
205. Schmilovitz-Weiss H, Niv Y, Pappo O, Halpern M, et al. The 13C-caffeine breath test detects significant fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(4):408-12.
206. Adams L, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):25-35.
207. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39(1):179-87.
208. Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology* 2004;39(6):1639-46.
209. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver: prevalence and correlates. *Dis Dis Sci* 2003;48(11):2173-81.
210. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, et al. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25(4):779-86.
211. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(2):255-9.
212. Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ataseven H, Ilhan N, et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1549-53.
213. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):1-8.
214. Bookman ID, Pham J, Guindi M, Heathcote EJ. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins. *Liver Int* 2006;26(5):566-71.
215. Johansen JS, Christoffersen P, Moller S, Price PA, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000;32(6):911-20.
216. Koruk M, Tayşi S, Savaş MC, Yılmaz O, et al. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):12-17.
217. dos Santos VN, Leite-Mor MM, Kondo M, Martins JR, et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(5):747-53.
218. Nakashima T, Sumida Y, Furutani M, Hirohama A, et al. Elevation of serum thioredoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005;33(2):135-7.
219. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003;38(1):32-38.
220. Charlton MR, Angulo-Hernández P, Charatcharoenwithaya P. Low circulating DHEA levels in severe NAFLD. A potential metabolic basis of disease progression. *Gastroenterology* 2006;130:A-22.
221. Wieckowska A, Zein N, Yerian L. Detection of caspase activity in the blood of patients NAFLD as a novel biomarker of disease severity. *Gastroenterology* 2006;130:A-749.
222. Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, Randhawa M, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg* 2008;18(11):1430-7.
223. Chu CJ, Lu RH, Wang SS, Chang FY, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients and the role of tumor necrosis factor-alpha. *Hepatogastroenterology* 2007;54(79):2099-102.
224. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38(2):413-9.
225. Hiratsuka A, Adachi H, Fujiura Y, Yamagishi S, et al. Strong association between serum hepatocyte growth factor and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2927-31.
226. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Messous D, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006;6:34.
227. Ratzu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.

228. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10.
229. Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. FibroMAX: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7(5):481-90.
230. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51(10):1867-73.
231. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, et al. Serum markers detect de presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127(6):1704-13.
232. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-54.
233. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
234. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):37-54.
235. Ros PR, Morteale KJ. Diffuse liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6(1):181-201.
236. Moriyasu F, Iijima H, Tsuchiya K, Miyata Y, et al. Diagnosis of NASH using delayed parenchymal imaging of contrast ultrasound. *Hepatol Res* 2005;33(2):97-99.
237. Hoefs JC, Chen PT, Lizotte P. Noninvasive evaluation of liver disease severity. *Clin Liver Dis* 2006;10(3):535-62.
238. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1):48-54.
239. Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumati E. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Gastroenterology* 2006;130:A-79.
240. Kelleher TB, MacFarlane C, de Ledinghen V. Risk factors and hepatic elastography (Fibroscan) in the prediction of hepatic fibrosis in NASH. *Gastroenterology* 2006;130:A768.
241. Munteanu M, Ngo Y, De Torres M. Three-dimensional and metabolic variability of Fibroscan (transient elastography) measures in healthy volunteers. *Gastroenterology* 2006;130:A-768.
242. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004;230(1):276-80.
243. Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging* 1997;15(3):287-93.
244. Martin DR, Danzad R, Hussain SM. MR Imaging of the Liver. *Radiol Clin North Am* 2005;43(5):861-86.
245. Ji H, Ros PR. Magnetic resonance imaging: liver-specific contrast agents. *Clin Liver Dis* 2002;6(1):73-90.
246. Qayyun A, Westphalen A, Noworolski S, Vigneron D, et al. Magnetic resonance diffusion and spectroscopy fibdibs in non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;130:A-824.
247. Heimann T, Wolf I, Meinzer HP. Active shape models for a fully automated 3D segmentation of the liver--an evaluation on clinical data. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006;9(Pt. 2):41-48.



Paludismo grave por *Plasmodium vivax*: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Francisco Takao Kaneko Wada,* Omar Eloy Muñoz Monroy,** Sergio Hernández Díaz,*** Oscar del Ángel Guevara,**** Javier Salgado Camarillo,¹ Juan Pescina Casas²

RESUMEN

El paludismo debe considerarse una emergencia médica debido a la rápida progresión y desarrollo de complicaciones, en ocasiones graves y mortales. El paludismo sigue siendo un problema de salud pública en México, en donde el control de los vectores no ha sido totalmente exitoso. Los casos de paludismo grave se deben, frecuentemente, a *Plasmodium falciparum*, aunque no de manera exclusiva como en el caso que aquí se reporta. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud para paludismo grave incluyen: afectación a los sistemas nervioso, respiratorio, renal y hematopoyético. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asociado a paludismo, se presenta en aproximadamente 10% de los casos graves y tiene una mortalidad superior a 80%. A continuación se informa un caso de paludismo con insuficiencia respiratoria aguda, estado de choque y neutropenia grave debido a *Plasmodium vivax*, que por su gravedad requirió manejo en la Unidad de Terapia Intensiva.

Palabras clave: paludismo, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neutropenia, choque.

ABSTRACT

Malaria should be considered a medical emergency due to its rapid progression and development of complications occasionally lethal. Malaria continues as a public health problem in Mexico where vector control has not been completely successful. Severe malaria is associated with *Plasmodium falciparum*, but not exclusive as we shown. Criteria of the World Health Organization for severe malaria include failure of nervous, respiratory, renal and hematopoietic systems. Acute respiratory distress syndrome is associated to malaria in 10% of cases, and has a mortality rate higher than 80%. We report a case of malaria with respiratory distress syndrome, shock and severe neutropenia due to *Plasmodium vivax* that required management at the Intensive Care Unit.

Key words: malaria, acute respiratory distress syndrome, neutropenia, shock.

El número anual de infecciones por paludismo en viajeros procedentes de zonas industrializadas en el mundo es de cerca de 500 millones y se informan 1 a 3 millones de muertes. La cantidad de casos ha aumentado debido al incremento en el número de viajeros a zonas endémicas, falta de profilaxis adecuada y la prevalencia cada vez

mayor de parásitos resistentes a los fármacos empleados para su tratamiento. El paludismo no complicado tratado adecuadamente tiene una tasa de mortalidad de 1%; sin embargo, la mortalidad aumenta abruptamente una vez que un órgano vital deja de funcionar correctamente o la proporción de eritrocitos infectados supera 3%.^{1,2}

* Jefe del Departamento de Terapia Intensiva.
** Residente del Curso de Especialización en Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México.
*** Jefe de la Sala de Infectología.
**** Jefe del Área de Medicina Interna.
¹ Jefe del Departamento de Urgencias.
² Jefe del Área de Medicina Crítica. Hospital Central Militar, México.

Correspondencia: Dr. Omar Eloy Muñoz Monroy. Hospital Central Militar. Residencia en Medicina Interna. Boulevard Manuel Ávila Camacho y Ejército Nacional S/N. Lomas de Sotelo, México 11200, DF. Correo electrónico: omarem28@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Takao KWF, Muñoz MOE, Hernández DS, Guevara OA, Salgado CJ, Pescina CJ. Paludismo grave por *Plasmodium vivax*: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(3):233-40.

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 34 años de edad, militar en activo, originario de Chiapas y residente en el Distrito Federal desde su adolescencia, sin antecedentes de importancia que por motivos laborales se trasladó al estado de Tabasco, a principios de julio de 2005, por lo que recibió profilaxis con cloroquina. Inició su cuadro actual con malestar general y fiebre de tres días de evolución, se trató con analgésicos y mostró mejoría transitoria. Acudió a consulta 72 horas después, con: taquipnea, malestar general, fiebre de hasta 40°C, artralgias y cefalea intensa; se hospitalizó en la Enfermería Militar de Villahermosa, Tabasco y ahí le realizaron estudios de laboratorio. Se documentó anemia, trombocitopenia y leucopenia de 3,200/mm³, fosfatasa alcalina de 449 UI/L, reacciones febriles en tres ocasiones negativas, gota gruesa negativa en tres ocasiones durante el pico febril, anticuerpos anti dengue negativos, VDRL negativo, anti VIH negativo, radiografía simple de abdomen, radiografía de tórax y electrocardiograma normales. Debido a la persistencia de los síntomas y agravamiento de la pancitopenia, ocho días después se trasladó al Hospital Central Militar en la Ciudad de México para descartar algún padecimiento mieloproliferativo.

Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos en malas condiciones, consciente, orientado, diaforético, en estado de choque, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, palidez de tegumentos, tinte icterico generalizado. La exploración pulmonar y cardiaca no mostró fenómenos acústicos anormales. Se encontró esplenomegalia, petequias en ambas extremidades inferiores, con predominio en la extremidad izquierda, hasta la ingle. El resto de la exploración física fue normal.

Los estudios de laboratorio al ingreso se muestran en el cuadro 1. Se realizó ultrasonido abdominal que mostró hepatoesplenomegalia, con una lesión hipocogénica en el bazo que, por el cuadro clínico, se pensó pudiera corresponder a absceso de origen embólico-infeccioso. El estudio tomográfico en fase simple se describió con esplenomegalia, sin corroborar los datos ultrasonográficos descritos. El diagnóstico inicial fue de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con disfunción de varios órganos y pancitopenia con neutropenia grave en estudio.

Cuadro 1. Hallazgos de laboratorio al ingreso

Hemoglobina	7.6 (g/dL)
Hematocrito	20.6 (%)
Leucocitos	2710 (x mm ³)
Plaquetas	28,000 (x mm ³)
Neutrófilos	280 (x mm ³)
Basófilos	3.6 (%)
Monocitos	12 (%)
Tiempo de protrombina	17" (testigo 11")
Tiempo parcial de tromboplastina	35" (testigo 34")
Glucosa	125 mg/dL
Creatinina	1.6 (mg/dL)
Nitrógeno ureico en sangre	35 (mg/dL)
Bilirrubina total	8.66 (mg/dL)
Bilirrubina directa	4.25 (mg/dL)
Alanino aminotransferasa	96 (U/L)
Aspartato aminotransferasa	140 (U/L)
Deshidrogenasa láctica	155 (U/L)
Fosfatasa alcalina	449 (U/L)
Sodio	140 (mmol/L)
Potasio	4.9 (mmol/L)
Cloro	108 (mmol/L)

Durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva se realizó aspirado de médula ósea que mostró esquizontes, sugerentes de *Plasmodium*. Fue valorado por médicos del servicio de Infectología, quienes le realizaron un frotis de sangre periférica cada 12 a 24 horas para valorar el porcentaje de parasitemia, que fue de 1%. Se dio aviso a la jurisdicción sanitaria y se enviaron muestras al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) para validación del diagnóstico y proporcionar esquema antipalúdico intravenoso. Se inició la administración de clorhidrato de quinina por vía intravenosa a 10 mg/kg como dosis de impregnación y dosis subsecuente de 5 mg/kg, con monitorización electrocardiográfica y de la glucemia, hasta que el nivel de parasitemia disminuyó; por eso se cambió la administración del fármaco a vía oral. Además, recibió tratamiento con ventilación no invasora, hemoderivados, factor estimulante de los granulocitos y dieta inmunomoduladora.

A pesar del tratamiento, 48 horas después evolucionó hacia el deterioro, con estado de choque que requirió apoyo ventilatorio mecánico invasor y con aminoras vasopresoras. El estudio radiológico mostró infiltrados pulmonares bilaterales en parches y cardiomegalia (figura 1). Reunió 21 puntos en la escala pronóstica de gravedad APACHE II.



Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso del paciente. Se observan imágenes de infiltrados pulmonares bilaterales sugerentes de síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y cardiomegalia importante.

Dos días después del reporte sugerente de *Plasmodium* en el aspirado de médula ósea se recibió el informe del INDRE, que validó el diagnóstico de paludismo con positividad a *Plasmodium vivax* y parasitemia de más del 10%. Debido a que se informó mayor porcentaje de parasitemia, se agregó al esquema de tratamiento coloroquina por vía enteral a la dosis de 300 mg cada 12 horas el primer día y, posteriormente, 300 mg cada 24 horas, durante cuatro días y primaquina 45 mg el primer día y, posteriormente, 15 mg cada 24 horas durante cinco días.

El ecocardiograma de control durante la administración del fármaco antipalúdico mostró derrame pericárdico sin repercusión hemodinámica y regurgitación tricuspídea trivial, con gradiente de 20 mmHg. Cuatro días después de haberse iniciado el tratamiento, el estudio de gota gruesa y frotis de sangre periférica de control fueron negativos a *Plasmodium*. Se documentó desarrollo de *Staphylococcus epidermidis* en el mielocultivo tomado a su ingreso y *Staphylococcus hominis* en dos hemocultivos, por lo que se agregó tratamiento con linezolid. La neutropenia desapareció y la evolución general fue a la mejoría, se logró el retiro de las aminas vasopresoras y su extubación. Su estancia en Terapia Intensiva fue de 13 días, con egreso del hospital por mejoría a los 40 días de estancia.

DISCUSIÓN

El paludismo debe considerarse una emergencia médica no sólo por su carácter epidémico, sino también debido a

la rápida progresión y desarrollo de complicaciones graves y mortales.^{1,3} Es importante revisar el cuadro clínico de paludismo grave, que es casi exclusivo de *Plasmodium falciparum* y que, en el caso que se presenta, se trató de una infección por *Plasmodium vivax*. Existe controversia en cuanto a que solamente *Plasmodium falciparum* ocasiona paludismo grave, ya que mientras algunos autores indican que cuando se corrobora *Plasmodium vivax* en un paciente con insuficiencia multiorgánica debe considerarse una infección mixta con *Plasmodium falciparum*. Otros sugieren que *Plasmodium vivax* es capaz de ocasionar afección multiorgánica.^{2,3} Incluso, se llega a criticar el denominar “paludismo benigno” a aquel causado por *Plasmodium vivax*, porque puede haber casos mortales.^{3,4}

El paludismo, conocido también como malaria por su origen etimológico, que en latín significa “mal aire”, fue causante de más bajas en el ejército americano en el Pacífico durante la Segunda Guerra Mundial y en Vietnam, que las bajas por heridas de guerra.^{4,5} La incidencia mundial se estima en 300 a 500 millones de habitantes, con una mortalidad de 1.5 a 2.7 millones y cerca de un tercio de los casos (150 millones) fuera del continente africano.^{1,6,7} Es causado por un protozooario intracelular del género *Plasmodium*, los humanos pueden ser infectados por varias especies *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*. El *Plasmodium* se trasmite por el piquete del mosquito *Anopheles*, aunque puede transmitirse por hemotrasfusión y vía congénita. En los países industrializados la mayoría de los casos ocurre a través de inmigrantes o personal militar que regresan de zonas endémicas.^{1,2,7}

Existen zonas endémicas en el sureste del país, entre ellas Tabasco, en donde el riesgo de contraer la infección es alto.⁸ El paciente del presente caso adquirió el paludismo en el estado de Tabasco y, posteriormente, fue trasladado por su gravedad al Distrito Federal, es importante señalar que a pesar de que el caso se originó en Tabasco, los primeros estudios realizados en dicha entidad no fueron concluyentes de paludismo y por eso no se tuvo esta consideración.

El deterioro clínico generalmente aparece entre 3-7 días de haber iniciado con fiebre. Las complicaciones incluyen afección a los sistemas nervioso, respiratorio, renal y hematopoyético. La acidosis metabólica e hipoglicemia son comunes.^{1,2,8} En los casos de paludismo grave no debe retrasarse su manejo en las unidades de cuidados intensivos y debe considerarse una intervención temprana cuando existe falla en el manejo farmacológico.^{9,10} En el cuadro 2

se señalan los criterios diagnósticos de la OMS, publicados en 1990 y los adicionados en el 2000 para paludismo grave.^{10,11} El paciente tuvo ocho criterios diagnósticos para paludismo grave que fueron:

- *Anemia normocítica grave.* En este caso el paciente tuvo hemoglobina de 7.6 g/dL y hematócrito de 20% con parasitemia documentada de 10%, requirió hemotransfusión de concentrados eritrocitarios.
- *Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.* El paciente tuvo los tres criterios diagnósticos del Consenso Americano Europeo vigente desde 1992, caracterizado por relación PaO₂/FiO₂ < 200, infiltrados radiológicos bilaterales, presión capilar pulmonar <18 mmHg y ausencia de insuficiencia cardiaca, con un puntaje de 2.6 en la escala de cuantificación de la lesión pulmonar según Matthay y Wiener-Kronish por lo que se catalogó como lesión pulmonar grave (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda).¹² El edema pulmonar por paludismo grave lo padecen

incluso 25% de los casos y conlleva elevada mortalidad (80-90%).¹³⁻¹⁵ Puede aparecer varios días después de iniciar la quimioterapia, incluso cuando las condiciones del paciente han mejorado y la parasitemia ha disminuido,¹⁵ como ocurrió con el caso del paciente que aquí reporta, el edema pulmonar puede ser secundario, en ocasiones, a sobrecarga de líquidos, además de que puede verse en casos de *Plasmodium vivax*.^{15,16} En los pacientes inmunodeficientes y en los casos de paludismo importado puede haber cuadros más graves.^{6,9}

- *Estado de choque o malaria algida.* Con frecuencia se asocia con sobreinfecciones generalmente por gram-negativos, por lo que no debe retrasarse la terapia antimicrobiana de amplio espectro cuando se presenta esta complicación, porque la mortalidad llega a ser hasta de 50%.¹⁷ En este caso se llegó a documentar sobreinfección por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis*.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de la OMS para paludismo grave

<i>Características</i>	
Criterios de la OMS (1990)	
Malaria cerebral	Coma no atribuible a otra causa con una escala de Glasgow ≤ 9, que persiste por lo menos 30 minutos después de una convulsión generalizada.
Anemia normocítica grave	Hematócrito menor del 20%, hemoglobina < 7 g/dL, cuenta parasitaria > 10,000/μL.
Insuficiencia renal	Gasto urinario < 400 mL/24 horas en adultos o < 12 mL/kg/24 horas en niños y creatinina sérica >3.0 mg/dL a pesar de una recuperación de volumen adecuada.
Edema pulmonar y SIRA	Infiltrados radiológicos bilaterales, relación PaO ₂ /FiO ₂ < 200, ausencia de falla cardiaca o PCP < 18 mmHg.
Hipoglucemia	Glucosa sérica < 40 mg/dL.
Estado de choque (malaria algida)	Presión arterial sistólica < 80 mmHg o media < 60 mmHg.
Sangrado anormal y/o CID	Sangrado espontáneo o evidencia de laboratorio de CID.
Convulsiones generalizadas	≥ 3 convulsiones en 24 horas.
Acidosis/acidemia	pH arterial < 7.25 o HCO ₃ < 15 mmol/L
Hemoglobinuria macroscópica	Hemólisis no secundaria a deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
Criterios OMS adicionados (2000)	
Conciencia alterada	Obnubilado, pero se le puede despertar.
Debilidad extrema	Postración, incapacidad de sentarse sin ayuda.
Hiperparasitemia	> 5% eritrocitos parasitados o > 250,000 parásitos/μL
Hiperpirexia	Temperatura corporal >40°C
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total > 2.5 mg/dL

SIRA: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

PCP: Presión capilar pulmonar.

CID: Coagulación intravascular diseminada.

- *Alteración del estado de conciencia.* Aunque éste se atribuyó a la hipoxemia, se considera un criterio diagnóstico por la OMS.¹¹
- *Postración o debilidad.* Fue uno de los primeros síntomas del paciente.
- *Hiperpirexia.* Puede ser irregular (sobre todo con *Plasmodium falciparum*) y no necesariamente tener un patrón terciario que es lo habitual,^{11,12} puede llevar a retraso en el diagnóstico y tratamiento, tal como sucedió en el paciente. Además, el cuadro febril fue enmascarado por los antipiréticos.
- *Hiperbilirrubinemia.* En el caso que aquí se reporta se llegaron a documentar concentraciones de bilirrubinas hasta de 8.6 mg/dL con patrón mixto, transaminasas normales y elevación de deshidrogenasa láctica. La mortalidad, en casos de insuficiencia hepática, llega a ser de alrededor de 50%.¹⁴
- *Sangrado anormal o coagulación intravascular diseminada.* El paciente tuvo petequias, trombocitopenia grave hasta de 10,000 plaquetas/mm³ que requirió transfusión de concentrados plaquetarios. No se documentó alteración de fibrinógeno o productos de degradación de la fibrina. La coagulación intravascular diseminada puede ocurrir en 10% de los casos; es más común en pacientes inmunodeficientes con paludismo importado.^{17,18,19} Aunque el paciente refirió haber tomado profilaxis con cloroquina, antes de su viaje al área endémica, no se continuó con la profilaxis durante su estancia en dicha región. Sin embargo, está publicado que aún recibiendo adecuada profilaxis puede haber casos graves, principalmente en individuos no inmunes al paludismo.^{18,20} La trombocitopenia es más común en los pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum*, se reporta en algunas series en casi 40% de los casos con mortalidad de 16% por esta complicación.¹⁴

Aunque no se considera un criterio diagnóstico de paludismo, el paciente tuvo neutropenia grave como otro factor en el tenor clínico tan complicado, que requirió manejo durante los primeros cinco días con factor estimulante de los granulocitos. Se informa que los pacientes con paludismo grave tienen leucocitosis, por lo que ante el hecho de haber documentado infección bacteriana sobreagregada es posible que este hallazgo sea secundario a sepsis grave más que a paludismo. Sin embargo, otra

posibilidad diagnóstica en los casos de pancitopenia grave es la complicación con síndrome hemofagocítico, ya sea por infección parasitaria generalizada o por sobreinfección.¹⁹

Diagnóstico clínico

El elemento más importante para el diagnóstico clínico de paludismo es tener la sospecha. El diagnóstico diferencial debe hacerse con meningitis, encefalitis (incluyendo rabia), epilepsia, fiebre tifoidea, sepsis, influenza, dengue, enfermedad por arbovirus, hepatitis, leptospirosis, fiebre recurrente, fiebre hemorrágica, tifo murino, gastroenteritis y tripanosomiasis.^{1,2,5}

Diagnóstico parasitológico

En la mayoría de los casos el frotis de sangre periférica realizado por personal con experiencia revela la existencia del parásito y esto reduce el retraso en el manejo y en el diagnóstico. En el caso del paciente que aquí se comunica se hicieron estudios de gota gruesa en pico febril en tres ocasiones desde que se encontraba en Tabasco, al inicio de su padecimiento y que resultaron negativos. Posteriormente se realizaron frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea para su tinción durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Militar en la Ciudad de México. Se documentaron esquizontes sugerentes de *Plasmodium*, mismos que se muestran en las figuras 2 y 3. Además, se envió una muestra al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) donde se informó y se validó parasitemia mayor del 10% por *Plasmodium vivax*. Habitualmente, entre más parásitos se encuentren, más grave es la enfermedad; sin embargo, en algunos casos de paludismo grave pueden verse bajas concentraciones de parasitemia. Puede haber marcada diferencia entre el número de parásitos en sangre periférica y el número de células secuestradas, por lo que un monitoreo frecuente de la parasitemia cada 4-6 horas es importante en los primeros 2-3 días de tratamiento.^{2,5}

Por lo general, si más de 50% de los parásitos en sangre periférica se encuentran en un estado de anillo grueso (diámetro del núcleo <50% del diámetro del anillo citoplasmático), el pronóstico es relativamente bueno. Si más de 20% de los parásitos contienen un pigmento visible (trofozoitos maduros o esquizontes), el pronóstico es malo. En la actualidad existen varias pruebas diagnósticas de costo elevado; sin embargo, no sustituyen al método diag-

nóstico microscópico tradicional y no han mostrado valor en el seguimiento y pronóstico de los pacientes, por lo que pudieran ser útiles en los casos controversiales y en lugares donde no existe el personal técnico calificado para realizar el diagnóstico por el método microscópico tradicional.^{2,5,8}

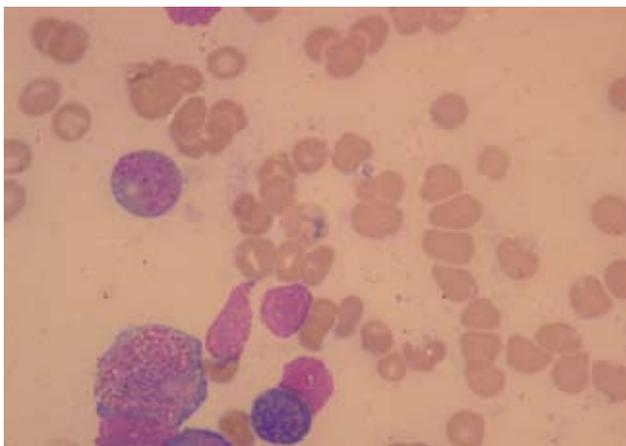


Figura 2. Frotis de sangre periférica, observado con objetivo de inmersión en donde se indica con una flecha un eritrocito parasitado por *Plasmodium* en fase de esquizonte joven (merozoito) o forma anillada y normoblastos.

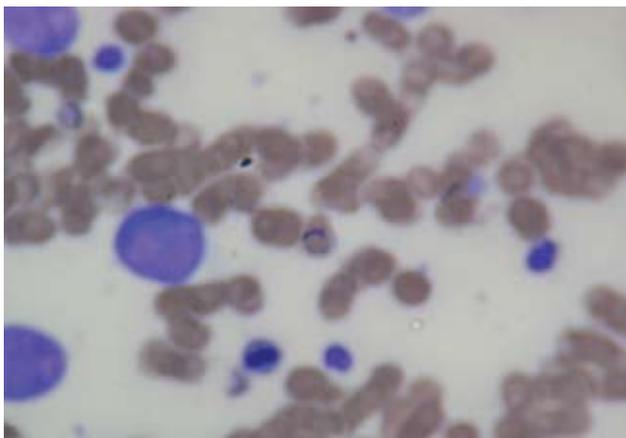


Figura 3. Frotis del aspirado de médula ósea, observado con objetivo de inmersión en donde se indica con una flecha un *Plasmodium* en fase de esquizonte joven (merozoito) dentro de un eritrocito, con células mieloides y eritroides en distintas fases de maduración.

Principios generales en el manejo de paludismo grave

Establecer una vía aérea segura, ventilación adecuada y acceso vascular como parte del algoritmo de tratamiento del paciente en estado crítico.

Indicar tratamiento antipalúdico por vía intravenosa, aún cuando el paciente pueda ingerir medicamentos por vía oral.

Si la parasitemia es mayor a 10% en pacientes graves, especialmente en quienes el deterioro continúa a pesar de estar recibiendo quimioterapia adecuada, puede realizarse una hemotransfusión de recambio.

En los casos de paludismo grave los medicamentos de elección son la quinina, quinidina y derivados de la artemisinina cuyo mecanismo de acción, dosis y complicaciones se describen en las referencias.^{10, 21}

Los medicamentos antipalúdicos, como mefloquina, halofantrina, atavaquona, doxiciclina y tetraciclina no se recomiendan en los casos graves como medicamentos primarios.

Evitar y tratar la hipoglucemia, sobre todo cuando se ha recibido tratamiento con quinina.

Monitoreo cardíaco continuo, principalmente el QT cuando se utiliza quinidina.

En caso de choque prescribir antibióticos de amplio espectro.^{10, 21}

En el caso del paciente que aquí se comunica la falta de profilaxis voluntaria, el retraso inicial en el diagnóstico y la evolución de la enfermedad a un cuadro de paludismo grave originaron la necesidad de tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos con apoyo ventilatorio mecánico, tratamiento intravenoso con aminas vasoactivas y fármacos antipalúdicos, así como tratamiento con antibióticos de amplio espectro, por sobreinfección y hemotransfusiones.

Indicadores de mal pronóstico

En el cuadro 3 se señalan los indicadores clínicos y de laboratorio de mal pronóstico en los casos de paludismo grave. Aunque no todos los indicadores de laboratorio se realizan de forma cotidiana o son factibles de efectuar en México, el paciente en estudio sólo tuvo dos indicadores y sobrevivió al cuadro de paludismo grave. Así mismo, se ha informado que la falla de un órgano se llega a suceder en 60% de los casos de paludismo grave con mortalidad de 7%; cuando fallan dos o más órganos (33%) la mortalidad es cercana a 50%.¹⁴

Errores comunes en el diagnóstico y tratamiento

Debido a que la zona centro de la República Mexicana no es endémica para paludismo, es importante recordar los errores comunes en el diagnóstico y tratamiento del paciente con paludismo reportados por la OMS,¹⁰ mismos que se señalan en el cuadro 4.

Es importante considerar que el diagnóstico de paludismo a menudo se pasa por alto, lo que condiciona retraso en el tratamiento,^{20,22} tal y como ocurrió en el presente caso porque no se sospechó el diagnóstico en un inicio e, inclusive, se pensó en un trastorno mieloproliferativo que fue el motivo de referencia del paciente a la Ciudad de México. Un estudio encontró que en áreas no endémicas no se diagnosticó paludismo en la mitad de los casos y en 64% el diagnóstico microscópico fue erróneo para identificar la especie.^{8,22}

Cuadro 3. Indicadores de mal pronóstico para paludismo grave*

Indicadores clínicos

Menor de tres años.
Acidosis respiratoria.
Estado de choque
Disfunción orgánica múltiple
Convulsiones presenciadas o reportadas.
Coma profundo.
Ausencia de reflejo corneal.
Rigidez, descerebración, decorticación u opistótonos
Papiledema y/o edema retiniano.

Indicadores de Laboratorio

Hiperparasitemia (>250 000/μL o >5%)
Esquizontemia periférica
Leucocitosis (>12 000/μL)
Parásitos maduros pigmentados (>20% de parásitos)
Leucocitos con polimorfonucleares en sangre periférica con pigmento malárico (>5%)
Volumen celular sanguíneo < 15%
Hemoglobina < 5 g/dL
Glucosa < 40 mg/dL
Urea > 60 mg/dL
Creatinina >3 mg/dL
Acido láctico > 5 mmol/L
Elevación de más de tres veces de lo normal de aminotransferasas
Incremento de concentraciones plasmáticas de 5'-nucleotidasa
Concentraciones bajas de antitrombina III
Concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral
En líquido cefalorraquídeo ácido láctico > 6 mmol/L y glucosa baja.

*Modificado de la referencia 9.

CONCLUSIÓN

El paludismo grave es una complicación potencialmente mortal que debe reunir criterios determinados por la OMS para su diagnóstico. Considerar el patrón de presentación de la fiebre como síntoma patognomónico, frecuentemente lleva a errores o retraso en su diagnóstico. Puede manifestarse a pesar de la profilaxis con cloroquina en áreas

en donde existe resistencia a la misma; sin embargo, algo común es no apearse de forma adecuada al seguimiento de la dosis de manera voluntaria por el paciente, como fue en el presente caso, por lo que deberá insistirse en la supervisión de la profilaxis, sobre todo en poblaciones de riesgo que realiza actividades en zonas endémicas y viajes frecuentes. El diagnóstico de paludismo debe sospecharse de manera temprana con base en el cuadro clínico de presentación y los factores epidemiológicos relacionados; cuando haya neutropenia grave debe sospecharse sobreinfección bacteriana y sepsis. Para su adecuado tratamiento es necesario implantar de forma oportuna el apoyo multisistémico en las Unidades de Cuidados Intensivos y administrar fármacos antipalúdicos por ruta parenteral.

Cuadro 4. Errores más comunes en el abordaje del paciente con paludismo grave

a) Errores en diagnóstico

No pensar en el diagnóstico típico o atípico de paludismo
Falla en la obtención de historia de exposición (historia de viajes)
Menospreciar la gravedad del cuadro
No realizar el examen de gota gruesa
Falla en la identificación de *P. falciparum* coexistente con *P. vivax*
No identificar hipoglicemia
Falla en diagnosticar infecciones asociadas
Falla en el reconocimiento de acidosis metabólica
Confundir el diagnóstico con influenza, encefalitis, hepatitis, tifo, etc.
No realizar exploración de fondo de ojo en búsqueda de papiledema y hemorragias retinianas.

b) Errores en el manejo

Retraso en el manejo con antipalúdicos
Uso de terapia inapropiada:
Cloroquina en áreas de resistencia.
Mantener o retirar terapia contra paludismo de forma injustificada.
Ruta de administración y dosis inapropiadas
Falla para prevenir efecto acumulativo de drogas antipalúdicas
No realizar en forma oportuna cambio de terapia intravenosa a oral
Uso de terapias no probadas o potencialmente peligrosas
No revisar la terapia antipalúdica en un paciente cuya condición clínica se está deteriorando
No obtener historia de quimioterapia previa o reciente
Error en la administración de fluidos y corrección acidobase y electrolítica
Intubación endotraqueal no necesaria o retraso en la intubación en casos necesarios
Falla en diagnosticar y manejar el edema pulmonar
Falla en establecer necesidad de manejo sustitutivo de la función renal
Falla en establecer medidas para prevenir broncoaspiración
Falla en reconocer el tiempo de inicio de antibióticos cuando son necesarios
No reconocer ni tratar las convulsiones

REFERENCIAS

1. Geoffrey P, Phil D. Management of severe malaria: Interventions and controversies. *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:211-40.
2. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996;335:800-6.
3. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: severe malaria. *Critical Care* 2003;7:315-23.
4. Park TS, Oh SH, Choi JC. Plasmodium vivax malaria complicated by hemophagocytic syndrome in an immunocompetent serviceman. *Am J Hematol* 2003;74:127-30.
5. Schlagenhauf P. Malaria: from prehistory to present. *Infect Dis Clin N Am* 2004;18:189-205.
6. Koh KH, Chew PH, Kiyu A. A retrospective study of malaria infections in an intensive care unit of a General Hospital in Malaysia. *Singapore Med J* 2004; 45:28-36.
7. Stephenson J. Mapping malaria. *JAMA* 2005;293:1848.
8. Rodríguez J. Las enfermedades transmitidas por vector en México. *Rev Fac Med UNAM* 2002;45:126-41.
9. Losert H, Schmid K, Wilfing A. Experiences with severe Plasmodium falciparum malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26:195-201.
10. Management of severe malaria: a practical handbook. 2th ed. Geneva: World Health Organization 2000.
11. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2000;94:81-90.
12. Díaz de León P, Mujica M, Olvera A, González J, Montealegre P. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004;18:24-33.
13. Bone RC, Balk Ra, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACP/SCCM Consensus Conference Committee. A College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
14. Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:2278-84.
15. Asiedu DK, Sherman CB. Adult respiratory distress syndrome complicating Plasmodium falciparum malaria. *Heart Lung* 2000;29:294-97.
16. Tanios MA, Kogelman L, McGovern B, Hassoun PM. Acute respiratory distress syndrome complicating Plasmodium vivax malaria. *Crit Care Med* 2001;29: 665-67.
17. Bruneel F, Gachot B, Timsit JF. Shock complicating severe falciparum malaria in European adults. *Intensive Care Med* 1997;23:698-701.
18. Blum PG, Stephens D. Severe falciparum malaria in five soldiers from East Timor: a case series and literature review. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:426-34.
19. Zyulunov A, Tamary H, Gal N. Pancytopenia resulting from hemophagocytosis in malaria. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1086-87.
20. Newman RD, Paraise ME, Barger AM, Steketee RW. Malaria-related deaths among US travelers, 1963-2001. *Ann Intern Med* 2004;141:547-55.
21. Njuguna PW, Newton CR. Management of severe falciparum malaria. *J Postgrad Med* 2004;50:45-50
22. Leshoo EP, George S, Wortmann G. Fever in a returned traveler. *Cleveland Clinic J Med* 2005;72:921-27.

Medicina interna y sus retos en el siglo XXI. Por una medicina ética, integral, profesional y humanista

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra*

Solicitud de un paciente:

“Si un médico escucha tranquilamente mis problemas de salud lo calificaré bien, pero si además me examina cuidadosamente antes de pedirme exámenes, no lo abandonaré jamás”.

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

RESUMEN

El médico internista es un especialista en la atención del paciente adulto, desde la pubertad hasta la vejez, clínico no quirúrgico, con atención integral no fraccionada, experto en hacer el diagnóstico, pues sin éste no habrá un buen tratamiento y un pronóstico. Capacitado para la atención del paciente adulto con múltiples enfermedades, atiende al paciente tanto en el consultorio como en el hospital. Promueve la salud y previene enfermedades en el paciente adulto.

Palabras clave: médico internista, medicina interna, ética, especialidad.

ABSTRACT

Physician Internist is a specialist in the care of adult patients from puberty to old age, clinical, non-surgical, non-fractionated with care, an expert in the diagnosis, because without it there will be a good treatment and prognosis. Trained for the care of adult patient with multiple diseases, according to the patient in the clinic, in hospital. Promotes health and prevents disease in the adult patient.

Keywords: internal medicine doctor, internal medicine, ethics, specialization.

La Medicina Interna tiene más de 120 años de haber sido desarrollada en Alemania (Wiesbaden), en 1880, donde se eligió la denominación de la especialidad de Medicina Interna, bajo el impulso de grandes médicos ilustres, entre ellos Sir William Osler, quien practicó y enseñó la medicina clínica

integral y quien es considerado el padre de la Medicina Interna, así como un gran impulsor de la medicina clínica en Estados Unidos.

El problema de esta especialidad es que desde que se denominó “Medicina Interna” -que a diferencia de otras especialidades que explican claramente su función- el término

* Secretario General del Colegio de Medicina Interna de México. Médico Internista especialista en adultos. Recertificado por el Consejo de Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra. Emilio Castelar No 222, colonia Arcos Vallarta, Guadalajara, Jalisco. Correo electrónico: rokoyuse@hotmail.com

Recibido: enero, 2009. Aprobado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Palencia VRJ. Medicina interna y sus retos en el siglo XXI. Por una medicina ética, integral, profesional y humanista. Med Int Mex 2009;25(3):229-32.

La versión completa de este artículo está disponible en: www.revistasmedicas.com.mx

provoca confusión debido a que éste no tiene la connotación descriptiva, ni etimológicamente entendible.

Alrededor de 25% de la población general tiene claro el concepto de Medicina Interna. Esta falta de comprensión del concepto del perfil del internista, tanto en la población general, médicos en formación, resto de equipo de salud, administradores en el área de la salud, en conjunto con fallas en el sistema de formación de los nuevos internistas, ha conllevado a momentos de crisis de la especialidad.

Por ello, el compromiso que tenemos y debemos llevar a cabo es darle difusión en todos los niveles al concepto de Medicina Interna, del perfil del internista, de los beneficios en salud y económicos que se pueden obtener con el manejo integral de un buen internista, con la mejoría del plan de estudios en la formación de nuevos internistas y con la calidad de nuestro trabajo de todos nosotros, los internistas. Así se podrá revertir tal situación, como lo está ya cambiando Estados Unidos en los últimos años, al desarrollar más al Médico Internista Generalista, que a los subespecialistas. Situación que no se ha logrado en nuestro país y que persiste la tendencia a mayor número de subespecialistas y de menos Internistas Generalistas. Se tiene conocimiento que 80% de los pacientes adultos de una población general deberían estar bajo el cuidado de un Médico Internista, sin deterioro en la calidad de la atención, a un menor costo en el gasto en salud.

CARACTERÍSTICAS DE UN MÉDICO INTERNISTA

- Conocimiento amplio de las enfermedades del adulto, desde la adolescencia hasta la vejez.
- Uso con criterio de los exámenes de laboratorio y gabinete, además de procedimientos que facilitan el diagnóstico con sus indicaciones y riesgos.
- Capacidad de estudio para renovar sus conocimientos en el sistema de educación continua.
- Llevar a cabo su labor en la consulta externa, hospitales y en el domicilio de los pacientes.
- Aplicar la ética médica que permite respetar los derechos de los pacientes y conocer las limitaciones de la terapéutica.
- Enfrentar su trabajo mediante la resolución de problemas y el conocimiento que puede aportar

la aplicación científica de la medicina basada en pruebas para resolver diagnósticos y tratamientos.

- Tener destreza en informática médica, búsqueda de información, consultar bases de datos y estadísticas.
- Estar capacitado en gestión administrativa para optimizar los resultados de su trabajo y obtener el máximo rendimiento al menor costo; trabajar en equipo de profesionales médicos.
- Estar capacitado para atender pacientes con varias enfermedades simultáneas, independientemente de que se asienten en órganos de distintos aparatos o sistemas y, por tanto, con capacidad de poder prescribir múltiples tratamientos para las diferentes enfermedades que se presenten, con amplio conocimiento de los medicamentos para evitar complicaciones por el empleo de múltiples fármacos.
- Estudiar al paciente cuyo diagnóstico no ha podido establecerse, no importa que sea común o raro, simple o complejo.
- Cuando la naturaleza del padecimiento lo amerite, el Médico Internista solicitará la participación de otros especialistas con la finalidad de brindar al paciente la mejor atención posible.

¿CÓMO GARANTIZA LA MEDICINA INTERNA A LA SOCIEDAD LA PREPARACIÓN Y LA CALIDAD DE LOS MÉDICOS INTERNISTAS?

- Carrera de Médico General durante seis años
- Especialidad en Medicina Interna durante cuatro años
- Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna
- Recertificado cada cinco años, por el mismo Consejo
- Autocapacitación a través de libros y revistas médicas de prestigio internacional
- Asistencia a cursos y congresos organizados por el Colegio de Medicina Interna de México, sus filiales en los estados y cursos y congresos a nivel internacional.

VALORES, ATRIBUTOS Y COMPETENCIAS DE LA MEDICINA INTERNA EN EL SIGLO XXI

Experiencia en el cuidado del paciente adulto

- Centrada en proporcionar al paciente atención comprensiva y longitudinal.
- Tratamiento de las enfermedades crónicas y complejas
- Coordinación de la atención en los sistemas de salud
- Compromiso con la calidad de los resultados
- Compromiso con la atención preventiva
- Experiencia en medicina geriátrica
- Con medicina basada en pruebas
- Capacidad de comunicación
- Cursos de la relación médico-paciente
- Competencia y sensibilidad cultural

Adquirir y compartir la amplitud y profundidad de los conocimientos

- Medicina basada en pruebas

Gestión de la información

- Aprendizaje permanente y educación a los pacientes, otros profesionales y aprendices.

Adaptabilidad

- A los nuevos conocimientos, enfermedades, tratamientos, tecnología, tecnología en la información y diversidad cultural.

Liderazgo

- En el equipo de salud
- Con el compromiso con la calidad
- En la mejora continua y el bien común

Profesionalismo

- El compromiso de obtener y mantener el conocimiento y destrezas requeridos en un campo específico y utilizar ese conocimiento y destrezas para proveer la más alta calidad de servicios.

Humanismo

- Toda tendencia de pensamiento que afirme la centralidad, el valor, la dignidad del ser humano,

o que muestre una preocupación o interés primario por la vida y la posición del ser humano en el mundo.

RETOS ACTUALES PARA EL MÉDICO INTERNISTA

- Convencer con nuestra competencia y desempeño a los pacientes, colegas, administradores de salud y público en general.
- Demostrar la necesidad de contar con buenos internistas, capaces de resolver de manera integral, ética, científica y menos costosa, los problemas clínicos, más sencillos o más complejos de los adultos.
- Insistir en las elevadas posibilidades de éxito en el manejo de enfermos con polipatología.
- Evidenciar, en la práctica, el papel integrador del internista en el diagnóstico y tratamiento de pacientes que requieren del concurso de varias especialidades.
- Renovar en una nueva dimensión las actividades clínicas esenciales: asistenciales, docentes e investigación de los internistas.
- Gestionar los servicios clínicos con eficacia y eficiencia.
- Alcanzar el liderazgo natural de las especialidades clínicas, a partir del prestigio ganado por la labor desempeñada.
- Defender a la medicina interna no por beneficio propio, sino por estar convencidos de lo que puede aportar a los pacientes, los servicios de salud y la población en general.

POR LO TANTO...

Si se tiene 15 años o más, la atención médica integral debe ser proporcionada por un Médico Internista.

En esta época el adulto promedio vive más años y sufre mayor cantidad de padecimientos a la vez y sólo el Médico Internista está capacitado para hacer un diagnóstico global de sus enfermedades y determinar así el tratamiento más adecuado para que recupere la salud, sin tener que recurrir a varios especialistas.

Su adiestramiento en los problemas médicos de los adultos es amplio, riguroso e integral.

CONCLUSIONES

El compromiso deberá ser de todos los internistas, en la educación a todos los niveles con la difusión del concepto de Medicina Interna. Mejorar los planes de estudio de la especialidad de Medicina Interna. Convencer con la calidad de nuestro trabajo, con base en una capacitación continua y una medicina integral basada en la ética, profesionalismo y humanismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lissen E. La medicina interna general a debate: historia de una crisis y su recuperación. *Med Clin (Barc)* 1995;105:142-47.
2. Espinosa BA. La Medicina Interna y los internistas en la búsqueda "resiliente" de su identidad. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Medisur* 2008;6(1).
3. Oseguera-Rodríguez J, Viniegra-Velázquez L. Características humanistas del médico deseadas por la sociedad. *Rev Med Inst Seguro Soc* 2008;46(2):171-78.
4. Duclos HJ. El Internista: ¿una filosofía de vida? *Rev Med Chile* 2006;134:1219-20.
5. Yong-Fang Kuo, Sharma G, Freeman JL, Goodwin JS. Growth in the Care of Older Patients by Hospitalists in the United States. *N Engl J Med* 2009;360:1102-12.
6. SGIM FORUM, The Future of General Internal Medicine 2003;26(4).
7. Reyes B H. ¿Qué es Medicina Interna? *Rev Méd Chile* 2006;134:1338-44.
8. Martínez CHA. El actuar de un internista. *Med Int Mex* 2007;23(6):475.
9. Thomas KG, West CP, Popkave C, Steven MAE, Weinberger JCK. Internal Medicine Resident Perceptions of10. Optimal Training Duration. *Acad Med* 2007;82:996-99.
10. Huddle TS, Heudebert GR. Internal Medicine Training in the 21st Century. *Acad Med* 2008;83:910-15.
11. García PJM. La medicina interna al final de un siglo. *Med Clin (Barc)* 1996;106:378-79.

Polimiositis inflamatoria: un caso de dolor y debilidad muscular

Carlos Eduardo Rodríguez Castro,* Cinthia González Flores,* María José Garcés Hernández,*
Juan Manuel Cota Abaroa,* Francisco Aguilar Von Borstel**

RESUMEN

La polimiositis es una enfermedad inflamatoria, de origen presumiblemente inmunitario y que, en ocasiones, se asocia con otras enfermedades de la colágena. Se comenta el caso de una mujer de 48 años de edad que acudió para valoración por debilidad muscular y dolor en las cuatro extremidades. Se le realizaron estudios de serología y biopsia muscular para el diagnóstico.

Palabras clave: polimiositis, debilidad muscular, dolor muscular generalizado.

ABSTRACT

Polymyositis is an inflammatory disease with a presumable immune origin and in some cases it is associated with other collagen diseases. The present is a case of a 48 year old woman who came for evaluation for muscular weakness and pain in the four extremities. Serologic assays and muscular biopsy were processed for diagnosis.

Key words: Polymyositis, muscular weakness, diffuse muscular pain.

La polimiositis y la dermatomiositis son procesos de origen presuntamente inmunológico en los que la musculatura esquelética se lesiona por un proceso inflamatorio no supurativo donde predomina la infiltración linfocitaria. Un tercio de los casos se asocia con otras enfermedades del tejido conectivo, como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerosis sistémica progresiva. Uno de cada 10 casos se asocia con una neoplasia maligna. La miositis por cuerpos de inclusión es una entidad anatomopatológica peculiar, que se caracteriza por la aparición en los músculos de inclusiones vacuoladas que contienen filamentos tubulares.

En la mayoría de los casos la debilidad muscular es la piedra angular del cuadro clínico, por lo que la búsqueda de factores asociados, como otras enfermedades de la

colágena o neoplasias, puede orientar al diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico final es mediante estudios de biopsia con inmunohistoquímica.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 48 años de edad, originaria de Guasave, Sinaloa, y residente de Vizcaíno Baja California Sur. Su cuadro clínico se inició con debilidad facial unilateral derecha diagnosticada como parálisis facial 45 días antes. Un médico de su localidad la trató con carbamazepina y aciclovir, de manera ambulatoria. Al término del tratamiento de aproximadamente una semana, la paciente comenzó con disartria y debilidad muscular progresiva de los grupos musculares proximales de las cuatro extremidades. Dieciocho días antes de su ingreso la paciente, además de lo anterior, empezó con mialgias generalizadas, pero más prominentes en la región proximal de ambos brazos. Dos semanas antes de su ingreso al hospital la paciente ya tenía disfagia a alimentos sólidos y, en dos ocasiones, se cayó de su propia altura por incapacidad para sostenerse. El día de su hospitalización la paciente refirió importante dolor muscular generalizado e incapacidad para sostener la columna cervical.

De sus antecedentes heredofamiliares sólo destacó artritis reumatoide por el linaje paterno. Su madre falleció debido a una cardiopatía isquémica y su padre por un accidente automovilístico a la edad de los 58 años. Por lo que se refiere a los antecedentes ginecoobstétricos, la paciente tuvo su menarquia a los 12 años de edad, con fecha de

* Medicina Interna.

** Jefe del departamento de Patología.
Hospital General Juan María de Salvatierra, La Paz, Baja California Sur.

Correspondencia: Dr. Carlos Eduardo Rodríguez Castro. México 2615, colonia: Los Olivos, La Paz 23040 Baja California Sur.
Correo electrónico: sadedion@gmail.com

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez CCE, González FC, Garcés HMJ, Cota AJM, Aguilar VBF. Polimiositis inflamatoria: un caso de dolor y debilidad muscular. Med Int Mex 2009;25(3):241-4.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

última menstruación a los 45 años. Sus ciclos menstruales eran regulares, de 28 x 4, eumenorreica. Su última citología cervical fue cuatro años antes, y la reportaron como normal. Tuvo tres embarazos y tres partos sin complicaciones. El último parto fue hace 10 años. Negó haber sido fumadora o consumir alcohol o drogas ilícitas. Dijo que siempre llevó una buena alimentación, carecía de antecedentes alérgicos, transfusionales, diabetes mellitus, hipertensión arterial, coronariopatías o enfermedades de la colágena.

A la exploración física sus signos vitales fueron: tensión arterial de 120/75 mmHg, frecuencia cardiaca de 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por minuto y temperatura de 37.5°C. La paciente mostraba importante adelgazamiento de la piel. Se encontraba consciente y orientada en tiempo, lugar y persona. Tenía dificultad para

articular las palabras e hipotrofia de los músculos faciales y de la masticación. El cuello carecía de ingurgitación yugular y no había adenopatías; sin embargo, el cuello tendía a inclinarse a los lados, por la debilidad muscular (figuras 1 y 2). La cara anterior del tórax mostraba algunas telangiectasias; sin embargo, no había alteraciones en la superficie. Había murmullo vesicular a la auscultación. Los ruidos cardiacos se percibieron rítmicos. No había desdoblamiento en los ruidos. No había soplos. El abdomen era plano y deprimible, sin generar dolor durante la palpación. No había hepatomegalia ni esplenomegalia pero sí peristalsis. Las extremidades superiores mostraban hipotrofia muscular, más acentuada en el bíceps y en el deltoides. Los músculos pectorales también estaban hipotróficos. Los reflejos osteotendinosos estaban disminuidos. La fuerza era de 2 de 5 en ambos brazos. Los



Figura 1. El cuello carecía de ingurgitación yugular y no había adenopatías.



Figura 2. El cuello tendía a inclinarse a los lados, por la debilidad muscular.

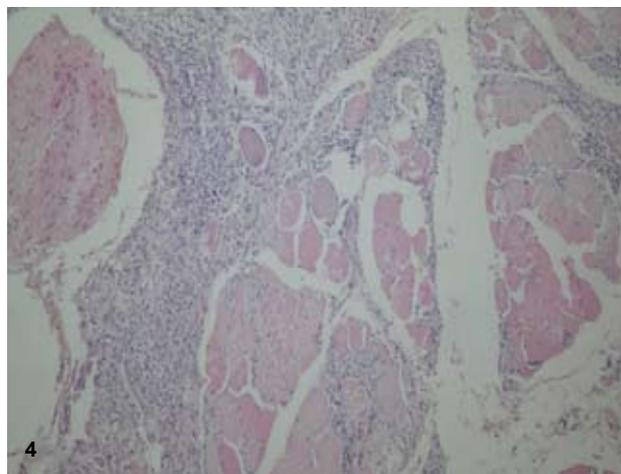
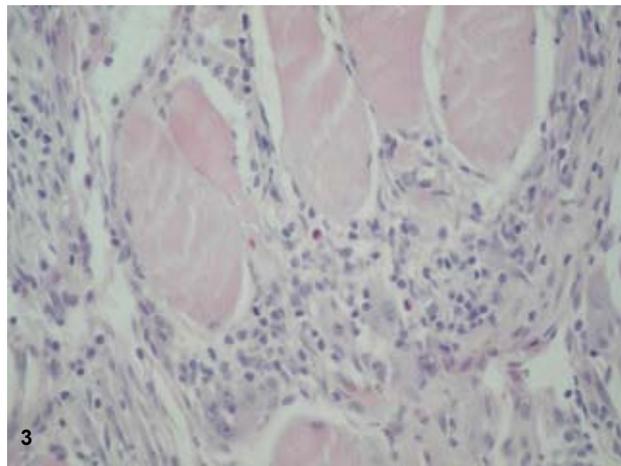


Figura 3 y 4. La biopsia describió un denso infiltrado inflamatorio linfohistiocitario con algunos eosinófilos.

movimientos de abducción y flexión de los brazos estaban afectados. Las extremidades inferiores mostraban el mismo patrón. Había debilidad en los cuádriceps, por lo que la flexión de la cadera y extensión de las piernas también estaban afectadas. La fuerza era para ambas extremidades inferiores de 3/5. Las porciones distales de las cuatro extremidades estaban menos afectadas. La radiografía de tórax reportó todo normal y el electrocardiograma mostró un ritmo sinusal, sin alteraciones en los complejos QRS. Los exámenes de laboratorio mostraron un diferencial leucocitario de 11,900/uL de neutrófilos; 1,100/uL de linfocitos y 1,200/uL de monocitos. La hemoglobina fue de 11.5 g/dL, hematócrito de 34.1%, VCM: 90.9, HCM: 30.7, plaquetas: 450,000/uL. La velocidad de sedimentación globular de 53 milímetros por segundo. La química sanguínea demostró una glucosa de 130 mg/dL, urea: 23 mg/dL, creatinina: 0.3 mg/dL, sodio: 144 umol/L, potasio: 3.8 umol/L; Cl: 110 umol/L. El perfil tiroideo reportó TSH de 4.16 UI/mL, T4 total: 7.82 ug/dL T4 libre: 1.60 ng/dL. Las enzimas musculares señalaron lo siguiente: creatinafosfocinasa de 5,153 U/L, fracción MB 1152 U/L, DHL (deshidrogenasa láctica: 2300 U/L, aspartato aminotransferasa: 241 U/L). Con base en lo anterior se decidió realizarle estudios de inmunología, que mostraron anticuerpos antinucleares positivos 1:1280 y negativos para anti- ADN, antiSmith, anti RO/LA, anti SCL-70 y anti- RNP. Se solicitó una electromiografía que describió inestabilidad de membrana y potenciales espontáneos anormales, así como reclutamiento y patrón de interferencia anormal; se concluyó que se trataba de una miopatía inflamatoria aguda. Finalmente, se decidió realizar una biopsia de músculo y piel de los cuádriceps, que describió un denso infiltrado inflamatorio linfocitario con algunos eosinófilos, que se disponen en acumulaciones y que disecan las fibras musculares estriadas. El diagnóstico fue de polimiositis aguda. (Figuras 3 y 4)

DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas comprenden un grupo de enfermedades sistémicas caracterizadas por ataque inmunológico sobre el músculo esquelético que resulta en debilidad. En los adultos, las miopatías inflamatorias incluyen las posibilidades diagnósticas de: polimiositis, dermatomiositis y miositis de cuerpos de inclusión.¹

Al igual que en otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo, la causa permanece desconocida; sin

embargo, asociaciones clínicas debidamente reconocidas pueden orientar acerca del factor etiológico. Por ejemplo, en muchas de estos padecimientos se ha demostrado la coexistencia de una enfermedad neoplásica de fondo. También las miopatías inflamatorias se han vinculado con otras enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.¹

La incidencia anual estimada para polimiositis y dermatomiositis varía de 1.9 a 7.7 por millón. Oddis y su grupo realizaron un estudio de 20 años (1963-1982) de miositis inflamatoria en América en el que se demostró una incidencia anual de 5.5 por millón.²

Las miopatías inflamatorias comparten características clínicas comunes, como: debilidad muscular (casi siempre simétrica y proximal sin afectación a los músculos inervados por pares craneales), elevación de la concentración de la creatinina-cinasa, aldolasa y mioglobina. En la biopsia de músculo hay alteraciones electromiográficas y componente inflamatorio. Sin embargo, se necesitan otros estudios para diferenciar un enfermedad de otra. Por lo general, se diferencian la polimiositis y la dermatomiositis por su componente dérmico (*rash*). Según Dalakas y Hohlfeld es posible diferenciar la polimiositis y la miositis de cuerpos de inclusión de otras miopatías inflamatorias porque en los estudios de inmunohistoquímica carecen del complejo de inmunohistocompatibilidad tipo 1/CD8.^{1,2,3}

Existe controversia en cuanto a los criterios diagnósticos para polimiositis; sin embargo, se acepta la clasificación de Bohan y Peter.^{3,4}

Las características clínicas incluyen: inicio subagudo en la vida adulta, debilidad simétrica difusa y proximal y algunas alteraciones sistémicas, como: disfagia y enfermedad intersticial pulmonar. En los estudios de laboratorio suele reportarse: elevación de las enzimas musculares (creatinina cinasa, aldolasa, mioglobina), alteración en la electromiografía con potenciales miopáticos con o sin descargas espontáneas. Las características de la biopsia son: necrosis de la miofibrilla, infiltrado mononuclear o linfocítico, principalmente endomisial, expresión en las células musculares del complejo de histocompatibilidad clase I y, por último, enfermedades sistémicas asociadas: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, VIH, tumores (cáncer de ovario, mama, pulmón, etc.).⁴⁻⁷

El tratamiento de la dermatomiositis y de la polimiositis con tratamientos inmunosupresores es efectivo y, por lo general, bien tolerado en la mayoría de los pacientes, a

pesar de los efectos adversos en algunos de ellos.⁸ Suele haber múltiples efectos *in vivo* e *in vitro* en el sistema inmunológico. Los esteroides tienden a modular la diferenciación de las células mieloides, plasmáticas y las vías de diferenciación de las células dendríticas.⁸ Se han utilizado diferentes regímenes de tratamiento; sin embargo, la mayoría sugiere la administración de altas dosis de prednisolona (60 mg/día) al inicio y, posteriormente, disminuir la dosis en días alternos. En estudios retrospectivos se demostró que los pacientes tratados con altas dosis de prednisolona tenían mejoría clínica importante en comparación con los que recibían dosis inadecuadas o menores a 60 mg/día.³

La azatioprina suele indicarse para disminuir las dosis altas de esteroides y los efectos adversos. Muchos facultativos la recomiendan como el medicamento supresor para la dermatomiositis y polimiositis. Sin embargo, en un estudio pequeño, al azar, y doble ciego con dosis de 2 mg/kg/día en 16 pacientes con miositis inflamatoria no mostró mejoría clínica ni de laboratorio de las enzimas musculares. A pesar de ello, en estudios más recientes y grandes se ha demostrado una mejoría equiparable en pacientes tratados con azatioprina y prednisolona, sin los efectos adversos del último.¹⁰⁻¹³

El metotrexato también se indica cuando el tratamiento con esteroides falla. La azatioprina se utiliza como medicamento en conjunto con esteroides para disminuir la dosis del corticoesteroide. No ha habido comparación entre metotrexato y azatioprina.^{14,15,16}

La ciclosporina A, el clorambucilo y la ciclofosfamida son medicamentos que comúnmente se prescriben a pacientes trasplantados. Hay poca experiencia acerca de la indicación de estos medicamentos y los resultados de ensayos pequeños con pacientes son motivo de controversia. Finalmente, el tratamiento con inmunoglobulina parece dar buenos resultados a corto plazo, aunque falta información a largo plazo para valorar su eficacia e inocuidad en pacientes con tratamiento a largo plazo.^{17,18,19}

CONCLUSIÓN

La polimiositis y sus congéneres son enfermedades con baja incidencia, pero con una repercusión social y médica importante porque la consecuencia a corto y mediano plazo es la discapacidad física. La importancia del caso que aquí se reporta radica en el conocimiento de las diferentes

formas de miopatías inflamatorias, porque el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno mejoran, en la mayoría de los pacientes, su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Stephen J, Di Martino, Lawrence JK. Newer therapeutic approaches: inflammatory muscle disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:121-28.
2. Frank L, Mastaglia B, Phillips A. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:723-41.
3. Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2002;41:7-13.
4. Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al. Polymyositis an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.
5. Nizar Chahin, Andrew GE. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-24.
6. Robert L. Wortmann, Salvatore DiMauro. Differentiating idiopathic inflammatory myopathies from metabolic myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:759-78.
7. Namieta M. Janssen, Dilip R. Karnad, et al. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. *Crit Care Clin* 2002;18:729-48.
8. Steven A. Greenberg. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology* 2007;69:2008-19.
9. Dalakas M. Treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1989;1:443-9.
10. Ansell BM. Management of polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheum Dis* 1984; 10:205-13.
11. Ng YT, Ouvrier RA, Wu T. Drug therapy in juvenile dermatomyositis: Follow up study. *J Child Neurol* 1998;13:109-12.
12. Ramirez G, Asherson RA, Khamashta MA, et al. Adult onset polymyositis-dermatomyositis: description of 25 patients with emphasis on treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:114-20.
13. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long term follow up. *Arthritis Rheum* 1981;24:45-8.
14. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-87.
15. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392-9.
16. Zieglschmid-Adams ME, Pandya A, Cohen, et al. The Value of methotrexate in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:130-2.
17. Malaviya AN, Many A, Schwartz RS. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *Lancet* 1968;2:485-8.
18. Sinoway PA, Callen JP. Chlorambucil. An effective corticosteroid-sparing agent for patients with recalcitrant dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1993;36:319-24.
19. Gelfand EW. The use of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders: a potentially new modality of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:613-5.



Fibrodisplasia osificante progresiva. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Ana Carina Ávila Saldivar,* Bernardo Cisneros Cruz**

RESUMEN

La fibrodisplasia osificante progresiva es una enfermedad genética del tejido conectivo que ha afectado a 2,500 personas, aproximadamente, en el mundo. Es rara, incapacitante y a la fecha no existe tratamiento.

Palabras clave: fibrodisplasia osificante progresiva, miositis osificante, enfermedad de Munchmever.

ABSTRACT

The fibrodysplasia ossificans progressiva, is a genetic illness of the connective tissue that affects 2500 people around in the world, it is a strange, incapacitating and now a days we don't have any treatment.

Keywords: Ossifying fibrodysplasia progressive myositis ossificans, a disease of Munchmever.

La primera mención de casos de fibrodisplasia osificante progresiva se remonta a 1692 por Guy Patin y, luego, Frake en 1739. En 1924 Noble propuso dividirla en tres categorías: miositis osificante progresiva, miositis osificante circunscrita progresiva y miositis osificante circunscrita sin antecedentes de traumatismo. Fue en 1969 cuando Munchmever describió la enfermedad.

Es una enfermedad ocasionada por un gen que codifica el receptor de la proteína morfogenética ósea, denominado Activin tipo 1 o ACVR1 del cual cada célula tiene dos copias de dicho gen y en alguna se encuentra la mutación. Se produce hueso nuevo no neoplásico en lugares donde no debe existir. A la fecha se han detectado alrededor de 2,500 personas en el mundo; la incidencia se estima en 1 portador por cada dos millones de nacidos vivos.

El 75% de la población afectada presenta deformidades que ayudan al reconocimiento de la enfermedad: *Hallux valgus* congénito, amplios cuellos femorales, metacarpianos cortos, poca capacidad pulmonar, ligero retraso mental.

Ocurre en la segunda o tercera década de la vida; se localiza comúnmente en el cuádriceps y braquial, y en menor frecuencia en deltoides, región escapular y mano. Respeta los músculos faciales, la lengua, el diafragma, los músculos de la pared abdominal y el músculo liso de víseras.

Se presenta con dolor súbito de una a dos semanas después de traumatismos leves, con edema, aumento de la temperatura en la región afectada, disminución de los arcos de movimiento, aumento de la fosfatasa alcalina y de la velocidad de sedimentación globular. El dolor disminuye de forma progresiva.

* Médico interno de pregrado.

** Médico internista adscrito al servicio de medicina interna. Hospital General La Villa, Servicios de Salud del Gobierno del Distrito Federal.

Correspondencia: Dra. Ana Carina Avila Saldivar. Vicente Guerrero No 6, colonia Lomas de San Lorenzo, Iztapalapa, DF, México. Correo electrónico: ana_carina7@yahoo.com.mx

Recibido: febrero, 2009. Aprobado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ávila SAC, Cisneros CB. Fibrodisplasia osificante progresiva. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(3):245-7.

La versión completa de este artículo está disponible en: www.revistasmedicas.com.mx

Los datos radiográficos aparecen de dos a cuatro semanas después de la lesión. El diagnóstico es clínico y radiológico y se observa la evolución del paciente y la formación de hueso extraóseo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 23 años de edad, originario del estado de Puebla, albañil, sin antecedentes hereditarios de importancia. Inició su padecimiento dos meses previos al ingreso al hospital tras caer de un metro de altura y sufrir contusiones en los miembros inferiores. Presentó edema, aumento de temperatura y dolor a la palpación en ambos miembros pélvicos. Días después se añadieron parestesias e incapacidad para la deambulación, por lo que acudió con un facultativo quien le prescribió un medicamento (no especificado por el familiar), sin notar mejoría, además aumentó el dolor por lo que se le trajo a este hospital. Al ingreso se observó a un paciente masculino, de edad biológica similar a la cronológica, sin facies característica, dedos de ambas manos cortos y gruesos, con incapacidad para la deambulación porque las extremidades pélvicas estaban flexionadas a 20°, aproximadamente, con limitación a la flexo-extensión, aumento de la temperatura en los muslos del tercio distal. En ambos miembros pélvicos aumento del tono muscular en la cara anterior y región glútea del lado izquierdo, lesiones dérmicas de un centímetro, aproximadamente. Sin datos de infección o sangrado. El miembro derecho con aumento de tono hasta el tercio proximal de la pierna y lesiones de 1-2 cm en fase de costra. Se conservan los arcos de movimiento en la articulación tibio-astragalina, pulsos distales sin alteraciones, llenado capilar de 2", sin datos de afectación neurovascular distal. Pulso poplíteo izquierdo no palpable a expensas de induración en la región. En las radiografías de ambos muslos se observaban calcificaciones de tipo laminar (figuras 1, 2 y 3). Los exámenes de laboratorio reportaron Hb 13, Hto. 38.9, leucocitos de 8.99 m³, plaquetas 376 m³, Ca 9.9 mg/dL, K 4.36 meq/k, Na 144 meq/K, fosfatasa alcalina de 700.8 UL, factor reumatoide (+), PCR (-), perfil tiroideo normal. Se indicó tratamiento con esteroides, trimetoprim-sulfametoxazol, antiinflamatorios del tipo diclofenaco, los síntomas remitieron, pero no la incapacidad física (falta de deambulación); sin embargo, se decidió su egreso de la unidad por mejoría.



Figura 1. Calcificaciones en el muslo del miembro pélvico izquierdo.



Figura 2. Calcificaciones en el muslo del miembro pélvico izquierdo.

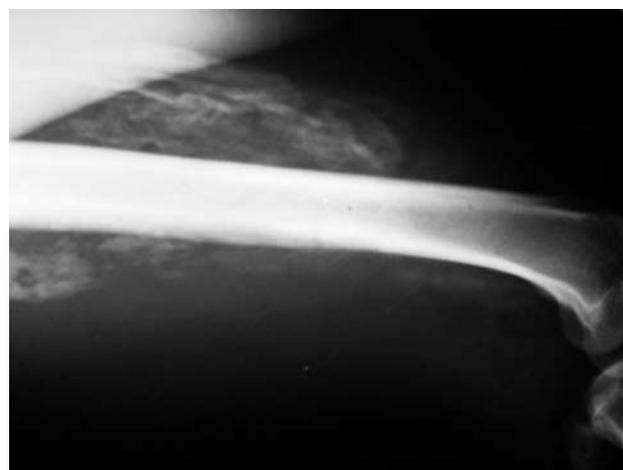


Figura 3. Calcificaciones en el muslo del miembro pélvico derecho.

DISCUSIÓN

Un brote de fibrodysplasia osificante progresiva puede durar de seis a ocho semanas, en tanto que la rigidez de las articulaciones puede ser de un momento a otro y sólo presentar dolor incapacitante con aumento de fosfatasa alcalina. A menudo la intervención quirúrgica empeora la condición porque crece un hueso nuevo en el sitio de la lesión, que daña aún más la movilidad. Se tiene que realizar diagnóstico diferencial de cáncer, fibromatosis infantil agresiva, displasia fibrosa y heteroplasia ósea progresiva. En este paciente disminuyó el dolor, pero no la incapacidad física.

CONCLUSIÓN

La fibrodysplasia osificante progresiva es una enfermedad de la que no se sabe cuándo inicia debido a su rareza; es de difícil diagnóstico, el cual es clínico y radiológico; no hay datos de laboratorio o patrón de referencia que oriente hacia el padecimiento. Es una enfermedad incapacitante que empeora con el tiempo

y al día de hoy no hay tratamiento alguno que limite el daño.

REFERENCIAS

1. Delatycki M, Rogers JG. The genetic of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1998;(346):15-8.
2. Márquez E, et al. Miositis osificante progresiva. Presentación de un caso. *Medisan* 2001;5(1):73-77.
3. Feldman G, Li M, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder o severe heterotopic ossifications, maps to human chromosome 4q27-31. *Am J Hum Genet* 2000;66(1):128-35.
4. Ferco, et al. Fibrodysplasia osificante progresiva, pautas para su reconocimiento. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(3):249.
5. Pereda Cardoso, Echevarría Castillo, et al. Miositis osificante postraumática. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2007;21(1).
6. Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intra-venous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressive. *Clin Orthop* 1998; 346:117-20.
7. Moratis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, et al. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressive. *Clin Orthop Rel Res* 1997;336:247- 53.
8. Coronel MDL, Maldonado VR, Carreño MR, Gamboa MJD. Miositis osificante progresiva con buena respuesta a tratamiento con esteroide intravenoso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62.



Dabbah Mustri H, Arroyo-Furphy S. *Voces con vida. Antología de cuento breve. Palabras y plumas. México, 2009.*

Hace unos días tuve el gusto de asistir a la presentación de este libro y enterarme de su origen y de lo mucho que significa para las letras en México. Tiene varios aspectos trascendentes; el primero y quizá más importante es que contiene 108 cuentos cortos, todos muy buenos, producto de escritores en español de todas partes del mundo; aquí pudiera haber algunas discordancias pero a mí me parecieron extraordinarios. El ganador del premio “Plazas, palomas, poesía y papel picado” de Víctor Aquiles Jiménez H, “La B que cabalga” de Rodrigo Chanampe, que es un cuento desgarrador, de reclamo pero de esperanza. “Jueves de paseo” de Dán Lee, es otro cuento con un muy profundo contenido social, que como todo buen cuento breve logra describir, analizar y criticar en unas palabras una situación de gran importancia. Existen cuentos de autores noveles de autores con ya muy importante camino en la publicación de diferentes obras, algunos incluso con premios importantes, de autores jóvenes y otros ya no tanto y como decíamos de autores en español que viven en muchos países del mundo, varios de ellos no hispanohablantes. El segundo punto muy interesante del libro resulta al enterarse que los cuentos son producto de un concurso: el I Concurso Internacional de cuento breve, del Salón del Libro Hispanoamericano. Este concurso se realizó todo por internet, la convocatoria, la difusión la recolección de los trabajos, el trabajo de los jurados e incluso la difusión de los resultados. Los premios consistieron en una cantidad de dinero para el primer lugar y la publicación en el libro de muchos de los demás. Resulta llamativo que en esta época en que parece que la red acabará con los libros un libro surja de trabajos compilados, analizados, seleccionados y premiados por internet, la red al servicio de los libros, buen uso de la tecnología. El tercer punto muy interesante del libro es que es la primera publicación de una nueva editorial, Palabras

y Plumas. El surgimiento de una nueva editorial dedicada a la publicación de este tipo de libros es un acontecimiento digno de celebrarse, ojalá que se trate de una nueva época en que la competitividad editorial no se reduzca a que una sola editorial absorba, compre, destruya o aniquile a las demás. Eso sólo resulta, quizá, en éxito económico en aras de menos autores, menos diversos y con menos posibilidades de selección de los lectores.

Rieff D. *Un mar de muerte. Recuerdos de un hijo. Debate. Barcelona, 2008.*

David Rieff es el hijo de Susan Sontag, él es un escritor y periodista que ha realizado su trabajo y sus publicaciones alrededor de graves crisis como la de Bosnia. Es editor adjunto de The New Republic y de Los Angeles Times Book Review. Ella es una autora estadounidense, extraordinariamente destacada, que entre otras distinciones recibió el Premio Príncipe de Asturias. Espero que cuando aparezcan estas líneas el libro pueda leerse en México, yo pude hacerlo gracias a la gentileza de mi amigo Víctor Hugo Cordova, que me lo obsequió.

El libro relata el periodo previo a la muerte de Susan Sontag, hecho por su hijo después de unos años y de haber leído los diarios de su madre. La autora había sufrido cáncer de mama en 1975, un sarcoma uterino en 1997, y finalmente síndrome mielodisplásico. Según lo relatado por su hijo, se enfrentó a las enfermedades no con entusiasmo ni con esperanza, pero sí con estoicismo denodado, en busca siempre de las soluciones, aunque éstas parecieran lejanas o poco probables. El cáncer de mama le fue diagnosticado cuando tenía metástasis ganglionares y buscó la terapéutica que aun siendo la más agresiva le permitiera mejores y mayor número de posibilidades. Consiguió sobrevivir, y aunque nunca pudo sobreponerse a las mutilaciones propias del tratamiento, tuvo la época de mayor productividad en su de por sí muy brillante carrera, desde entonces sometida a exámenes periódicos, durante uno de ellos se le descubrió el tumor uterino y nuevamente consultó diversas opiniones y se decantó por la que siendo la más agresiva le brindaba mayores posibilidades de éxito. Seis años después y durante

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

los exámenes periódicos, aunque al parecer con cierto retraso, le diagnostican el síndrome mielodisplásico. Ella empieza a buscar soluciones y a pesar que sus médicos le van informando del mal pronóstico y de las pocas posibilidades de tratamiento, ella busca quién le ofrezca otras terapéuticas y finalmente consigue que le realicen un trasplante de médula ósea. En contra de la mayoría de las opiniones médicas, el trasplante fracasa como medida para evitar el progreso hacia leucemia aguda y finalmente fallece unos meses después del diagnóstico.

Lo que a mí me parece muy interesante del libro es que dado el muy alto nivel intelectual y cultural tanto del autor (el hijo) como de la enferma (la madre) nos pueden relatar sus experiencias. Desde luego Susan Sontang es un caso excepcional de una enferma que no se rinde, incluso ante las evidencias, lo cual tiene ventajas (seguramente las tuvo en sus dos primeros padecimientos) pero también desventajas (el síndrome mielodisplásico evolucionó probablemente más rápido con el tratamiento y las medidas terapéuticas le causaron muchas molestias). Pero también causa otras secuelas, el hijo se siente muy mal por no haber sabido (según él) acompañar adecuadamente a su madre, muchos de sus amigos quedaron desencantados ante el desenlace.

El hijo hace muchos reclamos a los médicos, tanto a los que tuvieron actitudes muy paternalistas, como a los que las tuvieron muy objetivas y francas, lo mismo a los que le dieron malos pronósticos que a los que llevaron a cabo medidas que terminaron siendo fútiles. Es de hacer notar que Susan Sontang era atea y como tal se mantuvo hasta los últimos momentos, no esperó nunca de un poder sobrenatural, divino o no, la curación, sino de la ciencia y de un esfuerzo personal, así como del hecho de sentirse una persona diferente. Susan Sontang fue sepultada por su hijo en el cementerio parisino de Montparnasse, aunque no había dejado instrucciones para su sepultura y debido a que tenía un enorme pavor a la cremación.

El libro puede tener muchas lecturas, una que a mí me saltó es cómo los enemigos de la eutanasia no necesariamente son religiosos y conservadores, sino que pueden ser ateos, profundamente liberales y cultos como Rieff y Sontang. A los médicos que atendemos pacientes en estas situaciones límite este libro puede hacernos meditar y enriquecernos, aunque discrepemos y podamos polemizar sobre las conductas de la enferma y su hijo.

Manuel Ramiro H.

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

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

APELLIDO PATERNO: _____ APELLIDO MATERNO: _____
NOMBRE(S): _____ CURP: _____

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: _____
COLONIA: _____
CIUDAD O MUNICIPIO: _____
ESTADO: _____ CP: _____
TELÉFONO: _____

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: _____
COLONIA: _____
CIUDAD O MUNICIPIO: _____
ESTADO: _____ CP: _____
TELÉFONO: _____ EXTENSIÓN: _____

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: _____
FAX: _____
INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

GÉNERO: HOMBRE MUJER

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

- b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término “comunicación personal”. Si se permite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como “observaciones no publicadas”. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”. Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx