

Medicina traslacional (traduccional, traducida, traslativa, trasladada)

La evolución de la ciencia, como la de muchas otras actividades humanas, tiende a la especialización. Ya no existe el científico universal que comprende cualquier rama de la ciencia, aún cuando todos los científicos comparten ciertos códigos metodológicos y de conocimiento esencial. Esta especialización ha permitido la división del trabajo, la profundización del conocimiento y la colaboración, pero también ha distanciado algunos campos de la ciencia, aunque ha acercado a otros.

Por otro lado, la generación del conocimiento no siempre considera su aplicación práctica, asumiendo que finalmente irá encontrando su utilidad para la sociedad de manera natural. Muchos científicos han defendido su libertad para investigar con independencia de si los resultados tendrán o no una utilidad inmediata, partiendo de que no hay conocimiento inútil.

En la medicina se ha manifestado en una separación entre las áreas clínicas y las básicas, condición que se observa desde hace tiempo en los currículos universitarios, al menos en el modelo Flexneriano, en los que parece haber dos carreras diferentes, la que se cursa en la primera mitad destinada a las ciencias básicas y la de la segunda mitad relativa a las disciplinas clínicas. Los muchos intentos de integración no siempre han sido exitosos, y no deja de ser una preocupación permanente para la planificación curricular y la formación de un médico científico. En muchas universidades los profesores de ciencias básicas ya no son médicos, sino profesionales de otras áreas como biología o química. Algo similar ocurre en la investigación biomédica que progresivamente va siendo un campo de profesiones distintas de la medicina. En alguna época, los clínicos desarrollaban investigación básica, y todavía hay algunos ejemplos notables, pero lo cierto es que cada vez más se separan las dos actividades. Mientras la investigación básica se va alejando de la clínica, la medicina clínica se va distanciando de la ciencia y corre el riesgo de convertirse en una disciplina empírica, que procede por *deja vu*, que no reflexiona en lo subyacente ni se arriesga

a hacer predicciones sustentadas científicamente y, lo que es más importante, escatima algunas soluciones que podrían salvar vidas o mejorar la salud. Entre lo más grave del distanciamiento entre la ciencia y la clínica es que ha surgido un problema de comunicación y un retraso (por decir lo menos) de la adaptación del nuevo conocimiento a las circunstancias de la práctica. Este escrito pretende llamar la atención sobre esta nueva Babel y ofrecer algunos argumentos para, al menos, plantearlo mejor.

Los fundamentos de la medicina clínica

Si bien la medicina tiene un pie asentado en la ciencia biomédica, también es cierto que el otro se ubica en otras áreas, como las humanidades y las ciencias sociales. Las decisiones clínicas no sólo toman en cuenta los resultados de la investigación sino cosas menos estructuradas, como las expectativas, deseos, temores, aprensiones y prejuicios de los pacientes, pericia del decisor y circunstancias de la práctica. Esto quiere decir que existen limitaciones para trasladar sin adaptaciones los resultados de la ciencia al contexto de los pacientes. El movimiento de la medicina basada en evidencias, que originalmente aspiraba a que las decisiones clínicas tuvieran su fundamento principalmente en los resultados de la investigación científica (evidencias) tuvo que rectificar y proponer que estos resultados se consideraran en función de la experiencia del médico, su juicio clínico, las condiciones de los pacientes y las circunstancias del momento. Más aún, las evidencias tuvieron que ser clasificadas según fuesen o no aplicables a la atención de los pacientes (*patient oriented evidence POE* y *disease oriented evidence DOE*), y según tuvieran o no importancia para ello (*patient oriented evidence than matters POEM*).

Los mundos de la clínica y de la ciencia

Existen diferencias filosóficas entre la práctica clínica y la investigación científica que conviene conocer para entender las dificultades de comunicación y traducción. Mientras que la investigación pretende develar los secretos de la naturaleza, la práctica clínica aspira a ayudar a los pacientes, aunque a veces lo hace sin respetar completamente los resultados de la ciencia o sin poner éstos a prueba. A los científicos les interesa conocer la verdad y

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

a los clínicos propiciar la curación, prevención o alivio. Para los clínicos lo importante es reducir el daño; para los investigadores incrementar el acervo cognoscitivo de la humanidad. Para los clínicos las sentencias son más axiológicas que factuales, para los investigadores ocurre lo contrario.

Por supuesto que no se trata de dos mundos totalmente diferentes. La ciencia ha aportado innumerables beneficios a la atención de los pacientes, y la clínica ha sido la inspiración de muchos científicos: ambas disciplinas se retroalimentan mutuamente y de ninguna manera se puede decir que a los investigadores no les interesan los pacientes ni a los clínicos el avance de la ciencia.

La clínica es el espacio de aplicación de los conocimientos generados por la ciencia, en donde se ponen a prueba, de donde se retroinforma la ciencia y en lo que se inspira para nuevos proyectos. Pero la clínica es también un espacio en el que se genera conocimiento, si bien esto no ha sido suficientemente aprovechado. Con todo esto se señala que la separación es artificiosa, que no es tan categórica como a veces parece, pero también se destaca la necesidad de mejorar la comunicación.

La incomunicación

Las dificultades de comunicación entre investigadores y clínicos comienzan por los códigos lingüísticos; los idiomas van distanciándose. Particularmente difícil para la comunicación ha sido el uso excesivo de siglas, abreviaturas y acrónimos que sorprenden a quienes no están en la convención si no se agrega un glosario. El texto de Medicina Interna de Harrison, por ejemplo, dedica 44 páginas a renglón seguido para enlistar las 2,112 siglas utilizadas en el texto, y por supuesto ya han surgido los diccionarios de acrónimos y abreviaturas. La interpretación de estas siglas por sentido común o por el contexto puede generar graves confusiones. Por ejemplo, la expresión HB se puede identificar como hemoglobina o como hepatitis B, pero también es una marca de transportes de carga, una cadena de televisión y hasta se utiliza para referirse a habitantes. Lo cierto es que los artículos científicos y los reportes clínicos están plagados de siglas; en el mejor de los casos, los primeros se acompañan de un glosario o del vocablo completo en los primeros renglones del texto, seguido de la abreviatura entre paréntesis para evitarse repetir muchas veces la palabra, pero por lo menos vuelven difícil la lectura.

Los niveles de abstracción de la ciencia y la clínica son obviamente diferentes. La clínica se refiere al individuo y acaso a un grupo limitado de ellos. La ciencia abarca diversos grados de lo molecular, celular, tisular, orgánico, sistemas de órganos y también grupos grandes de personas. La ciencia explora la profundidad, la clínica va un poco más hacia la extensión. Los métodos difieren, pues los clínicos emplean mucho la analogía, las conclusiones por exclusión, las pistas no suficientemente validadas, la identificación de patrones sin un análisis racional, las pruebas terapéuticas, estrategias que nunca serían avaladas por los científicos. La ciencia tiende a ser reduccionista, la clínica pretende ser holística. Incluso en términos de valores se percibe un distanciamiento. Las consideraciones mutuas van del menosprecio al deslumbramiento. Lo cierto es que, aún ubicados en un mismo espacio físico, no siempre ha sido fácil lograr una comunicación o una comunidad de objetivos entre clínicos e investigadores.

Validez externa

Otra dificultad tiene que ver con la validez externa, pues es evidente que las circunstancias de la investigación no son las mismas que las de la práctica clínica. La validez externa está relacionada con la aplicabilidad de los resultados de la ciencia, con su transferencia a condiciones diferentes de aquellas en las que se generaron. Responde a la pregunta sobre qué tan generalizables son los resultados y sobre la extensión a la cual los resultados de un estudio pueden ser aplicados más allá del propio estudio. Estos cuestionamientos sobre la validez externa no se relacionan sólo con la investigación biomédica básica, sino aún con la investigación clínica que parece estar más cercana a los clínicos.

Las aportaciones de la investigación clínica a la atención de los enfermos han sido invaluable. No obstante, no siempre se han logrado transferir de manera sencilla, empezando por la cuestión de si los resultados obtenidos con grupos de enfermos se pueden aplicar al caso, único e irrepetible, que desafía al clínico en ese momento preciso. La pregunta tiene que ver con el concepto de padecimiento, entendido como lo que el paciente efectivamente tiene, independientemente de que no siempre corresponde a la enfermedad descrita en los textos o concebida como constructo operativo y didáctico.

Por ejemplo, los criterios de inclusión y exclusión que se emplearon para desarrollar una investigación pueden dejar fuera al paciente de ese día y no sabemos si el co-

nocimiento generado es aplicable al caso individual, ya sea porque está fuera del rango de edad en que se realizó el estudio, porque es un caso más o menos avanzado en la historia natural de la enfermedad en cuestión, que los que se estudiaron en el ensayo, porque forma parte de otro grupo de edad u otro sexo, o bien porque tiene enfermedades asociadas que no hubiesen permitido considerarlo dentro del grupo experimental.

Investigación traslacional

El adjetivo ha sido cuestionado en razón de que no parece pertenecer al idioma español. Ha sido una interpretación libre del término *translational research* del inglés, el cual podría referirse como traduccional, pero también puede hacer referencia no tanto a la traducción como al traslado, en cuyo caso podría llamarse traslativa o trasladada a la clínica. Cualquiera que sea su nombre en español, se refiere al vínculo que hay entre la investigación básica y el desarrollo tecnológico por un lado, y las aplicaciones clínicas por el otro. Viene a cubrir este espacio vacío que la incomunicación ha generado y que, por ahora, no ha sido cubierto ni por los investigadores ni por los clínicos. No es un concepto nuevo, pues se viene manejando desde hace más de cinco años. Se ha definido como la “rama de la investigación médica que intenta conectar más directamente la investigación básica con el cuidado de los pacientes” o la “transformación de lo que se obtiene en el laboratorio en nuevas maneras de diagnosticar y tratar a los enfermos”. En todo caso, es un vínculo entre el laboratorio y la cama de hospital o el consultorio y se concreta en una interdependencia crítica entre medicina y ciencia.

A partir de este concepto, se han derivado otros como la medicina traslacional que aspira a emplear en los pacientes los resultados de la ciencia, y educación traslacional para referirse a aquella que verdaderamente vincula a las ciencias básicas con las disciplinas clínicas, lo cual ha sido una aspiración secular de las escuelas de medicina.

Si se mantuviera la idea de que la medicina traslacional es la utilización de los conocimientos de la ciencia en la atención de los pacientes no sería diferente de la investigación aplicada. En realidad, se trata de un puente en dos direcciones que se establece entre la ciencia y la clínica, pues si bien la ciencia aporta nuevo conocimiento para ayudar a los pacientes, la clínica ofrece un campo de aplicación, de puesta a prueba, de retroinformación y de identificación de necesidades para la investigación, además

de generar por sí misma conocimientos que se integran con los que cuentan los científicos. Tampoco se puede identificar como la medicina molecular o la medicina personalizada, aunque utiliza bastantes elementos de ambas. Tampoco se puede identificar sólo con la extrapolación a los humanos a partir de un organismo modelo, que sería una medicina comparada. En cierto modo, la medicina traslacional es una etapa evolutiva de la medicina basada en evidencias que aspira a ofrecer a cada paciente la mejor alternativa existente, suponiendo que ésta se encuentra en los resultados de la ciencia. Pero se trata también de acelerar la transición entre los conocimientos básicos y la práctica clínica.

La idea ha prendido suficientemente como para que varias universidades hayan creado departamentos de medicina traslacional, existan institutos vinculados con este concepto, maestrías y doctorados que habilitan para el desarrollo de investigación traslacional. El asunto de la incomunicación se percibe como complejo pues muchas veces los clínicos ya no reconocen los términos y conceptos que maneja la ciencia básica y mucho menos perciben su aplicación en el cuidado de sus pacientes, y los investigadores básicos viven deslumbrados por sus propios descubrimientos alejados de las necesidades de los enfermos y los hospitales. Se ha propuesto la necesidad de formar “traductores” o “trasladadores” que sirvan de vínculo entre ambas actividades, como una especialidad nueva y un personaje adicional en la organización de los servicios, de profesionalizar la interpretación de la ciencia con fines aplicativos.

Epílogo

La medicina reconoce su vínculo con la ciencia, no sólo como una forma de conocer mejor los mecanismos subyacentes a la enfermedad sino como una aportación sólida a la atención de los enfermos. En muchos casos, la ciencia ha avanzado siguiendo su propio desarrollo y ha dejado atrás a los pacientes, ciccateando soluciones que urgen en el contexto práctico. El desarrollo de la genómica, la clonación, las técnicas de diagnóstico fino, los blancos terapéuticos, los biomarcadores, la biofarmacéutica, el desarrollo de nuevos fármacos, la posibilidad de una verdadera medicina personalizada son algunas aportaciones que comienzan a mostrar cómo la ciencia ayuda a los pacientes. No perdamos la oportunidad de hacer avanzar nuestra disciplina por razones de incomunicación, individualismo, soberbia o territorialismo.

Alberto Lifshitz

Resistencia a la insulina sin síndrome metabólico: ¿cuáles son sus implicaciones cardiometabólicas?*

Jaime Carranza Madrigal,** Sonia María López Correa**

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome metabólico es un problema de salud pública. Su fisiopatología más reconocida es la resistencia a la insulina, aunque hay sujetos que la tienen pero sin síndrome metabólico; se desconocen sus implicaciones cardiometabólicas.

Objetivo: determinar las características clínicas, metabólicas, vasculares y la depresión de sujetos sin síndrome metabólico con y sin resistencia a la insulina

Pacientes y método: se incluyeron 76 pacientes sin síndrome metabólico según los lineamientos del NCEP. En todos se evaluó la resistencia a la insulina por medio del método del Homeostasis Model Assessment (HOMA), la función endotelial en la arteria humeral, el espesor de la íntima media carotídea y la depresión mediante el inventario de Beck.

Resultados: se detectaron 26 pacientes con resistencia a la insulina y 50 sin ésta, las mujeres tuvieron más este problema que los hombres; además, eran de menor edad, y tenían mayores valores de IMC, cintura, glucemia de ayuno, insulina de ayuno, HOMA, triglicéridos, leucocitos, linfocitos, presión arterial sistólica, y componentes del síndrome metabólico; pero tuvieron menores concentraciones de c-HDL. No hubo diferencias en colesterol total, c-LDL, microalbuminuria, ácido úrico, presión arterial diastólica, función endotelial, índice de masa corporal y depresión. En los pacientes con resistencia a la insulina ésta, pero no la glucosa, correlacionó con el HOMA, e inversamente con la función endotelial. En los casos sin resistencia a la insulina hubo correlaciones positivas entre insulina, glucosa, IMC, perímetro abdominal y número de componentes del síndrome metabólico y el HOMA. Las bajas concentraciones de c-HDL fueron el mayor riesgo de resistencia a la insulina.

Conclusiones: los pacientes con resistencia a la insulina sin síndrome metabólico cursan un estadio intermedio hacia el síndrome metabólico con obesidad, como el principal precursor y el c-HDL como el principal marcador.

Palabras clave: función endotelial, HOMA, obesidad abdominal, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: The metabolic syndrome is a problem of public health, its major physiopathogenic feature is insulin resistance, however there are subjects with insulin resistance without metabolic syndrome and we ignore their cardiometabolic implications.

Objective: To determine the clinical, metabolic, vascular and depression features of patients without metabolic syndrome with and without insulin resistance.

Methods. Seventy six patients without SM according to the NCEP were included, the RI was evaluated by means of the HOMA, the endothelial function was measured in the brachial artery and thickness of the carotid intima-media by arterial ultrasound; and depression by means of the Beck inventory.

Results. Twenty six subjects with RI and 50 without RI were detected, the RI had a bigger proportion of women, they were of smaller age, and they had bigger values of IMC, waist, fasting glycaemia, fasting insulin, HOMA, TG, leukocytes, linfocites, SBP, and components of the SM; but they had smaller levels of C-HDL. There were not differences in CT, C-LDL, microalbuminuria, uric acid, DBP, endothelial function, I-M C and depression. In those with RI, the insulin but not the glucose correlated with the HOMA, and inversely with the endothelial function. In the cases without RI, there were positive correlations among insulin, glucose, IMC, abdominal perimeter and the number of components of the SM and the HOMA. The low C-HDL was the biggest marker of risk of RI.

Conclusions: The patients with RI without SM seem to be an intermediate stadium toward SM with obesity as the main precursor and the C-HDL as the main marker.

Key words: Abdominal obesity, Endothelial function, HOMA, Insulin resistance, Metabolic syndrome.

* Trabajo premiado con el primer lugar en el XXI Congreso Nacional de Medicina Interna.

** Clínica Cardiometabólica y División de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: enero, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Carranza MJ, López CSM. Resistencia a la insulina sin síndrome metabólico: ¿cuáles son sus implicaciones cardiometabólicas? Med Int Mex 2009;25(4):255-62. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, Morelia 58000, Mich.

La resistencia a la insulina se ha vinculado como el principal rasgo fisiopatogénico subyacente a la conjunción de factores de riesgo conocida actualmente como síndrome metabólico.¹ Sin embargo, reportes recientes en nuestra población muestran que existe un alto porcentaje de pacientes con síndrome metabólico sin resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico pero resistencia a la insulina. Esto hace que se discrepe en el diagnóstico clínico del síndrome y la fisiopatogenia propuesta que lo explica; se desconocen cuáles pueden ser las implicaciones respecto al riesgo cardiometabólico de tener una u otra condición de manera independiente o la coexistencia de ambas. El propósito de este artículo es reportar las características cardiometabólicas de un grupo de pacientes sin síndrome metabólico, ordenadas en dos categorías: los que tienen y los que no tienen resistencia a la insulina.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo e inferencial en el que se utilizó una muestra conveniente de 177 pacientes que acudieron espontáneamente a la Clínica Cardiometabólica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de agosto de 2006 a mayo de 2007, en donde se les realizaron los procedimientos de manejo habituales de la Clínica Cardiometabólica. De ellos, para evitar sesgos de selección, se tomó una muestra consecutiva de 76 sujetos que no cumplieron los criterios del síndrome metabólico del NCEP. A todos los pacientes se les determinó la resistencia a la insulina por el método del Homeostasis Model Assessment (HOMA)³ de acuerdo con la fórmula: glucosa en ayuno en mmol/L por insulina en ayuno (μ U/mL) x glucosa (mmol/L)/22.5. Se definió como resistencia a la insulina a los valores de HOMA iguales o mayores a 2.5.⁴ La función endotelial se midió mediante la evaluación de la vasodilatación dependiente del flujo de la arteria humeral, de acuerdo con el procedimiento señalado por las Guías del American College of Cardiologists.⁵ Se consideró disfunción endotelial moderada a las respuestas de vasodilatación iguales o menores a 10%⁶ en el diámetro de la arteria humeral, y grave a respuestas nulas o, incluso, vasoconstricción de la arteria humeral en respuesta al estímulo endotelial. El espesor de la íntima carotídea se midió por ultrasonido, con transductores arteriales de por lo menos 7.5 megaHertz, a un centímetro de la bifurcación de la carótida primitiva.⁷ Se consideró aumento patológico

de la íntima-media carotídea un valor igual o mayor a 0.8 mm.⁸ Se les aplicó el inventario de depresión de Beck, el más utilizado internacionalmente y que ha demostrado su confiabilidad y reproducibilidad,⁹ además de que su versión en español ha sido validada¹⁰ en sus modalidades larga y corta y en esta última se han definido puntos de corte para el diagnóstico y la gravedad de la depresión.¹¹ Se consideró depresión grave tener más de 15 puntos, moderada de 8-15, leve de 5 a 7 y ausente de 0 a 4 de acuerdo con el inventario de Beck en su versión breve o corta.

Las mediciones clínicas se hicieron en la Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. La presión arterial se determinó con esfigmomanómetros electrónicos validados, tipo OMROM 705-IT.¹² La medición de la cintura se hizo con cinta métrica metálica a nivel del punto medio entre el borde costal y la cresta iliaca. El peso y la talla se evaluaron con una báscula clínica nueva, adquirida ex profeso para el estudio. Las mediciones de laboratorio se hicieron todas en el mismo laboratorio de análisis clínicos utilizando equipos automatizados y el método de enzimoimmunoanálisis en partículas (MEIA) para el caso de la insulina. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se calculó con la fórmula de Friedewald. Las mediciones ultrasonográficas arteriales se hicieron en el mismo gabinete de imagen por el mismo evaluador capacitado y quien realiza estas mediciones desde el año 2000.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva e inferencial, con medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó la prueba de la t de Student para comparar promedios de variables numéricas con distribución normal. Para comparar proporciones de variables categóricas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado. Para establecer asociaciones entre los componentes del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, función endotelial, espesor de la íntima-media carotídea y depresión, se calculó el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson. Para determinar el riesgo relativo que representa la resistencia a la insulina en relación con los componentes del síndrome metabólico, depresión, disfunción endotelial y aterosclerosis carotídea se calculó la razón de momios de prevalencia¹³ y el intervalo de confianza del 95%. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas y prevención de riesgos

Puesto que este estudio carece de intervenciones en el manejo del enfermo, representa un riesgo menor al mínimo. Se realizó de acuerdo con la normatividad vigente y siguiendo los lineamientos de la más reciente revisión de la declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas. Además, fue aprobado por el Comité de Bioética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran las características de los pacientes con resistencia a la insulina comparados con los que

Cuadro 1. Características de los pacientes con y sin resistencia a la insulina

Característica	Con resistencia a la insulina	Sin resistencia a la insulina
Mujeres/hombres (n)	25/5*	34/16
Edad (años)	46.8 ± 12.8*	52.5 ± 13.5
IMC	28.7 ± 4.08*	26.5 ± 4.7
Cintura (cm)	94.2 ± 10.08*	87.5 ± 11.08
Glucemia por ayuno (mg/dL)	107.3 ± 52.9*	91.4 ± 10.1
Insulina (mcU/dL)	17.2 ± 8.02*	6.7 ± 2.3
HOMA	4.14 ± 1.6*	1.51 ± 0.54
Colesterol total (mg/dL)	185.3 ± 43.7	194.7 ± 43.7
Triglicéridos (mg/dL)	141.5 ± 64.1*	116.1 ± 40.1
c-LDL (mg/dL)	112.1 ± 33.5	117.7 ± 36.1
c-HDL (mg/dL)	47.3 ± 10.1*	57.1 ± 12.9
Microalbuminuria (mcg/mg creatinina)	20.5 ± 40.9	14.3 ± 9.02
Ácido úrico (mg/dL)	4.64 ± 1.51	4.09 ± 1.2
Leucocitos (miles/mL)	7,043.75 ± 1,630.6*	5,885.9 ± 1,423.4
Linfocitos (miles/mL)	2,307 ± 645.06*	1,864.7 ± 494.7
Presión arterial sistólica (mmHg)	120.7 ± 12.4*	128.4 ± 20.4
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.4 ± 7.1	75.6 ± 12.04
Componentes del síndrome metabólico	1.8 ± 0.4*	1.3 ± 0.81
VDF (%)	15.7 ± 14.5	17.1 ± 10.3
I-MC (mm)	0.52 ± 0.21	0.53 ± 0.22
Beck largo	12.5 ± 8.2	14 ± 9.3
Beck corto	4.3 ± 4.4	5.7 ± 5.9

Las cifras representan promedio y desviación estándar
* $p < 0.05$ vs sin resistencia a la insulina.

no la tuvieron. El mayor porcentaje de quienes tuvieron resistencia a la insulina fueron mujeres, que eran de menor edad, con mayores valores de IMC, cintura, glucemia de ayuno, insulina de ayuno, HOMA, triglicéridos, leucocitos, linfocitos, presión arterial sistólica y componentes del síndrome metabólico; pero tuvieron menores concentraciones de c-HDL. No hubo diferencias en las medias de colesterol total, c-LDL, microalbuminuria, ácido úrico, presión arterial diastólica, vasodilatación dependiente de flujo, IMC y valores del inventario de Beck. En el cuadro 2 se ilustra la frecuencia de alteraciones en los pacientes con resistencia a la insulina respecto a los que no la tienen; se aprecia cómo los pacientes con resistencia a la insulina tienen mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad, obesidad abdominal, disglucemia de ayuno, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperuricemia, presión arterial sistólica (130 mmHg) y diabetes mellitus. Los sujetos sin resistencia a la insulina tuvieron mayor proporción de colesterol total (200 mg/dL), presión arterial diastólica (85 mmHg), hipertensión arterial sistémica, disfunción endotelial, aterosclerosis carotídea y depresión. No hubo diferencias en la proporción de microalbuminuria entre ambos grupos.

Cuadro 2. Porcentaje de alteraciones de los pacientes con y sin resistencia a la insulina

Alteración	Con resistencia a la insulina	Sin resistencia a la insulina
Sobrepeso y obesidad	73.07*	56
Obesidad abdominal	88.4*	62
Disglucemia en ayuno	23.07*	12
Colesterol total ≥ 200 mg/dL	30.7*	40
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	23.07*	18
c-HDL ≤ 50 mg/dL en mujeres o ≤ 40 mg/dL en hombres	57.6*	10
Microalbuminuria	4.1	4.3
Hiperuricemia	4.5	0
Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg	19.2*	42
Presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg	0	18
Diabetes mellitus	15.3*	4
Hipertensión arterial	11.5*	36
Disfunción endotelial	25*	26.08
Aterosclerosis	4.1*	17.3
Depresión	34.6*	40.8

Las cifras representan porcentaje.
* $p < 0.05$ vs sin resistencia a la insulina.

Al calcular la sensibilidad de las alteraciones cardiometabólicas para detectar resistencia a la insulina se encontró que la hipoalfalipoproteinemia (Figura 1) es la alteración con la mayor sensibilidad para ello. Mientras que la ausencia de obesidad abdominal medida por el perímetro de cintura es la que tiene la mayor especificidad (Figura 2) para descartar resistencia a la insulina. La obesidad abdominal fue la alteración con el mayor valor predictivo positivo (Figura 3) y la ausencia de microalbuminuria e hipoalfalipoproteinemia tuvieron el mayor valor predictivo negativo (Figura 4) para descartar resistencia a la insulina.

En el cuadro 3 se muestran el riesgo relativo de tener resistencia a la insulina y el índice de confianza al 95% de las diferentes alteraciones cardiometabólicas evaluadas para establecer el riesgo relativo que confieren de tener resistencia a la insulina en la población estudiada. En 61 pacientes se aprecia cómo aunque el sobrepeso y la obe-

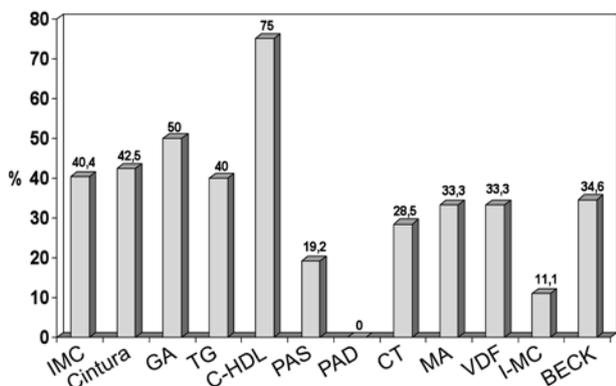


Figura 1. Sensibilidad de las alteraciones cardiometabólicas para detectar resistencia a la insulina en pacientes sin síndrome metabólico.

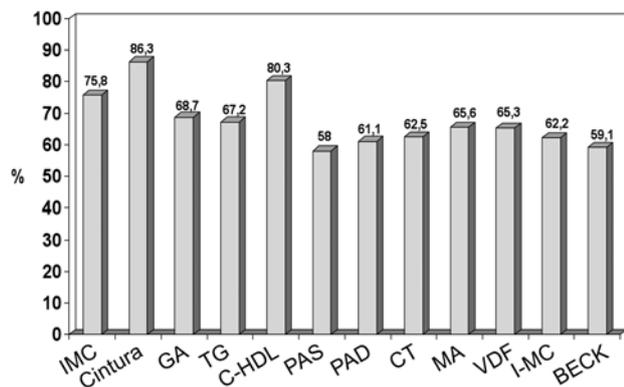


Figura 2. Especificidad de las alteraciones cardiometabólicas para descartar resistencia a la insulina en pacientes sin síndrome metabólico.

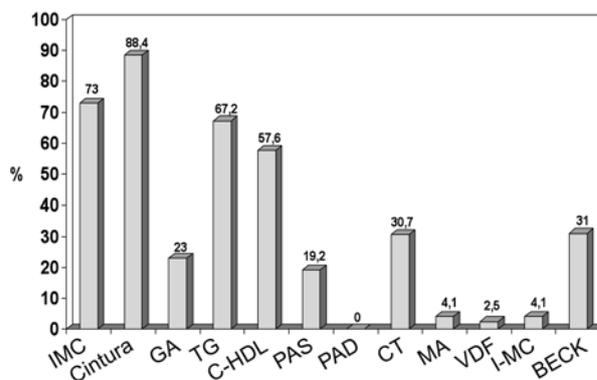


Figura 3. Valor predictivo positivo de las alteraciones cardiometabólicas para detectar resistencia a la insulina en pacientes sin síndrome metabólico.

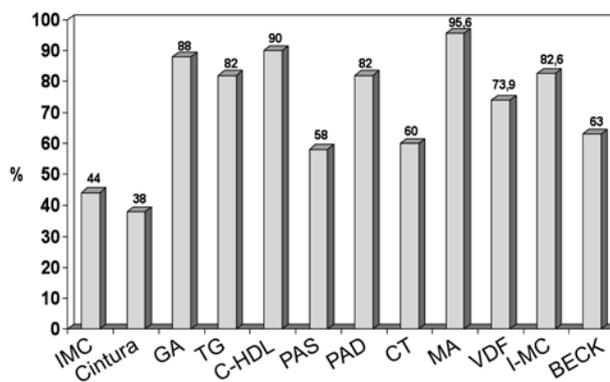


Figura 4. Valor predictivo negativo de las alteraciones cardiometabólicas para descartar resistencia a la insulina en pacientes sin síndrome metabólico.

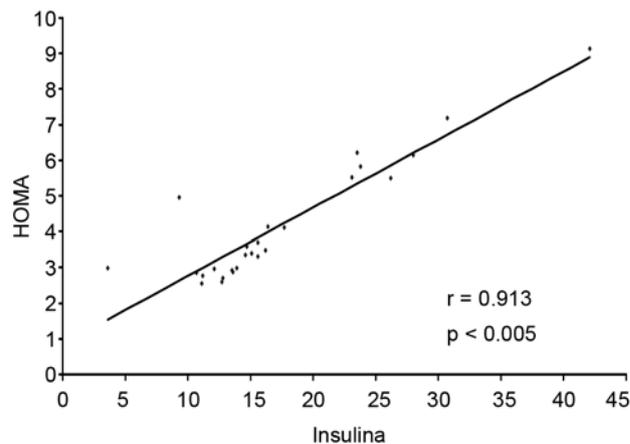
sidad, la disglucemia en ayuno, la diabetes mellitus, la obesidad abdominal y la hipoalfalipoproteinemia incrementan notablemente este riesgo; sin embargo, solamente la hipoalfalipoproteinemia mostró índice de confianza al 95% que no se traslapa con la unidad, por lo que fue el único elemento con un riesgo relativo significativo de resistencia a la insulina, la mayor en relación con las concentraciones normales de c-HDL.

El cuadro 4 muestra el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson entre las variables estudiadas y los valores de HOMA en sujetos con resistencia a la insulina como sin ella. Además, se observa cómo en los pacientes con resistencia a la insulina las concentraciones de ésta pero no las de glucosa tienen una gran correlación con los valores de HOMA, además de que el porcentaje de vasodilatación dependiente del flujo tiene una relación inversa y significativa con el grado de resistencia a la insulina.

Cuadro 3. Riesgo relativo de tener resistencia a la insulina de las alteraciones cardiometabólicas en pacientes sin síndrome metabólico

Alteración	RMP	IC 95
Obesidad y sobrepeso	2.13	-1.2-2.71
Obesidad abdominal	4.69	-0.4-3.5
Disglucemia de ayuno	2.2	-1.17-2.7
Colesterol total > 200 mg/dL	0.66	-2.3-1.5
Triglicéridos > 150 mg/dL	1.36	-1.64-2.2
c-HDL bajo	12.2	0.5-4.4
Microalbuminuria	0.95	-2-1.9
Presión arterial sistólica \geq 130 mmHg	0.32	-3.07-0.84
Presión arterial diastólica \geq 85 mmHg	0.18	-3.6-0.25
Disfunción endotelial	0.94	-2.01-1.9
Aterosclerosis carotídea	0.2	-3.5-0.38
Depresión	0.76	-2.2-1.69
Diabetes	4.36	-0.49-3.4
Hipertensión	0.23	-3.4-0.49

En los pacientes sin resistencia a la insulina existieron correlaciones positivas significativas de: insulina, glucosa, IMC, perímetro abdominal y número de componentes del síndrome metabólico con los valores de HOMA.

**Figura 5.** Coeficiente de correlación de las concentraciones de insulina y el HOMA en sujetos con resistencia a la insulina sin síndrome metabólico.

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina se considera un elemento de incremento del riesgo cardiovascular. Sus acciones prohipertensivas son bien conocidas e incluyen: activación simpática, reabsorción renal de sodio, incremento del calcio intravascular e hipertrofia vascular.¹⁴ Además de favorecer la disfunción endotelial asimétrica con predominio

Cuadro 4. Coeficiente de correlación entre las variables estudiadas y los valores de HOMA en sujetos sin síndrome metabólico

Característica	Con resistencia a la insulina			Sin resistencia a la insulina		
	r	t	p	r	t	p
IMC	0.35	1.61	0.07	0.34	2.24	0.01
Cintura	0.18	0.86	0.1	0.33	2.2	0.01
Glucemia	-0.07	-0.35	0.1	0.30	2.04	0.01
Insulina	0.91	3.64	0.005	0.94	5.66	0.0005
Colesterol total	-0.19	-1.01	0.1	0.03	0.27	0.1
Triglicéridos	0.06	0.31	0.1	0.24	1.64	0.07
c-LDL	-0.14	-0.71	0.1	0.02	0.16	0.1
c-HDL	-0.18	-0.92	0.1	0.04	0.34	0.1
Microalbuminuria	0.19	0.88	0.1	-0.19	-1.35	0.07
Ácido úrico	-0.09	-0.42	0.1	0.26	1.72	0.06
Leucocitos	-0.01	-0.06	0.1	0.09	0.65	0.1
Linfocitos (%)	0.07	0.32	0.1	-0.02	-0.19	0.1
Linfocitos totales	0.07	0.31	0.1	0.08	0.58	0.1
Presión arterial sistólica	-0.15	-0.77	0.1	0.14	0.96	0.1
Presión arterial diastólica	-0.23	-1.19	0.1	0.10	0.48	0.1
Componentes del síndrome metabólico	0.10	0.7	0.1	0.10	0.48	0.005
VDF	-0.65	-3.5	0.005	0.13	0.84	0.1
I-MC	0.09	0.43	0.1	0.11	0.76	0.1
Beck largo	0.03	0.15	0.1	0.13	0.9	0.1
Beck corto	-0.08	-0.4	0.1	0.11	0.76	0.1

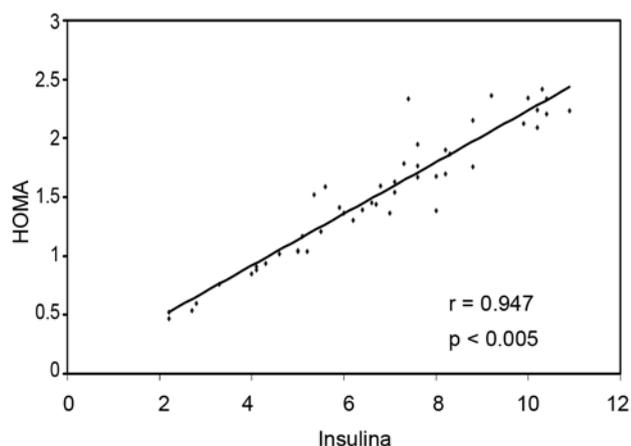


Figura 6. Coeficiente de correlación de concentraciones de insulina y HOMA en sujetos sin resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico.

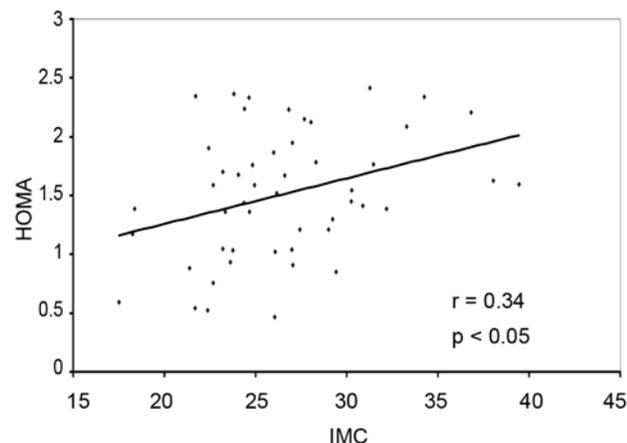


Figura 7. Coeficiente de correlación de niveles de IMC y HOMA en sujetos sin resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico.

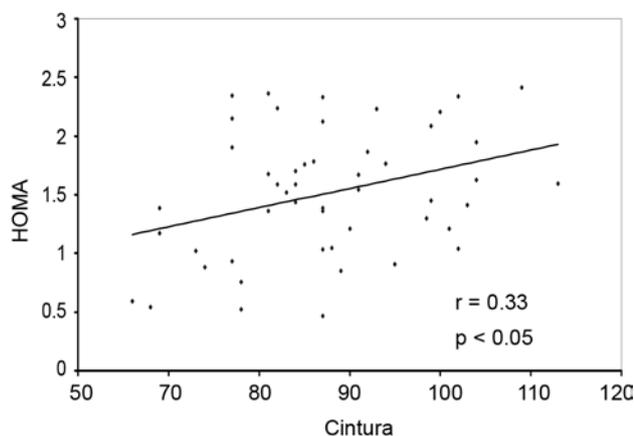


Figura 8. Coeficiente de correlación de dimensiones de cintura y HOMA en sujetos sin resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico.

de afección de las vías dependientes de la cinasa 3 del fosfatidilinositol (PI3K) sin menoscabo de las dependientes de proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK), lo que resulta en reducción de la síntesis de glucotransportadores de glucosa tipo 4 (GLUT4) y de óxido nítrico (NO), mientras que por otra parte se mantendrían las acciones proliferativas y quimioatrayentes de las MAPK propias de la aterosclerosis.¹⁵ Estos efectos, en teoría, se darían en todo sujeto con hiperinsulinemia consecutiva a resistencia a la insulina, sin necesidad de cumplir con los criterios del síndrome metabólico. En este reporte se muestra cómo los sujetos sin el síndrome metabólico pero con resistencia a la insulina, tienen en su mayoría obesidad abdominal, que ha sido implicada como el factor más probable de inicio de

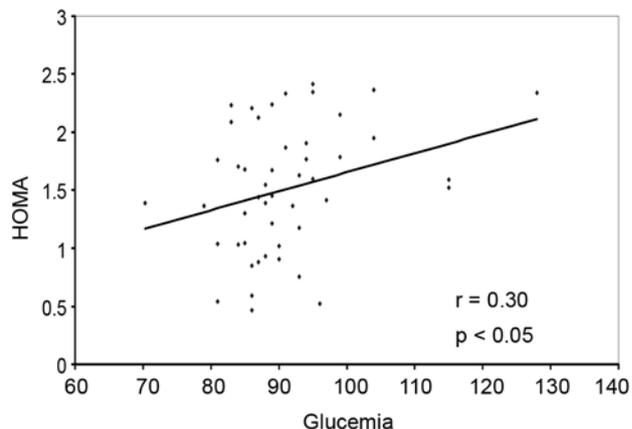


Figura 9. Coeficiente de correlación de concentraciones de glucosa y HOMA en sujetos sin resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico.

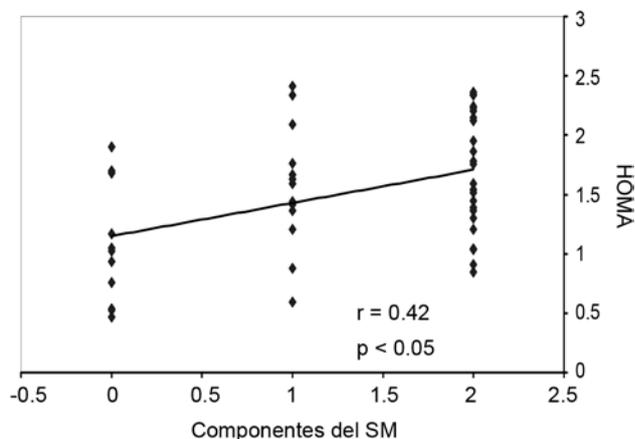


Figura 10. Coeficiente de correlación de los componentes del síndrome metabólico y HOMA en sujetos sin resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico.

la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia consecutivas.¹⁶ Incluso, los pacientes sin resistencia a la insulina mostraron una correlación positiva entre el perímetro de cintura y las concentraciones de HOMA,¹⁰ que concuerda con la idea de que el factor inicial de la resistencia a la insulina es la adiposidad central. El mayor porcentaje de sujetos con resistencia a la insulina fueron las mujeres, con mayores valores de todos los componentes del síndrome metabólico, salvo la presión arterial que, junto con las concentraciones de colesterol total, c-LDL, VDF, I-MC e inventario de Beck parecen no tener relación con la resistencia a la insulina; no sucede así con las concentraciones de leucocitos y linfocitos que son mayores en la resistencia a la insulina y que sugieren inflamación sistémica. La edad de los pacientes con resistencia a la insulina es menor, por lo que no puede asumirse que la resistencia a la insulina esté influida por este factor sino que es la obesidad la que probablemente esté determinando la disminución de la sensibilidad a la insulina. Tampoco la hipertensión, la disfunción endotelial, la aterosclerosis ni la depresión parecen estar relacionadas con la resistencia a la insulina en ausencia de síndrome metabólico.

Llama la atención que la hipoalfalipoproteinemia sea la condición que confiere un riesgo relativo significativo de resistencia a la insulina sin síndrome metabólico, además de ser la alteración con la mayor significación para detectar resistencia a la insulina, situación que ha tomado fuerza porque la dislipidemia asociada a resistencia a la insulina, además de hipertrigliceridemia, LDL pequeñas y densas

y la reducción del c-HDL, se caracteriza por alteración en los subtipos y funcionalidad de las HDL y las LDL,¹⁷ lo que lleva a disfunción endotelial y sus consecuencias: resistencia a la insulina y aterosclerosis. Recientemente se ha descrito una alteración genética en la población mexicana en el gen del transportador ABC-A1 que se asocia con c-HDL y apoproteína A1 reducidas, lo que probablemente ocasione dificultad en la salida del colesterol de los tejidos, con acumulación celular, lo que en las células beta del páncreas disminuye la secreción de insulina, y en los adipocitos provocaría un aumento de su tamaño y obesidad abdominal con todas sus consecuencias.¹⁸

De nuevo, la obesidad abdominal se manifestó como el marcador con la mejor expresión para descartar resistencia a la insulina y, además, el que posee el mayor valor predictivo positivo, seguido de la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia. Otro marcador, este de disfunción endotelial, la microalbuminuria, es el elemento con el mayor valor predictivo negativo; es decir, la ausencia de este marcador es lo que mejor predijo la ausencia de resistencia a la insulina. Esta asociación entre disfunción endotelial y resistencia a la insulina se observó muy bien con la correlación entre HOMA y VDF que mostró cómo 65% de la resistencia a la insulina puede atribuirse a disfunción endotelial en una etapa previa al desarrollo completo del síndrome metabólico, en donde ya otros elementos de daño endotelial y la frecuencia de tratamientos que influyen sobre la función endotelial provoca que la asociación entre resistencia a la insulina y la VDF se pierda y no pueda detectarse tan fácilmente.

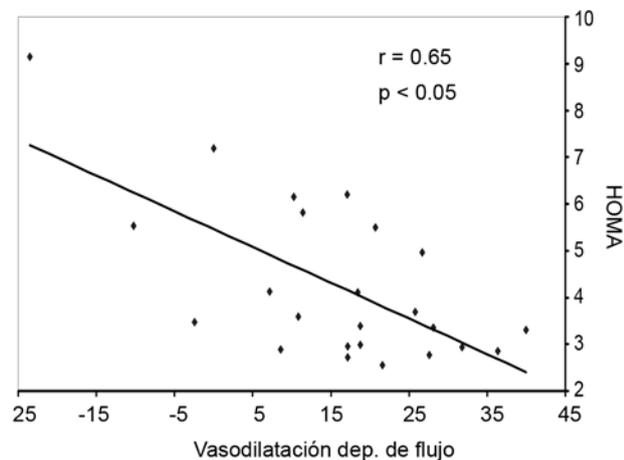


Figura 11. Coeficiente de correlación de la función endotelial y el HOMA en sujetos con resistencia a la insulina y sin síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina sin síndrome metabólico parece ser un estado previo al desarrollo total del síndrome, asociada fuertemente con disfunción endotelial y que tiene como principal marcador la dislipidemia aterogénica y como precursor principal a la obesidad abdominal.

REFERENCIAS

1. Sierra JJ, Johnson B, Allison T, Bailey K, Schwartz G, et al. Correspondence between the Adult Treatment Panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006;29:668-72.
2. Carranza J, López S. El síndrome metabólico en México. *Med Int Mex* 2008;24:251- 61.

3. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *JCEM* 2001;86:5457-64.
4. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
5. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Col Cardiol* 2002;39:257-65.
6. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolf G. Late prognostic value of flowmediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-10.
7. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005;178:319-25.
8. Hegele RA, Al-Shali K, Khan HM, Hanley AJG, et al. Carotid ultrasound in one, two and three dimension. *Vasc Dis Prevention* 2005;2:87-92.
9. Bech P. Rating scales for mood disorders: Applicability, consistency and construct validity. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(Suppl 345):45-55.
10. Conde V, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am* 1975;12:217-36.
11. Conde Lopez V, Franch Valverde JI. Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos. *Trebol*, 1984.
12. O'Brien E, Beevers G, Lip GYH. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1167-70.
13. Tapia-Conyer R, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, Velázquez O, et al. Metodología epidemiológica. En: Tapia CR. *El Manual de Salud Pública*. Mexico: Intersistemas, 2006: pp:1-57.
14. Facchini FS, Stoohs A, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The relationship between insulin resistance, hiperinsulinemia and heart rate. *Am J Hypertension* 1996;9:1013-17.
15. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI3K- and MAPK-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-20.
16. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
17. Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia A, y col. Alteraciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad en pacientes coronarios con C-LDL en meta pero C-HDL y triglicéridos anormales. *Arch Cardiol Mex* 2008;78:30-39.
18. Aguilar-Salinas C, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, García-García E, y col. Colaboraciones exitosas entre tres instituciones mexicanas en el estudio de las lipidemias, la obesidad y la diabetes. *Gac Med Mex* 2007;143:355-64.

Poder cardiaco como marcador pronóstico en choque cardiogénico en infarto agudo de miocardio

Carlos Gerardo Esquivel Molina,* Lucio Chávez Landeros,** Florencio Antonio García Espino,** José Refugio Ramírez González,** Víctor Manuel Oyervides Juárez,*** Iván Lenin García Caballero,** Rocío Camacho Casillas****

RESUMEN

Antecedentes: el choque cardiogénico ocurre en 5 a 15% de los pacientes con infarto agudo de miocardio con alta mortalidad. El poder cardiaco es un parámetro hemodinámico y representa la capacidad que tiene el corazón como bomba, función cronotrópica y predictor de morbilidad y mortalidad.

Objetivo: determinar la utilidad del poder cardiaco en los pacientes con choque cardiogénico como factor pronóstico de mortalidad a las 6, 24 horas y 30 días.

Material y método: estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo efectuado en la Unidad de Cuidados Coronarios, Unidad Médica de Alta Especialidad 71, Torreón, Coahuila, México. Se calculó el poder cardiaco (PC= presión arterial media x gasto cardiaco/451) a 47 sujetos de 128 con infarto agudo de miocardio que contaban con monitoreo hemodinámico y mediante un análisis bivariado se analizó el grado de asociación entre el poder cardiaco y la mortalidad a las seis horas, 24 horas y 30 días.

Resultados: de 128 pacientes con infarto agudo de miocardio 26 (20.3%) fueron de choque cardiogénico. La mortalidad de la muestra examinada fue de 20.31% (n=128). La mortalidad del grupo con diagnóstico de choque cardiogénico fue de 57.6% (n=26). El grado de asociación del poder cardiaco y la mortalidad a los 30 días tuvo una razón de momios de 1.46 con índice de confianza de 0.98-2.17 (p=0.58); la mortalidad a las 24 horas tuvo una razón de momios de 2.61 con índice de confianza de 0.99-6.8 (p=0.004).

Conclusiones: el poder cardiaco es una variable pronóstica independiente para mortalidad a los 30 días y 24 horas.

Palabras clave: infarto de miocardio, choque cardiogénico, poder cardiaco.

ABSTRACT

Antecedents: The cardiogenic shock (CCH) occurs in about 5 to 15% of patients with acute myocardial infarction (AMI) with high mortality. The power-cardiac (CP) is to haemodynamic parameter that represents the ability of the heart ace to pump, according chronotropism predictor of morbidity and mortality.

Objective: To determine the usefulness of the (PC) in patients with CCH as factors of mortality at 6, 24 hours and 30 day.

Design: retrospective, longitudinal, observational, descriptive. Instead of carrying out the study: Unidad de Cuidados Coronarios, Unidad Médica de Alta Especialidad 71, Torreón, Coahuila, México.

Material and Methods: Cardiac power calculation (CP = MAP x OC / 451) to 47 subjects of 128 carriers of AMI having haemodynamic monitoring and using a bivariate analysis was analyzed the degree of association between CP and mortality at 6 hours, 24 hours and 30 days.

Results: Of 128 patients with AMI, 26 (20.3%) were of HCC. The mortality of the sample examined was 20.31% (n = 128). The mortality of the group with a diagnosis of cardiogenic shock was 57.69% (n = 26). The association of CP and mortality at 30 days was OR 1.46 CI 0.98-2.17 (p = 0.58), mortality to 24 hours OR 2.61 CI 0.99-6.8 (p = 0.004).

Conclusions: The CP is an independent variable predicting mortality at 30 days and 24 hours.

Key words: myocardial infarction, cardiogenic shock, cardiac power.

* Médico internista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

** Médico cardiólogo adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

*** Médico residente del cuarto año de Medicina Interna.

**** Jefatura de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios. Unidad Médica de Alta Especialidad número 71, IMSS, Torreón, Coahuila, México.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Av. Dr. Fleming 526 Sur. Gómez Palacio Durango, CP 35050, Durango. Correo electrónico: cgesqui@hotmail.com

Este artículo debe citarse como : Esquivel MCG, Chávez LL, García EFA, Ramírez GJR y col. Poder cardiaco como marcador pronóstico en choque cardiogénico en infarto agudo de miocardio. Med Int Mex 2009;25(4):263-9.

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

El choque cardiogénico asociado con infarto agudo de miocardio se caracteriza por una marcada hipotensión con cifras de presión sistólica menor a 90 mmHg, en un lapso mayor de 30 minutos y que clínicamente se presenta con oliguria (uresis menor de 30 mL/h), alteración del sensorio y piel fría.¹ Ocurre en 5 a 15% de los pacientes con infarto agudo de miocardio.^{1,2} En el estudio GUSTO-I se reportó 7.2% de choque cardiogénico después de un infarto agudo de miocardio con mortalidad de 58%.³ En México, en el Primer Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA)⁴ reportaron 4,253 enfermos con síndromes coronarios agudos con (34.8%) y sin elevación del segmento ST (65.2%), y que 1.8 % (n=77) de los enfermos se encontraban en clase clínica de infarto agudo de miocardio, según Killip y Kimbal en Clase IV, y durante el seguimiento sólo 6.2% (n=266) presentó choque cardiogénico. En cambio, en el RENASICA II⁵ el choque cardiogénico se presentó en 3% de los enfermos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en 4% en los que tenían elevación del segmento ST, con una mortalidad del síndrome de hasta 78.7%; además, edad avanzada, diabetes y el antecedente de cardiopatía isquémica empeoró el pronóstico.⁵

El choque cardiogénico sobreviene luego del ataque isquémico coronario agudo, debido a reducción del flujo arterial coronario que es traducida como isquemia en el tejido miocárdico. La gran magnitud de este daño condiciona una pérdida de la masa miocárdica contráctil (60%), que conlleva una marcada depresión de la función sistólica, con afección notable de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como el gasto cardiaco y el índice cardiaco.⁶ Diversos reportes de series señalan discrepancia entre algunos hallazgos clínicos, entre los que destaca la expulsión del ventrículo izquierdo, que no siempre se encuentra deprimida en pacientes con choque cardiogénico. Además, señala la coexistencia de otros factores de mal pronóstico porque en algunos sujetos que logran sobrevivir a un choque cardiogénico existe regresión hacia las clases funcionales I y II de la NYHA.⁶ La estratificación de riesgo y guía de manejo en el choque cardiogénico se basa en el monitoreo hemodinámico del paciente con insuficiencia cardiaca aguda, especialmente en el choque cardiogénico por isquemia coronaria, complementado con la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía.

Tradicionalmente la medición se hace mediante la determinación de la presión en cuña pulmonar y el gasto cardiaco; sin embargo, los resultados obtenidos del estudio SHOCK⁷ demuestran que los valores de índice cardiaco y presión en cuña pulmonar pueden resultar engañosos porque no determinan con fiabilidad el cronotropismo cardiaco. El índice cardiaco no es una medida de flujo cardiovascular; además, resulta alterado por la propia contractilidad cardiaca, la rigidez vascular y las resistencias vasculares que modifican el volumen intravascular alterando la presión ventricular final. La presión en cuña pulmonar es una medida de presión intracardiaca que refleja el bienestar ventricular y el estado de volumen, pero no representa directamente la capacidad de bombeo cardiaco.⁷

En la insuficiencia cardiaca aguda los pacientes están hemodinámicamente inestables, la capacidad de bombeo cardiaco es la más alterada; sin embargo, las variables hemodinámicas de presión arterial media, gasto cardiaco, índice cardiaco y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo sólo correlacionan con la disfunción del ventrículo izquierdo, no así como predictores de mortalidad. En el estudio GUSTO-I³ se demostró que la presión en cuña pulmonar no correlaciona con mortalidad. El estudio SHOCK demostró que el poder cardiaco y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo, como medición de la función cronotrópica del corazón correlacionan con mortalidad intrahospitalaria.⁷

El poder cardiaco representa el rango de energía impuesto al sistema vascular por el corazón a nivel de la raíz aórtica. En cambio, el índice de trabajo del ventrículo izquierdo sólo representa el volumen de sangre eyectado por el ventrículo izquierdo por minuto.⁸ Desde el punto de vista fisiológico, el poder cardiaco es una medida hidráulica y representa la capacidad cardiaca como bomba para mantener el flujo al sistema arterial, para conservar la circulación de la sangre a los tejidos. El poder cardiaco se determina mediante el poder cardiaco y de presión arterial al que se expelle dicho flujo (la presión de la aorta o la presión arterial media). El poder se determina en watts con la fórmula: poder cardiaco = presión arterial media-presión de la aurícula derecha x poder cardiaco x 2.2167×10^3 ; sin embargo, en otros trabajos publicados se simplifica la fórmula utilizando: poder cardiaco = presión arterial media x poder cardiaco/451.^{7,8,9} El punto de corte normal estimado de poder

cardíaco en una persona sin afectación cronotrópica es de 1 watt y se puede alcanzar un valor de hasta 6 watts durante situaciones de estrés, como el ejercicio.^{10,11,12,14} En una afección de la bomba, como sucede después de un infarto agudo de miocardio, el valor estimado para una correlación con mortalidad es un poder cardíaco menor de 0.53 W, con una sensibilidad y especificidad de 66%, con un valor predictivo positivo y negativo de 58 y 71%, respectivamente,⁷ aunque en la experiencia mexicana el corte se realizó en 0.7 W, con estímulo inotrópico máximo y hasta de 1 W posterior a intervencionismo coronario percutáneo.^{8,10} El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad del poder cardíaco determinado en los pacientes con choque cardiogénico a su ingreso en una unidad de cuidados coronarios y su correlación con mortalidad a los 6 h, 24 h y 30 días.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo que se efectuó en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) de la Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Torreón, Coahuila, México. Se recolectaron los datos de todos los pacientes que ingresaron en el lapso de noviembre de 2006 a octubre de 2008 con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST, de cualquier localización electrocardiográfica o angiográfica. Los datos se obtuvieron del expediente clínico escrito o electrónico de la evaluación inicial del cardiólogo a cargo en turno de la unidad de cuidados intensivos coronarios al ingreso del paciente. El muestreo fue de tipo consecutivo y el tamaño de muestra se determinó de acuerdo con la incidencia reportada de choque cardiogénico en pacientes con infarto agudo de miocardio (5-10%) según estadísticas mexicanas⁵ y considerando que se trata de una estimación de proporción de una población finita se plantea con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2} = \frac{(1.96)^2(0.10)(1-0.10)}{(0.10)^2} = 34$$

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, género indistinto, diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático de infarto agudo de

miocardio, diagnóstico clínico de choque cardiogénico (presión arterial media menor a 60 mmHg, o necesidad de inotrópicos: dopamina mayor a 5 microgramos por kilo o norepinefrina mayor a 0.25 mcg/kg para mantener una presión arterial media mayor a 60 mmHg, oliguria y alteraciones del sensorio), expediente escrito o electrónico completo con registro completo de las variables de monitoreo hemodinámico de los pacientes con catéter de flotación en la arteria pulmonar.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de enfermedad valvular cardíaca no isquémica, infartos perioperatorios después de revascularización coronaria y choque cardiogénico posquirúrgico, choque hipovolémico y choque séptico.

Los criterios de eliminación fueron: pacientes que no tuvieron completo su expediente clínico, casos de expediente extraviado o caso médico legal.

Se tomaron en cuenta los datos obtenidos del ecocardiograma realizado al ingreso a la unidad de cuidados intensivos coronarios o en las primeras 24 horas para determinar la fracción de expulsión o posibles complicaciones mecánicas propias del infarto agudo de miocardio. A todos los pacientes se les determinó la presión arterial media. Se tomaron las determinaciones del gasto cardíaco con sistema de termodilución. De todos los pacientes se recolectaron las características de línea de base: edad, género, peso y talla, antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, infarto agudo de miocardio previo, insuficiencia cardíaca previa, angioplastia o cirugía de revascularización previa. De los pacientes con catéter en la arteria pulmonar las variables hemodinámicas seleccionadas para nuestro estudio fueron: producto de flujo, resistencias vasculares sistémicas, índice de trabajo del ventrículo izquierdo, presión en cuña pulmonar e índice cardíaco. Se analizó si los pacientes recibieron soporte hemodinámico con aminas simpaticomiméticas o inotrópicas, como: dopamina, dobutamina, noradrenalina y levosimendan. Además, si recibieron tratamiento hemodinámico con dispositivo de asistencia ventricular o si fueron sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. La determinación del poder cardíaco se realizó con la fórmula: poder cardíaco = presión arterial media x poder cardíaco/4517 con resultado en watts. La definición de choque cardiogénico fue hemodinámica determinada por un índice cardíaco < 2.2 y presión en cuña pulmonar mayor de 15, según los criterios internacionales.^{1,2,4}

Tratamiento estadístico

La estadística descriptiva se presentó en medias, con desviación estándar para los datos continuos y en porcentajes para las variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Las características de base se analizaron con prueba de la ji al cuadrado de homogeneidad. Para examinar la relación de mortalidad a las 6, 24 horas y 30 días se realizó un análisis bivariado con poder cardiaco. Se usó análisis multivariado a través de regresión logística para determinar la razón de momios entre el poder cardiaco a las seis horas, 24 horas y 30 días. Las variables de las características de base se procesaron con el paquete estadístico SPSS v10.0 y Excel Microsoft Office 2007.

RESULTADOS

De noviembre de 2006 a octubre de 2008 se admitieron a la unidad de cuidados intensivos coronarios, 190 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Se excluyeron 46 pacientes con expediente clínico incompleto, 11 por diagnóstico de complicaciones postoperatorias de infarto agudo de miocardio perioperatorio o choque postrevascularización y cinco por valvulopatía asociada. La edad media del total de pacientes fue de 62.5 años \pm 11.08, género masculino de 86 (67.18%), el peso promedio fue de 76.4 \pm 8.2 con IMC 27.7 \pm 2.24. Los pacientes diabéticos fueron 73 (57.03%), hipertensos 80 (62.50%), tabaquismo 100 (78.12%), infarto agudo de miocardio previo 1 (0.01%), insuficiencia cardiaca previa 8 (6.25%), angioplastia previa y revascularización previa ninguno. El diagnóstico de ingreso fue de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST para 122 pacientes (95.31%). La localización electrocardiográfica del infarto fue en orden decreciente: infarto agudo de miocardio anterior 79 (61.71%), inferior 30 (23.43%), infarto agudo de miocardio posteroinferior 9 (7.03%), infarto agudo de miocardio anterior e inferior 2 (1.56) e infarto agudo de miocardio con extensión al ventrículo derecho 8 (6.25%). La presión sistólica promedio de 107.34 \pm 21.16, presión diastólica de 65.61 \pm 13.43.

El monitoreo hemodinámico para determinar el gasto cardiaco por termodilución se realizó en 47 pacientes, de los cuales abrieron, de acuerdo con la clasificación hemodinámica de Forrester (F); F I = 5, F II = 17, F III = 5 y F IV = 20 y el diagnóstico de choque cardiogénico

hemodinámico fue en 26 pacientes (20.3%). De este grupo, las características fueron: edad media de 69.03 años \pm 8.66, género masculino 18 (69.23%). El peso promedio fue de 78.07 kg \pm 6.4 con un IMC 28.0 \pm 2.4. Los pacientes diabéticos fueron 16 (61.5%), hipertensos 19 (73%), tabaquismo 23 (88.4%), infarto agudo de miocardio previo 1 (3.8%), insuficiencia cardiaca previa 3 (11.5%), angioplastia previa y revascularización previa ninguno. (Cuadro 1) El diagnóstico de ingreso fue de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST para 26 pacientes (100%). La localización electrocardiográfica del infarto fue en orden decreciente: infarto agudo de miocardio anterior 14 (53.8%), infarto agudo de miocardio inferior 8 (30.7%), infarto agudo de miocardio posteroinferior e infarto agudo de miocardio anterior e inferior, con infarto agudo de miocardio con extensión al ventrículo derecho 4 (15.3%). La presión sistólica promedio de 89.5 con \pm 21.81, presión diastólica de 52.9 \pm 13.16 y presión arterial media 65.14 \pm 15.43. Los resultados de las variables hemodinámicas se presentan en el cuadro 2.

La mortalidad de la población general examinada fue de 20.3% (n=128). La mortalidad del grupo con diagnóstico de choque cardiogénico fue de 57.6% (n=26) (cuadro 3). En el modelo de regresión logística con mortalidad, en el análisis de las variables de la línea de base, se observa significación estadística en el antecedente de hipertensión. La edad mayor de 66 años, uso de noradrenalina, instalación de dispositivo de asistencia ventricular y en el intervencionismo coronario percutáneo. (Cuadro 1) El análisis de la mortalidad a las seis y 24 horas no fue estadísticamente significativo. En el cuadro 2 se muestra la frecuencia de mortalidad y poder cardiaco $>$ y $<$. de 0.7 watts.

DISCUSIÓN

El trabajo de la estructura miocárdica que funciona como bomba hidráulica está representado por el "poder cardiaco". No cabe duda que si parte de la estructura se daña, es por falta de irrigación adecuada después de un evento aterotrombótico que la capacidad de función hidráulica del corazón se daña. Por esto, el empleo de una medida que indique cuál es la verdadera capacidad de la bomba después de un infarto agudo de miocardio complicado con choque cardiogénico brindará información para determinar qué paciente tiene una suficiente reserva miocárdica. El choque cardiogénico es una importante causa de morbi-

Cuadro 1. Características de la línea de base

<i>Variables</i>	<i>Todos los pacientes (n=128) N (%)</i>	<i>Choque cardiogénico (n=26) N (%)</i>
Edad		
<65 años	58(45.31)	5(19.23)
>66 años	70(54.68)	21(80.76)
Genero		
Masculino	86(67.18)	18(69.23)
Femenino	42(32.81)	8(30.76)
IMC		
<29	105(82.03)	20(76.92)
>30	23(17.96)	6(23.07)
Diabetes	73(57.03)	16(61.53)
Hipertensión	80(62.50)	19(73.07)
Tabaquismo	100(78.12)	23(88.46)
Infarto agudo de miocardio previo	1(0.01)	1(3.84)
Insuficiencia cardiaca	8(6.25)	3(11.53)
Angioplastia previa	0	0
Revascularización	107+-21.16	89+- 21.81
Presión sistólica	65+- 13.43	52+- 13.16
Presión diastólica	79+- 15.24	65+- 15.43
Presión arterial media		
Diagnóstico de ingreso SICAREST	122(95.31) 6(4.68)	26(100) 0
Localización del infarto agudo de miocardio		
Anterior	79 (61.71)	14(53.84)
Inferior	30(23.43)	8(30.76)
Posteroinferior	9(7.03)	0
Anterior e inferior	2(1.56)	0
Ventrículo derecho	8(6.25)	4(15.38)
Dopamina	41(32.03)	23 (88.46)
Dobutamina	45 (35.15)	23 (88.46)
Noradrenalina	5 (3.9)	4 (15.38)
Levosimendan	12 (9.37)	7 (29.92)
BIAC	16 (12.5)	7 (29.92)
intervencionismo coronario percutáneo	36 (28.12)	16 (61.53)

SICAREST: infarto agudo de miocardio sin elevación de ST, BIAC: balón intraaórtico coronario, ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

lidad y mortalidad en el paciente con infarto agudo de miocardio.^{1,2,3} Desde el trabajo de Tan LB se indica que una determinación temprana del poder cardiaco correlaciona el seguimiento de supervivencia a un año.¹³ El mismo autor propone la medición a nivel basal de poder

cardiaco en choque cardiogénico para compararse después del tratamiento y determinar si el paciente que tiene afectado su cronotropismo va a responder adecuadamente a las medidas terapéuticas con inotrópicos, dispositivo de asistencia ventricular o al intervencionismo coronario percutáneo.^{8,13}

En nuestro estudio demostramos que la mortalidad por choque cardiogénico corresponde a la reportada en la bibliografía mundial.^{1,4,5} A diferencia de los estudios de RENASICA del año 2005,^{4,5} la incidencia de choque cardiogénico en nuestra población fue mayor. Sus resultados reportan sólo de 6 a 8% y en el nuestro fue de 20%, aunque ellos consideraron en forma prospectiva desde su ingreso el diagnóstico con criterios clínicos. Nuestro estudio correlacionó de forma positiva con la mortalidad a los 30 días y a las 24 horas de ingreso en relación con un poder cardiaco deteriorado. Los resultados del análisis multivariado a través de regresión logística demostraron que también existen variables que intervienen en la función cardiaca y que al parecer son independientes del poder cardiaco. Se han descrito como variables confusoras: la edad, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la necesidad de dispositivo de asistencia ventricular para mortalidad en las primeras seis horas y a los 30 días la edad, antecedente de hipertensión, diabetes, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca previa, necesidad de noradrenalina, dispositivo de asistencia ventricular y si se realizó intervencionismo coronario percutáneo a las 24 horas, no hubo significación estadística en ninguna variable, esto debido probablemente al tamaño de la muestra.

En el trabajo de Hasdai y su grupo¹ se propone un algoritmo de pronóstico de mortalidad a los 30 días para choque cardiogénico. Su estudio demostró el diagnóstico clínico de choque cardiogénico aunado a gasto cardiaco bajo y presión capilar pulmonar como estadísticamente significativas. En el estudio SHOCK concluyó la asociación independiente de la edad y el sexo femenino con un bajo poder cardiaco y establece al poder cardiaco como predictor de mortalidad en pacientes con choque cardiogénico,⁷ y deja de lado las variables hemodinámicas tradicionales (resistencias vasculares sistémicas, la PWP, IC) para indicar severidad en este grupo de pacientes e incluso la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.^{7,9} En el trabajo de Lupi y su grupo¹⁶ se documentó que si el valor de poder cardiaco al ingreso era menor de 0.7 watts aumenta la mortalidad, y concluyó mejor supervivencia si

Cuadro 2. Resultado de las variables hemodinámicas de 128 sujetos con infarto agudo de miocardio y 47 de ellos con monitoreo con balón de flotación

Variables	N	Valor mínimo	Valor superior	Media	DE	Error estándar
Presión arterial media	128	26.67	121.67	79.43	15.24	2.2
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	128	15	70	38.57	12.05	1.61
Poder cardiaco*	47	0.30	2.02	0.81	0.31	0.04
Índice cardiaco	47	2.14	2.88	2.51	1.2	0.18
Presión en cuña de la pulmonar	47	7	29	20.12	5.44	0.79
Índice de trabajo del ventrículo izquierdo	47	6.10	39	27.04	16.4	2.39
Gasto cardiaco	47	2.50	8.3	5.2	1.35	0.19
Resistencias venosas periféricas	47	882.0	3650.0	2099.10	574.31	83.77

*Calculado en Watts

Cuadro 3. Resultados de análisis bivariado para mortalidad y poder cardiaco (n=47).

Variables	Razón de momios (IC 95%)	Valor de p
Mortalidad a las 6 horas	0.67 (0.55, 0.82)	0.489
Mortalidad a las 24 horas	2.61 (0.99, 6.8)	0.004
Mortalidad a los 30 días	1.46 (0.98, 2.17)	0.58

*La variable mortalidad se analizó con poder cardiaco < .69 W

Cuadro 4. Resultados de regresión logística multivariada de las variables de línea de base, 16 variables independientes y variable dicotómica dependiente de mortalidad a los 30 días a 8 pasos

Variables	Razón de momios	Valor de p
Edad > 65	3.36	0.033
Diabetes	2.69	0.113
Hipertensión	5.7	0.008
Infarto agudo de miocardio previo	11.49	0.849
Insuficiencia cardiaca previa	3.79	0.130
SICACEST	10.01	0.868
Noradrenalina	5.07	0.030
Balón intraaórtico coronario	3.22	0.034
Intervencionismo coronario percutáneo	4.97	0.005

existe un buen estímulo inotrópico o intervencionismo coronario temprano al mejorar el nivel de poder cardiaco por arriba de 0.7 watts. Aunque es muy complejo el síndrome

de choque cardiogénico por infarto agudo de miocardio y la mortalidad es muy alta, no se ha estudiado suficiente el uso del poder cardiaco como parámetro hemodinámico sustentable para mortalidad, en donde una evaluación inicial de cada paciente brinde la información necesaria para saber si el paciente tiene una buena reserva de función miocárdica como bomba ya que, finalmente, esto es lo que lleva a la muerte a cada paciente.

CONCLUSIONES

El poder cardiaco correlaciona para mortalidad a los 30 días, 24 horas y 6 horas en pacientes con choque cardiogénico después de un infarto agudo de miocardio. El poder cardiaco no se discrimina como factor independiente y no así las variables confusoras como: edad, antecedente de hipertensión, uso de noradrenalina, balón intraaórtico coronario, intervencionismo coronario percutáneo que correlacionan en forma ficticia como independiente con mortalidad a los 30 días. Sólo en el análisis bivariado con poder cardiaco y mortalidad a las 24 horas y 30 días hay un grado de asociación significativa.

REFERENCIAS

1. Hasdai D, Holmes D, Califf R, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Predictors of death. Am Heart J 1999;138:21-31.

2. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994;330:1724-31.
3. Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668-74.
4. Por el Grupo Cooperativo RENASICA. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S45-S64.
5. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Bermúdez P, Azpíri-López JR, y col. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA II). *Arch Cardiol Mex* 2005;7:S6-S19.
6. Chuquiure E. Consideraciones fisiopatológicas actuales del choque cardiogénico asociado a los síndromes isquémicos coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex* 2006;76 (S2):258-60.
7. Fincke R, Hochman J, Lowe A, et al. Cardiac Power is the Strongest Hemodynamic Correlated of Mortality in Cardiogenic Shock: A Report From the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):340-48.
8. Lupi E, Chuquiure E, González P, y col. El poder cardíaco: un instrumento del pasado, posiblemente una herramienta moderna en la valoración: clínica, terapéutica y pronóstica del choque cardiogénico por síndrome isquémico coronario agudo. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(1):95-108.
9. Cotter G, Williams SG, Vered Z, Tan LB. Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:215-22.
10. Cooke G, Marshall P, Al-Timman J, et al. Physiological cardiac reserve: development of a non-invasive method and first estimates in man. *Heart* 1998;79:289-94.
11. Kurl S, Laukkanen J, Niskanen L, et al. Cardiac Power During Exercise and the Risk of Stroke in Men. *Stroke* 2005;36: 820-824.
12. Armstrong G, Carlier S, Fukamachi K, Thomas J, Marwick T. Estimation of cardiac reserve by peak power: validation and initial application of a simplified index. *Heart* 1999;82(3):357-64.
13. Tan LB. Evaluation of cardiac dysfunction, cardiac reserve and inotropic response. *Postgrad Med J* 1991;67(suppl 1):S10-20.
14. Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J* 2007;153:366-70.
15. Cohen A, Tabet J, Logeart D, et al. A non-invasively determined surrogate of cardiac power (circulatory power) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:806-14.
16. Lupi HE, González PH, Juárez UH, y col. La meta de la reperfusión en los síndromes isquémicos coronarios con elevación de segmento ST. "Lo que hay más allá del flujo TIMI 3 epicárdico". *Arch Cardiol Mex* 2002;72:311-49.

Disfunción neuroendocrina en el enfermo neurocrítico

Raúl Carrillo Esper,* Jesús Fernando Castro Padilla**

RESUMEN

Introducción: en México, el traumatismo de cráneo es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte. La disfunción neuroendocrina asociada con el trauma de cráneo se reporta cada vez más en la bibliografía como causa de morbilidad y mortalidad y mala respuesta a la rehabilitación.

Pacientes y método: pacientes con enfermedades neurológicas agudas que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Se realizó la determinación basal de hormonas hipofisarias al ingreso, a las 36 horas y a las 48 horas.

Resultados: cinco pacientes con enfermedad neurológica aguda. Tres enfermos con traumatismo de cráneo grave, una enferma con vasculitis primaria del sistema nervioso central, un enfermo con hemorragia subaracnoidea secundaria a rotura de aneurisma asociada con urgencia hipertensiva. Todos los pacientes tuvieron algún tipo de disfunción neuroendocrina caracterizada por hipotiroidismo de origen central, grados variables de hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia.

Conclusiones: la disfunción neuroendocrina se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad y repercusión negativa en la respuesta a la rehabilitación. El reconocimiento temprano y oportuno, así como la forma de abordaje y monitorización de este padecimiento, es obligado para el grupo multidisciplinario que trata a este grupo de pacientes.

Palabras clave: traumatismo de cráneo, disfunción neuroendocrina, eje hipotálamo-hipofisario.

ABSTRACT

Introduction : In Mexico, traumatic brain injury is a public health problem and the third cause of death. The neuroendocrine dysfunction associated to traumatic brain injury is a common cause of increased morbimortality and a negative response to rehabilitation.

Patients and methods: Patients with acute neurologic illness that were admitted to the intensive care unit (ICU) of the Hospital of the Clinical foundation Médica Sur. Basal determinations of hypofyseal hormones at admittance, at 36 hours and at 48 hours.

Results: 5 patients with acute neurological illness. Three patients with traumatic brain injury, one patient with primary CNS vasculitis, one patient with subarachnoid haemorrhage associated with aneurysm rupture. All patients presented neuroendocrine dysfunction with variable grades predominantly central hypothyroidism, hypogonadotrophic hypogonadism and hyperprolactinemia.

Conclusions: The neuroendocrine dysfunction is associated with increase in the morbimortality and negative impact in the response to the rehabilitation. To increase awareness, and to know an approach mode and screening of this clinical entity is imperative for the multidisciplinary group involucreted with this patients.

Key word: traumatic brain injury, neuroendocrine dysfunction, hypothalamus-hypofyseal axis.

En México, el traumatismo de cráneo es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte, con 35,567 defunciones anuales, con una mortalidad de 38.8 por cada 100,000 habitantes y la segunda de discapacidad física grave en la población económicamente activa.¹ En Estados Unidos,

al igual que en nuestro país, el traumatismo de cráneo es la principal causa de muerte e incapacidad en adultos jóvenes.²

En los enfermos con traumatismo de cráneo, la disfunción neuroendocrina se describió por primera vez en 1918 por Cyran.³ Esta publicación no tuvo la repercusión

* Academia de Medicina. Academia de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Residente de segundo año de la especialidad de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur, AC.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF.

Correo electrónico: lastmaclein@hotmail.com
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Castro PJF. Disfunción neuroendocrina en el enfermo neurocrítico. Med Int Mex 2009;25(4):270-7.

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

esperada y fue hasta 50 años después que los estudios clásicos de Escamilla y Lissner,⁴ Altman y Pruzanzki⁵ y Edward y Clark,⁶ reiniciaron el interés por el estudio de esta nueva enfermedad endocrinológica, reuniendo en total 53 pacientes.

La disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo ha sido poco estudiada, porque durante mucho tiempo se consideró causa infrecuente de hipopituitarismo. Por esto se diagnostica con poca frecuencia, lo que tiene repercusión negativa en la rehabilitación y se ha asociado con incremento en la morbilidad y mortalidad. La disfunción neuroendocrina se presenta con síndromes clínicos específicos de deficiencia hormonal total, parcial y, en muchas ocasiones, de manera subclínica, en donde sólo se identifican deficiencias de una o varias hormonas hipofisarias mediante la medición de concentraciones séricas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con padecimientos neurológicos agudos que ingresaran al servicio de Terapia Intensiva del Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Al ingreso se determinó la concentración de hormonas hipofisarias, y a las 36 horas y 48 horas. Se determinaron: tiroxina (T4), triyodotironina (T3), hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L), estradiol, progesterona, testosterona, prolactina, hormona de crecimiento (HC), cortisol, hormona folículo estimulante (HFE), hormona luteinizante (HL) obtenidas por técnica de quimioluminiscencia. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años de edad, con afección neurológica aguda que no tuvieran antecedentes de enfermedad previa, sobre todo endocrina, ni hubieran recibido sustitución hormonal o terapia actual con fármacos que alteraran el eje hipófisis-hipotálamo-órgano blanco. Los criterios de eliminación fueron: muerte cerebral o muerte durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

RESULTADOS

Se obtuvieron los perfiles hormonales de cinco pacientes neurocríticos: tres enfermos con traumatismo de cráneo, una enferma con vasculitis primaria de sistema nervioso central y otro con hemorragia subaracnoidea secundaria a una urgencia hipertensiva. La edad promedio del grupo fueron 48 años.

Paciente 1 (cuadro 1) con traumatismo de cráneo grave. Disminución de las concentraciones séricas de T3 y TSH con T4 y T4L normales. Concentraciones séricas de progesterona variables en las tres mediciones. Concentraciones de hormona folículo estimulante normales. Disminución de las concentraciones séricas de hormona luteinizante y testosterona. Concentraciones altas de estradiol. Disminución de las concentraciones séricas de testosterona. Hormona de crecimiento normal. Concentraciones altas de cortisol. Hiperprolactinemia.

Cuadro 1. Perfil hormonal paciente 1. Traumatismo de cráneo

Hormona	Ingreso	36 hrs	48 hrs
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.51	0.49	0.47
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	6.6	5.8	5.4
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.15	0.16	0.11
TST (175-781 ng/dL)	155.8	141.2	108.4
HC (.003-.971 ng/dL)	0.203	6.034	0.512
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	9.6	118.8	120.4
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	18.9	19.2	27.6
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.98	0.74	0.64
Estradiol (20-75 pg/mL)	119	70	58
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	1.2	1.5	1.3
HL (1.2-8.6 mµ/mL)	0.7	1	1
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	0.23	5.07	0.08

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona folículo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Paciente 2 (cuadro 2) con traumatismo de cráneo grave. Concentraciones séricas de T3, T4, TSH bajas. T4L normal. Hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y estradiol normales. Progesterona, testosterona normal, hormona de crecimiento y cortisol normales. Hiperprolactinemia.

Paciente 3 (cuadro 3) con traumatismo de cráneo grave. Concentraciones hormonales de T3, T4 y TSH bajas, con concentraciones normales de tiroxina libre. Disminución de las concentraciones séricas de HFE y HL. Concentraciones de estradiol altas. Disminución de las concentraciones normales de testosterona. Progesterona normal. HC, cortisol y prolactina con concentraciones séricas altas.

Paciente 4 (cuadro 4) con vasculitis primaria del sistema nervioso. Concentraciones de T3, T4 y TSH bajas, con concentraciones normales de tiroxina libre. Concentraciones

Cuadro 2. Perfil hormonal paciente 2. Traumatismo craneoencefálico

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	1.06	0.46	0.43
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	7.7	0.86	0.7
TSH (.55-5.46 µg/mL)	2.6	0.35	0.12
TST (175-781 ng/dL)	233.7	214.6	69
HC (.003-.971 ng/dL)	0.536	0.97	0.95
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	25.8	14	21
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	18.5	21.5	23
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.88	0.86	0.7
Estradiol (20-75 pg/mL)	32	33	31
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	7	5.3	0.12
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	3.7	2.2	0.5
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	1.46	0.56	0.59

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Cuadro 3. Perfil hormonal paciente 3. Traumatismo craneoencefálico

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.31	0.4	0.35
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	7.4	5.6	5
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.19	0.2	0.5
TST (175-781 ng/dL)	41.1	56	75
HC (.003-.971 ng/dL)	2.32	1.8	0.99
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	20.8	23	25.4
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	13.6	15	16.3
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	1	1.14	0.6
Estradiol (20-75 pg/mL)	90	85	72
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	1.1	1	1.1
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	0.7	1.1	0.8
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	0.3	0.09	0.1

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

nes séricas altas de HFE, con HL normal. Concentraciones de estradiol y testosterona bajas. Progesterona, cortisol y hormona de crecimiento normales. Hiperprolactinemia.

Paciente 5 (cuadro 5) con hemorragia subaracnoidea secundaria a urgencia hipertensiva asociada con malformación arteriovenosa. Disminución de las concentraciones

Cuadro 4. Perfil hormonal paciente 4. Vasculitis del sistema nervioso central

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.18	0.17	0.18
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	5.9	5.6	5.2
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.35	0.06	0.06
TST (175-781 ng/dL)	41.3	10	11
HC (.003-.971 ng/dL)	2.5	3.7	2.9
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	20.9	14	19
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	43	33.3	40.2
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.6	0.56	0.52
Estradiol (20-75 pg/mL)	18	20	22
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	31	35.4	32
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	1.6	1.8	1.5
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	1.82	0.23	0.32

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Cuadro 5. Perfil hormonal paciente 5. Evento vascular cerebral hemorrágico

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.32	0.22	0.61
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	0.9	4.5	0.79
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.97	0.72	2.37
TST (175-781 ng/dL)	58.4	54.4	106.3
HC (.003-.971 ng/dL)	0.061	0.146	0.16
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	39.2	40.6	57.8
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	15.6	13.4	6.7
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.9	0.81	0.79
Estradiol (20-75 pg/mL)	54	63	33
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	2	1.8	2.4
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	1	0.6	1.8
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	3.25	2.57	6.43

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

séricas de T3, T4 bajas, TSH y tiroxina libre normales. Concentraciones séricas de hormona luteinizante bajas. Estradiol, progesterona, hormona de crecimiento, hormona foliculo estimulante con concentraciones séricas normales. Hiperprolactinemia.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la elevada prevalencia de la disfunción neuroendocrina en enfermos neurocríticos cuyo patrón hormonal se caracteriza, según lo publicado en la bibliografía, por hipotiroidismo de origen central, hipogonadismo hipogonadotrófico, disminución de las concentraciones séricas de hormona de crecimiento, insuficiencia suprarrenal secundaria e hiperprolactinemia. En nuestro grupo de enfermos las disfunciones que prevalecieron fueron: hipotiroidismo de origen central, grados variables de hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia, las concentraciones de hormona de crecimiento, cortisol y tiroxina libre se encontraron en rangos normales.

Fisiopatología de la disfunción neuroendocrina

El mecanismo fisiopatológico por el cual aparece la disfunción neuroendócrina secundaria a traumatismo de cráneo es complejo. Los estudios anatomopatológicos en los que se incluyeron 638 casos establecen una frecuencia de 26.4 a 86% de daño hipotálamo-hipofisiario en pacientes que murieron a consecuencia de un traumatismo de cráneo.⁷ El espectro de lesión anatómica hipofisiaria incluye la lesión de los lóbulos anterior y posterior y tallo hipofisiario caracterizada por hemorragia, necrosis y fibrosis.⁸

Otro mecanismo de disfunción es la lesión hipóxica, que es característica de los pacientes en quienes no se observa una lesión anatómica evidente en los estudios de imagen. En el estudio de Kelly se describió como parte de los mecanismos de lesión el edema difuso, que se extendía a la región hipotalámica, sin evidencia de hemorragia hipotalámica en todos los pacientes con disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo.⁹

Las lesiones difusas que se observan en un traumatismo cráneo-encefálico que son secundarias a un mecanismo de aceleración-desaceleración y fuerzas rotacionales inducen rotura axonal y edema generalizado de tipo vasogénico. Esta lesión se ve con mayor frecuencia sobre las estructuras de la línea media y pudiera corresponder a un mecanismo de disfunción hipotalámico-hipofisiario. La falta de correlación entre los estudios de imagen y la evidencia real de daño pudiera corresponder a este tipo de mecanismo de lesión.^{10,11}

El sustrato funcional debe considerarse en pacientes en quienes no se ha encontrado alguna alteración radiológica

hipotalámica o hipofisiaria. La lesión secundaria puede desarrollarse en horas o días después de la lesión primaria. La liberación de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6, que está implicada en el desarrollo de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, y de aminoácidos excitatorios, pueden estar relacionados con la fisiopatología de la disfunción.¹²

Disfunción hipofisiaria posterior a un traumatismo de cráneo

La disfunción hipofisiaria posterior a un traumatismo de cráneo se clasifica en dos etapas:¹³

- a) Alteraciones funcionales durante la fase aguda que resultan en incrementos o decrementos de las concentraciones de hormonas hipofisiarias.
- b) Alteraciones en la función hipofisiaria posteriores a un traumatismo de cráneo y que pueden resultar en hipopituitarismo permanente.

En los últimos años se han publicado cinco grandes estudios con respecto a disfunción neuroendocrina secundaria a un traumatismo de cráneo, con un total de 344 pacientes (258 hombres, 86 mujeres, relación hombre-mujer 3:1), en los que la prevalencia de hipopituitarismo fue de 42.7%, que corresponde a 145 pacientes con disfunción neuroendocrina posterior al traumatismo de cráneo, con rango de 28 a 68.5%. En el estudio de Bondanelli¹⁴ se incluyeron 50 casos, con relación hombre-mujer 4:1; es decir, 40 del género masculino y 10 del femenino, que se siguieron entre 1 y 5 años; se encontró una prevalencia de hipotiroidismo de 54%, con déficit de HL/HFE de 14%, de hormona de crecimiento de 28% y de TSH de 10%. No se realizaron pruebas de estimulación con ACTH (hormona adenocorticotrópica). En el estudio de Agha¹⁵ se incluyeron 102 pacientes, 85 del género masculino y 17 del femenino seguidos durante 36 meses posteriores al traumatismo de cráneo; la prevalencia de disfunción neuroendocrina fue de 28.4% con déficit principalmente de HL/HFE, HC y TSH. En este estudio se encontraron concentraciones elevadas de prolactina en 11.8% de los enfermos. En los estudios realizados por Kelly⁹ y Lieberman¹⁶ el seguimiento de los pacientes fue de 23 años, con prevalencia de disfunción de 36 y 68%, respectivamente. Kelly encontró déficit de HL/HFE de 22.7%, de HC de 18.2% y de ACTH de 4.5%, posterior a pruebas de estimulación. Lieberman encontró déficit de 21.7% de TSH y de 45.7% de ACTH medido sin prueba de estimulación.

Aimaretti y colaboradores¹⁷ evaluaron 100 pacientes con traumatismo de cráneo o hemorragia subaracnoidea que se estudiaron tres meses después de la lesión, de los cuales 31 eran del género femenino y 69 del masculino con media de edad de 37 ± 1.8 años. Se encontró algún grado de hipopituitarismo en 35% de los pacientes. El déficit total, múltiple y aislado se presentó en 4, 6 y 25%, respectivamente. El déficit suprarrenal, tiroideo y gonadal se presentó en 8, 5 y 17%, respectivamente. La deficiencia significativa de hormona de crecimiento fue la alteración hormonal más frecuente con 25% de incidencia. El grupo en el que se incluyeron los pacientes con hemorragia subaracnoidea tuvo algún grado de hipopituitarismo en 37.5%.

En resumen, de acuerdo con los resultados de los estudios previos hubo disfunción neuroendocrina posterior a un traumatismo de cráneo caracterizada por hipogonadismo en más de 95%, hipotiroidismo en 90%, hipoadrenalismo en 58%, deficiencia de hormona de crecimiento en 23%, hiperprolactinemia en 45% y diabetes insípida en 31%.

Manifestaciones clínicas de la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo

La disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo se asocia con incremento de las secuelas físicas y neuropsiquiátricas y es factor de riesgo de incremento de la mortalidad. En un estudio publicado por Klose¹⁸ se corroboró que el hipopituitarismo postraumático se asocia con disminución significativa de la calidad de vida y mal pronóstico.

Los patrones clínicos descritos en la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo son:

Hipogonadismo

Las células gonadotropas constituyen 10% de las células de la hipófisis anterior y es la deficiencia con mayor incidencia reportada en la bibliografía. Estas células producen dos gonadotropinas: HL y HFE. Estas gonadotropinas actúan sobre receptores en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo de células germinales y la biosíntesis de esteroides. En la mujer, regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La hormona luteinizante interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo amarillo. En el hombre, la hormona luteinizante induce la síntesis y secreción de testosterona y la hormona folículo estimulante regula la espermatogénesis.

En la mujer premenopáusica la deficiencia se manifiesta como hipogonadismo que provoca oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de la secreción vaginal, de la libido y atrofia mamaria. En el hombre disminuye la libido y la potencia sexual, esterilidad, pérdida de la masa muscular, debilidad, menor crecimiento de barba y vello corporal. Hombres y mujeres sufren osteoporosis.

Disfunción tiroidea

Las células tirotropas forman 5% de la población celular hipofisiaria. La TSH es su principal producto. Las manifestaciones del hipotiroidismo central son similares a las del hipotiroidismo primario. Las características clínicas de deficiencia incluyen: piel seca, aumento de peso, depresión, fatiga y déficit cognitivo. Hay intolerancia al frío y disminución del metabolismo.

Insuficiencia suprarrenal

Las células corticotrópicas secretoras de ACTH constituyen 20% de la población celular de la hipófisis anterior. Su principal función es conservar la homeostasis del metabolismo y coordinar la respuesta al estrés. Induce esteroidogénesis sobre las células suprarrenales. Su déficit genera fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos. La activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales es vital ante una enfermedad crítica; por tanto, la incapacidad de mantener la homeostasia implica peor pronóstico y mayor mortalidad.¹⁹

Deficiencia de hormona de crecimiento

Las células somatotropas secretoras de hormona de crecimiento constituyen 50% de la población celular de la hipófisis anterior. La hormona de crecimiento tiene como funciones inducir la síntesis proteica y el equilibrio nitrogenado positivo. Altera la tolerancia a la glucosa. Estimula la lipólisis y propicia la producción de masa magra. Estimula la retención de sodio, agua y potasio y eleva las concentraciones séricas de fosfato inorgánico. Produce crecimiento lineal del hueso. Las manifestaciones clínicas de su deficiencia consisten en cambios en la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, así como alteraciones cardiovasculares. La masa magra se reduce e incrementa la masa grasa. También hay: hiperlipidemia, disfunción ventricular e hipertensión. Disminuye la densidad ósea. Los pacientes pueden experimentar depresión y aislamiento social.

Hiperprolactinemia

Las células lactotropas constituyen 20% de las células hipofisarias. La prolactina es la única hormona cuyo mecanismo de control central es predominantemente inhibitorio, mediado por dopamina. La prolactina ejerce su acción al inducir y mantener la producción de leche, al mismo tiempo que deprime la función reproductora e inhibe el deseo sexual. Las manifestaciones clínicas en la mujer son: amenorrea, galactorrea y esterilidad. En los hombres hay disminución de la libido. El aumento de prolactina suprime a las gonadotropinas y disminuye las concentraciones de testosterona, produce impotencia y oligospermia. La galactorrea en los hombres es rara.

Diabetes insípida

El desequilibrio de sal y agua es la complicación más común identificada posterior al traumatismo de cráneo y contribuye a la morbilidad y mortalidad importantes. La diabetes insípida parece correlacionarse con el grado de severidad del traumatismo de cráneo. Con frecuencia, este padecimiento suele ser transitorio, pero también puede ser crónico.²⁰

Diagnóstico de disfunción neuroendocrina

El diagnóstico de disfunción neuroendocrina requiere una elevada sospecha clínica y se corrobora mediante la determinación sérica de las concentraciones de las hormonas hipofisarias, sus efectores o el comportamiento metabólico de su incremento o deficiencia. Es importante establecer pruebas dinámicas de estimulación, principalmente en los ejes de la hormona de crecimiento y de la hormona adrenocorticotrópica, para distinguir la respuesta normal al traumatismo de las respuestas deficientes tardías, así como la definición de valores de corte. Otros factores, como la gravedad del daño cerebral, las lesiones asociadas, el estado hemodinámico, el "momento" de la recolección de la muestra hormonal, la naturaleza pulsátil de algunas hormonas (cortisol, hormona de crecimiento) así como los fármacos que pudieran afectar las determinaciones hormonales,²¹ deberán tomarse en cuenta al momento de intentar hacer el diagnóstico.

Los estudios de imagen son útiles para hacer el diagnóstico de disfunción neuroendocrina en el sentido de evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario. En el estudio realizado por Cytowic y Smith²² en pacientes con traumatismo de cráneo y disfunción neuroendocrina,

la integridad anatómica por imagen fue alta; cuando se detectaron anomalías anatómicas en 50% de los casos fue secundaria a lesión vascular del tallo hipofisario. Esto concuerda con los reportes del estudio de Benvenega, en donde se encontraron inconsistencias en los reportes de las autopsias de pacientes con traumatismo de cráneo con respecto a los hallazgos en el hipotálamo-hipófisis; sólo se encontró anomalía mediante tomografía computada en 6 a 7% de los casos.²³ La falta de correlación clínico-radiológica se había corroborado en los estudios de Crompton²⁴ y Ceballos²⁵ quienes encontraron que la integridad anatómica de la hipófisis en pacientes con traumatismo de cráneo varió de 14 a 74%.

Reemplazo hormonal

El tratamiento hormonal sustitutivo en la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo es motivo de controversia debido a que la disfunción neuroendocrina es transitoria en la mayoría de los casos, por lo que el tratamiento temprano y oportuno, cuando está bien indicado, puede, en general, revertir los síntomas y disminuir los riesgos asociados.²⁶ Debido a las consecuencias graves de algunas deficiencias, el tratamiento debe iniciarse al identificarse las alteraciones bioquímicas y clínicas, por lo que todo paciente con traumatismo de cráneo grave debe recibir evaluación neurohormonal y metabólica completa.

La deficiencia de glucocorticoides y de hormonas tiroideas puede complicar de manera significativa la evolución de los enfermos, por lo que el reemplazo de estas hormonas debe iniciarse inmediatamente después de identificar la deficiencia y la dosis deberá adecuarse a las necesidades metabólicas del enfermo, monitoreando estrechamente los efectos y sus concentraciones séricas, sobre todo de glucocorticoides.²⁷

Las guías de consenso elaboradas por Ghigo y colaboradores²⁸ son el único documento que establece las pautas de monitoreo para pacientes con hipopituitarismo posterior a un traumatismo de cráneo. En este artículo se establecen las bases para el seguimiento y manejo de estos pacientes, lo que lo convierten en una lectura obligada para todos los interesados en el tema.

La forma de monitorizar a estos pacientes, según la guía de consenso, será previa a identificar factores de riesgo para hipopituitarismo mediante una historia clínica orientada y los asociados con el traumatismo mismo;

además de los hallazgos en los estudios de imagenología; esto porque se han asociado la gravedad del evento y la disfunción neuroendocrina.¹⁹ Se recomienda la pauta de evaluaciones prospectivas referida en dichas guías. La primera es la evaluación al ingreso a la unidad de cuidados intensivos o durante la hospitalización en neurocirugía, posteriormente a los tres meses y a los 12 meses de haber iniciado el padecimiento, para todos los pacientes sin importar su gravedad. Las hormonas que se monitorizan son: cortisol sérico, T3, T4 y TSH, HFE, HL, testosterona en los hombres y 17βE2 en mujeres, prolactina, cortisol urinario y factor de crecimiento insulínico 1 (debido a su valor como subrogado de la deficiencia de hormona de crecimiento), y en pacientes con poliuria deberá determinarse la densidad urinaria, sodio, sodio urinario y osmolaridad plasmática. Las pruebas de estimulación dinámica se realizan cuando los resultados no son concluyentes o son poco claros. Por último, las guías de consenso recomiendan el reemplazo hormonal inmediato de los siguientes déficit: diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal secundaria e insuficiencia tiroidea. Un reemplazo recomendado pero bajo el marco clínico apropiado será para las deficiencias en hormonas sexuales y en hormona de crecimiento.

Hasta la fecha, no existe un consenso específico de reemplazo de hormonas sexuales. El hipogonadismo secundario se caracteriza por disfunción sexual, pérdida de la libido, de masa muscular y de densidad ósea. El efecto anabólico del reemplazo de estas hormonas pudiera tener un efecto benéfico en los síntomas. Como regla general, la administración de estrógenos-progestágenos debe considerarse en caso de amenorrea secundaria de seis meses o más.

No hay consenso con respecto a la efectividad del reemplazo de hormona de crecimiento, aunque existe bibliografía que reporta mejoría cognitiva, en la calidad de vida y en el bienestar del paciente, como lo reportado en el estudio de Schneider.²⁹ La conferencia de Consenso Internacional del tratamiento con hormona de crecimiento recomienda que la deficiencia aguda se trate porque las ventajas para el paciente con este problema o debido a otras causas, son las mismas que para el paciente con traumatismo de cráneo. También existe evidencia que indica que la hormona de crecimiento juega un papel importante al promover la recuperación en traumatismos experimentales de cráneo.^{30,31}

Los estudios recientes insisten en determinar los factores que predigan cuáles pacientes tienen disfunción neuroendocrina. En el estudio de Liew,³² los pacientes con mayor riesgo de disfunción neuroendocrina son quienes sufrieron un traumatismo de cráneo grave, tienen elevada presión intracraneal, obesidad e intubación por más de un día.

De acuerdo con lo reportado en la bibliografía, la disfunción neuroendocrina de los enfermos neurocríticos comprende un periodo variable, con repercusión a mediano y largo plazos en la recuperación, complicaciones asociadas y rehabilitación. La disfunción neuroendocrina se relaciona con mala calidad de vida y mayor grado de discapacidad física.³³⁻⁴¹

Las debilidades de este estudio son: el tamaño de la muestra es pequeño, no hay seguimiento a mediano y largo plazo con la finalidad de evaluar la repercusión de la disfunción neuroendocrina en rehabilitación y la morbilidad. Los intervalos de recolección de muestras se establecieron de manera arbitraria y no se realizaron pruebas de estimulación dinámica. Las fortalezas de esta investigación son su originalidad en nuestro medio y que es el primero en su tipo que insiste en la importancia de la disfunción neuroendocrina en enfermos neurocríticos y que de seguro servirá de base para abrir nuevas líneas de investigación clínica en este interesante campo de la medicina intensiva y endocrinología.

REFERENCIAS

1. Boletín de epidemiología de la Dirección General de Epidemiología. En: <http://WWW.dgepi.salud.gob.mx> 2008.
2. Van Baalen B, Odding E, Maas A. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disabil Rehabil* 2003;25:9-18.
3. Cyran E. Hypophysenschädigung durch schadelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr* 1918;44:1261.
4. Escamilla RF, Lisser H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol* 1942;2:65-96.
5. Altman R, Pruzanski W. Posttraumatic hypopituitarism. *Ann Intern Med* 1961;55:149-54.
6. Edwards OM, Clark JD. Posttraumatic hypopituitarism. Six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:281-90.
7. Schneider HJ, Kreitschmann-andermaier H, Ghigo E. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *JAMA* 2007;298:1429-38.
8. Klein MJ. Posthead injury endocrine complications. En: Potter PJ, Talavera F, Kolaski K, Allen KL, Lorenzo CT. *Emedicine*. July 26 2004. <http://www.emedicine.com/pmr/topic109.htm>.

9. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-52.
10. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Reha* 2003;84:S3-S7.
11. Makulski DD, Taber KH, Chiou-Tan FY. Neuroimaging in posttraumatic hypopituitarism. *J Comput Assist tomogr* 2008;32:324-328
12. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:4-18.
13. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MCH. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005;152:679-91.
14. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004;21:685-96.
15. Agha A, Rogers B, Sherlock M. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4929-36.
16. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkinson CR. Prevalence of neuroendocrina dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2752-56.
17. Aimaretti G, Ambrosio B, Disomma C. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol* 2004;61:320-26.
18. Klose M, Juul A, Poulsgaard L. Prevalence and predictive factors of posttraumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2007;67:193-201.
19. Cohan P, Wang C, McArthur DL. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005;33:2358-66.
20. Agha A, Thornton E, O'Kelly P. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5987-92.
21. Eledrisi, Mohsen, Urban. Brain injury and neuroendocrine function. *Endocrinologist* 2001;11:275-281.
22. Cytowic RE, Smith A. Transient amenorrhea after closed head trauma (letter). *N Eng J Med* 1986;314:715.
23. Benvenga S, Campenni A, Ruggieri R. Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:675-80.
24. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94:165-72.
25. Ceballos R. Pituitary changes in head injury. *Ala J Med Sci* 1966;3:185-98.
26. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann AI. Hypopituitarism. *Lancet* 2007;369:1461-70.
27. Ten S, New M, Maclaren N. Addison disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-22.
28. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005;19:711-24.
29. Schneider HJ, Pagotto U, Stalla GK. Central effects of the somatotrophic system. *Eur J Endocrinol* 2003;149:377-92.
30. Growth hormone research society, consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
31. Scheepens A, Sirimanne ES, Breier BH. Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. *Neuroscience* 2001;104:677-87.
32. Liew A, Thompson CH. Is hypopituitarism predictable after traumatic brain injury? *Nat Clin P Endocrinol Metab* 2008;4:126-27.
33. Khan F, Baguley IJ, Cameron ID. Rehabilitation after traumatic brain injury. *Medical Journal of Australia* 2003;178:290-95
34. Consensus Conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH consensus development panel on rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *J Am Med A* 1999;282:974-83.
35. Masel BE. Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury. *Growth hormone and IFG research* 2004;14(suppl A) S108-S113.
36. Agha A, Ryan J, Sherlock M. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *Am J Phys Rehabil* 2005;84:381-85.
37. Schneider M, Schenider HJ, Stalla GK. Anterior pituitary hormone abnormalities following traumatic brain injury. *J Neurotra* 2005;22: 937-46.
38. Klose M, Watt T, Brennum J. Posttraumatic hypotiroidism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3861-68.
39. Colantonio A, Dawson DR, McLellan BA. Head injury in young adults, long term outcome. *Archi Phys Med Reha* 1998;79:550-58.
40. Kelly DF, Bavisetti S, McArthur DL. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery* 2008;62:1080-94.
41. Tagliaferri F. Systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir* 2006;148:255-68.

Prevalencia del síndrome metabólico en relación con las concentraciones de ácido úrico

Abraham Emilio Reyes Jiménez,* Joel Navarro,* Martha Cruz Islas,* Luis Javier Castro D'Franchis,* Jorge Landgrave Gómez,* Carlos Narváez Pichardo,* Ixchel Landgrave Gómez,* Adán Oregón López,* Fernando Rogelio Espinosa López*

RESUMEN

Antecedentes: se desconoce la prevalencia del síndrome metabólico con respecto a las concentraciones de ácido úrico. En pacientes con síndrome metabólico la disminución de la excreción renal de uratos podría explicar el incremento en la frecuencia de hiperuricemia.

Objetivo: determinar la prevalencia del síndrome metabólico con respecto a diferentes concentraciones de ácido úrico.

Pacientes y método: estudio de prevalencia efectuado en derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de la Ciudad de México, de 18 a 65 años de edad. Se excluyeron los pacientes con síndrome metabólico conocido, con enfermedades renales crónicas, septicemia, síndrome de disfunción orgánica múltiple, embarazo, tratamiento actual para hiperuricemia. Se determinaron las concentraciones de ácido úrico, de triglicéridos, HDL, glucosa, tensión arterial y circunferencia de cintura. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según sus concentraciones de ácido úrico. Grupo 1: menos de 6 mg/dL; Grupo 2: 6-7.9 mg/dL; Grupo 3: 8-9.9 mg/dL y Grupo 4: más de 10 mg/dL.

Resultados: se estudiaron 770 pacientes: 460 del sexo femenino y 310 del masculino. El 61% de los hombres tenía síndrome metabólico, y 47% de las mujeres. Las concentraciones menores (6 mg/dL) de ácido úrico en hombres se encontraron en 28% de éstos y en 7% de las mujeres. El 75% de los hombres tuvo concentraciones de ácido úrico entre 6 y 7.9 mg/dL, y 20% de las mujeres. 100% de los hombres con ácido úrico de 8 a 9.9 mg/dL tuvieron síndrome metabólico, en ambos sexos todos los que tuvieron concentraciones de 10 mg/dL o más tenían síndrome metabólico.

Conclusiones: la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa sustancialmente con las concentraciones de ácido úrico elevadas.

Palabras clave: síndrome metabólico, ácido úrico, célula endotelial, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, evento cardiovascular agudo.

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome prevalence related to uric acid levels is unknown. In patients with metabolic syndrome decreased renal excretion of urates may explain the increased frequency of hyperuricemia.

Objective: To determine the prevalence of metabolic syndrome related to different levels of uric acid.

Patients and methods: A prevalence study done in users of Hospital Central Norte, Petroleos Mexicanos, Mexico City, 18-65 years old. Patients with known metabolic syndrome, chronic renal diseases, septicemia, multiple organ dysfunction syndrome, pregnancy or current treatment of hyperuricemia were excluded. Levels of uric acid, triglycerides, HDL, glucose, blood pressure and waist circumference were determined. Patients were divided into four groups according to their levels of uric acid. Group 1: < 6 mg/dL; group 2: 6-7.9 mg/dL, group 3: 8-9.9 mg/dL and group 4: > 10 mg/dL.

Results: 770 patients were studied: 460 women. Sixty-one percent of men and forty-seven percent of women had metabolic syndrome. Lower levels (6 mg/dL) of uric acid were found in 28% and 7% of men and women, respectively. Seventy-five percent of men had levels of uric acid between 6 and 7.9 mg/dL and 20% of women. Levels of uric acid of 8-9.9 mm/dL were found in 100% and 20% of men and women. Levels higher than 10 mg/dL had a prevalence of 100% in both sexes.

Conclusions: Prevalence of metabolic syndrome is substantially increasing with elevated acid uric levels.

Key words: metabolic syndrome, uric acid, endothelial cell, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, acute cardiovascular event.

* Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Correspondencia: Dr. Abraham Emilio Reyes J. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicano. Campo Matillas núm. 52, colonia San Francisco, CP 02720, México, DF.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Reyes JAE, Navarro J, Cruz IM, Castro DFLJ y col. Prevalencia del síndrome metabólico en relación con las concentraciones de ácido úrico. Med Int Mex 2009;25(4):278-84.

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

En la fisiopatología del síndrome metabólico se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolípido, estados proinflamatorios y protrombóticos.¹ El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia a la insulina, favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso.² Este estado provoca trastornos en la utilización de la glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática. El metabolismo lipídico también tiene las consecuencias de la resistencia a la insulina, que desembocan en las alteraciones características del síndrome metabólico: hipertrigliceridemia e hipocolosterolemia HDL.³

La hipertensión se relaciona con diferentes mecanismos como consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo.⁴ Además de las repercusiones en el desarrollo de la aterosclerosis, últimamente se han relacionado el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico y el síndrome del ovario poliquístico.¹

Numerosos estudios han demostrado la asociación entre las concentraciones de ácido úrico y los componentes del síndrome metabólico de forma individual, pero la prevalencia de síndrome metabólico usando las concentraciones de ácido úrico aún no se ha establecido.⁵

La aclaramiento renal de los uratos se relaciona inversamente con el grado de resistencia a la insulina. La disminución de la excreción renal de uratos en pacientes con síndrome metabólico podría explicar la frecuencia incrementada de hiperuricemia.^{6,7} Con base en esta información, la hiperuricemia se ha sugerido como un simple marcador de síndrome metabólico.⁷ Sin embargo, no se conoce la prevalencia del síndrome metabólico en individuos con respecto de las concentraciones de ácido úrico, la utilidad de este marcador aún no está del todo clara.⁸

La relación entre ácido úrico y síndrome metabólico continúa estudiándose. En este estudio se buscará relacionar la prevalencia del síndrome metabólico conforme las concentraciones de ácido úrico, ya que éste es un factor de riesgo cardiovascular independiente por arriba de 10. No hay suficientes estudios con concentraciones de ácido úrico por debajo de 10 para relacionarlas con el síndrome metabólico.

En 1939 Himsworth propuso que la diabetes mellitus tipo 2 no sólo era secundaria a la deficiencia de insulina

sino que también obedecía a la insensibilidad celular a esta hormona. Treinta años después DeFronzo y Reaven demostraron, secuencialmente, que la resistencia a la insulina antecedía y predisponía a la diabetes mellitus tipo 2 y a la enfermedad-cardiovascular-aterosclerosa.⁹ Reaven asoció la resistencia a la insulina con trastornos en la regulación glucémica, lipídica y tensional arterial, como los sustratos etiopatogénicos para la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, creando el concepto de síndrome X.⁹ Antecedido por la OMS¹⁰, el ATP-III en el 2004, fundamentado en la imposibilidad clínica de diagnosticar resistencia a la insulina en forma sencilla, confiable y económica, propuso el concepto de síndrome metabólico como un conjunto de cinco variables que asocian: obesidad visceral como el agente causal más frecuente de resistencia a la insulina, con las manifestaciones metabólicas más significativas de ésta: hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipocolosterolemia-HDL e hipertensión arterial, permitiría al clínico una fácil aproximación para sospechar y tratar un riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa. A la fecha existen controversias extensas y profundas sobre este tema, mismas que, sin embargo, en realidad no existen, dado que son más bien de forma que de fondo.¹¹

El síndrome metabólico se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia, esencialmente por tres aspectos:¹²

1. Los factores de riesgo que componen el síndrome incurren con frecuencia en determinada población de forma simultánea.
2. Estos factores de riesgo contribuyen de manera individual al riesgo cardiovascular. Su asociación lo incrementa más que de forma meramente adictiva.
3. Diversos autores defienden un mecanismo subyacente y causal común para los diferentes componentes del síndrome.

En la fisiopatología del síndrome metabólico se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolípido, estados proinflamatorios y protrombóticos.¹ El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica, favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso.² Este estado provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática.¹³ El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la resistencia a la insulina, que desembocan en las alteraciones características del

síndrome metabólico: hipertrigliceridemia e hipocolésterolemia HDL.³

La hipertensión se relaciona con diferentes mecanismos como consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo.¹⁴

Además de las repercusiones en la aparición de aterosclerosis, últimamente se han relacionado el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico y el síndrome del ovario poliquístico.¹³

En la actualidad se acepta el denominador común de la resistencia a la insulina para la inmensa mayoría de los casos, por lo que el grupo europeo EGIR propuso en 1999 la denominación de síndrome de resistencia a la insulina.¹

De hecho, hoy día tienden a utilizarse ambos términos (síndrome metabólico y síndrome de resistencia a la insulina) como sinónimos.¹²

Tras la selección natural producida en la antigüedad, hoy día nos encontramos, paradójicamente, con individuos capaces de un gran ahorro energético y una abundante reserva grasa en un ambiente de ingestión excesiva y mínimo consumo de reservas.¹ Este ambiente "tóxico" es un medio de cultivo excelente para la aparición de alteraciones del metabolismo de las grasas y glúcidos, implicadas en la aparición de las grandes plagas del siglo XXI: obesidad, diabetes e hipertensión, todas ellas relacionadas con el síndrome metabólico.¹

En el síndrome metabólico hay factores genéticos predisponentes que se ven potenciados por factores adquiridos, como el exceso de grasa corporal y la escasez de actividad física.¹ La genética del síndrome metabólico es compleja.

En una revisión reciente se recogieron 44 loci asociados con la obesidad en estudios genómicos y de ligamiento. Las regiones 3p, 15p y 18q están relacionadas con la obesidad y la diabetes. También la región 7q, donde se localiza el gen de la leptina, parece asociarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad. El síndrome metabólico se caracteriza, por tanto, por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovascular en un solo sujeto, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente.^{15,16}

En 1998 la Organización Mundial de la Salud consideró que una persona con diabetes padecerá el síndrome metabólico si cumple dos o más de los criterios siguientes:¹⁰

- * Hipertensión arterial mayor de 160/90 mmHg.
- * Dislipidemia (triglicéridos más de 150 mg/dL; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dL).
- * Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30).
- * Cociente cintura-cadera mayor de 0.9 en varones y mayor de 0.85 en mujeres.
- * Microalbuminuria.

Estos criterios predefinen la necesidad de tener cifras de glucemia elevadas. El Adult Treatment Panel III (ATP-III) establece el diagnóstico de síndrome metabólico cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos:¹¹

- * Obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).
- * Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL).
- * cHDL bajo (< 40 mg/dL en varones; < 50 mg/dL en mujeres).
- * HTA (> 130/85 mmHg).
- * Glucemia en ayunas elevada (> 110 mg/dL).

Al basarse en criterios de fácil reconocimiento permite la detección de mayor número de pacientes. Uno de los inconvenientes del diagnóstico, según los criterios del ATP-III, es que no identifica con precisión a los pacientes con resistencia a la insulina en la que se basa gran parte de su patogenia.

Como la prevalencia del síndrome metabólico es importante y su relación con las enfermedades cardiovasculares es alta, es necesario tener instrumentos sencillos y eficaces que permitan el diagnóstico temprano para iniciar una prevención eficaz.¹⁷

Ácido úrico

En años anteriores se introdujo el tratamiento para disminuir las concentraciones de ácido úrico. Muchas personas que tenían hiperuricemia pero sin síntomas de gota fueron tratadas ya que se había demostrado previamente la asociación entre la hiperuricemia y las alteraciones crónicas funcionales y estructurales renales.⁷ Unos estudios epidemiológicos efectuados en 1970 encontraron que la hiperuricemia es factor de riesgo independiente para insuficiencia renal crónica. Estos estudios confirmaron que todo paciente asintomático con hiperuricemia debe de ser tratado.¹⁸ Sin embargo, la asociación de la hiperuricemia con otras enfermedades sistémicas importantes continúa documentándose.

Existen dos definiciones de hiperuricemia: la popular y la fisicoquímica. La fisicoquímica la define como la concentración de urato en suero mayor de 6.8 mg/dL.¹⁹ Esta definición es preferible en casos de gota. En Estados Unidos la hiperuricemia sin gota, asintomática, tiene una prevalencia de 5 a 8% en hombres y mayor de 25% en adultos en la Polinesia.²⁰ La otra definición se basa en las concentraciones de urato en suero por arriba de dos desviaciones estándar o más del promedio de la población evaluada.

La asociación de la hiperuricemia y la hipertensión arterial sistémica hace mucho tiempo que fue reconocida, y se basa en las siguientes observaciones:²¹

La prevalencia de hiperuricemia es aproximadamente de 20 a 40% de pacientes hipertensos no tratados y aproximadamente de 50 a 70% de los pacientes con insuficiencia renal e hipertensión. La gota prevalece en 2 al 12% de los pacientes con hipertensión. Se incrementa la prevalencia de hiperuricemia con el aumento de la presión arterial en la población en general.¹⁷ Aumenta el riesgo de hipertensión con incrementos de las concentraciones de ácido úrico.²²

Debido a la dificultad para distinguir la causa y las bases patológicas de la relación entre hiperuricemia e hipertensión se ha continuado estudiando este fenómeno. Se ha encontrado que la depuración renal del ácido úrico depende de la secreción tubular y la reabsorción posecretoria, la cual se ha reportado deteriorada en pacientes con hipertensión arterial.²³

Se ha reportado que los uratos activan de forma intensa la vía proinflamatoria en las células del músculo liso vascular, lo que ha hecho que se crea que juegan un rol importante en los cambios vasculares asociados con la hipertensión arterial.

A pesar de la ocurrencia casi invariable de la hiperuricemia en enfermedad crónica del riñón en seres humanos y de la alta frecuencia de la enfermedad renal crónica en los pacientes con gota, existe evidencia de un papel en la patogénesis de la hiperuricemia en el inicio o progresión de la enfermedad renal crónica, principalmente de los estudios en animales.²³ Los aumentos leves de oxonate inducido incrementan las concentraciones de urato en suero de las ratas, lo que resulta en: hipertensión glomerular, hipertrofia y, en última instancia, esclerosis, hipertensión sistémica dependiente de renina y arterioesclerosis de la arteria aferente e inflamación renal intersticial, terminando en fibrosis.²⁴ Todos estos cambios ocurren al máximo, pero

las concentraciones subsaturadas de urato son independientes de la deposición de cristales de urato.¹⁴

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y transversal para medición de prevalencia efectuado en pacientes de 18 a 65 años de edad derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos. En este hospital no existen estudios previos de este tipo que sirvan de referencia; por eso se incluyeron todos los pacientes de 18 a 65 años que no tuvieran enfermedades renales crónicas, septicemia, síndrome de disfunción orgánica múltiple, embarazo, que estuvieran en tratamiento para la hiperuricemia o para el síndrome metabólico previamente diagnosticado.

El estudio se efectuó del mes de junio de 2007 al mes de abril de 2008. A todos los participantes en el estudio se les hicieron mediciones de sus concentraciones de ácido úrico, triglicéridos, HDL, glucosa, tensión arterial sistémica y cintura. Con respecto a estos valores se verá la incidencia de síndrome metabólico con respecto a las concentraciones de ácido úrico. Se tomará como base la clasificación del National Cholesterol Education Program (ATPIII 2001).

Se revisaran todos los expedientes electrónicos de los pacientes con la finalidad de buscar antecedentes recientes (no más de dos meses) de concentraciones de ácido úrico y del resto de los estudios de laboratorio.

Las variables medidas fueron cuantitativas y cualitativas numéricas. Se midieron diferentes concentraciones de ácido úrico, comenzando con las menores de 6 mg/dL, de 6 a 7.9 mg/dL, de 8 a 9.9 mg/dL y mayores de 10 mg/dL.

El Adult Treatment Panel III (ATP-III) establece el diagnóstico de síndrome metabólico cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos:

1. Obesidad abdominal (circunferencia de cintura mayor de 102 cm en varones y mayor de 88 cm en mujeres).
2. Hipertrigliceridemia (más de 150 mg/dL).
3. Colesterol HDL bajo (menos de 40 mg/dL en varones; menos de 50 mg/dL en mujeres).
4. Tensión arterial mayor de 130/85 mmHg.
5. Glucemia en ayunas elevada (más de 110 mg/dL).

Se incluyeron todos los pacientes entre 18 y 65 años de edad, sin criterios de exclusión, derechohabientes del

Hospital Central Norte. Se revisó el expediente electrónico para conocer las concentraciones de ácido úrico, glucosa, HDL, triglicéridos, tensión arterial y circunferencia de la cintura. Cuando no hubo estas mediciones, se tomaron.

Para el reporte de los casos de síndrome metabólico asociados con las concentraciones de ácido úrico se usó el término de prevalencia y estableció el número de pacientes que cumplieron con los criterios de síndrome metabólico, con respecto al ácido úrico. Para expresar los resultados mediante gráficas se formaron seis grupos, uno con concentraciones de ácido úrico menores de 6 mg/dL, otro con 6 a 6.9, uno más de 7 a 7.9, el siguiente de 8 a 8.9, otro de 9 a 9.9 y el último con concentraciones por arriba de 10.

Se determinaron la edad promedio de los pacientes, la prevalencia de síndrome metabólico dependiente de las concentraciones de ácido úrico, porcentaje de mujeres y hombres afectados y las concentraciones de ácido úrico asociadas con los diferentes conceptos del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y disminución de HDL).

RESULTADOS

Se estudiaron 770 pacientes (460 mujeres y 310 hombres). La prevalencia del síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios del ATPIII fue: en hombres 61%, en mujeres 47%. El 28% de los hombres tuvo concentraciones de ácido úrico menores de 6 mg/dL, y 7% de las mujeres. Hubo concentraciones de ácido úrico entre 6 y 7.9 mg/dL en 75% de los hombres y 20% de las mujeres. Con concentraciones de ácido úrico de 8 a 9.9 mg/dL se registró al 100% de los hombres y sólo al 20% de las mujeres. Con concentraciones superiores a 10 mg/dL se encontró que la prevalencia en hombres y mujeres fue del 100%.

Entre los criterios de síndrome metabólico que más predominaron en hombres estuvo la obesidad con 83%, luego la disminución de las HDL con 58%, hipertensión con 48%, resistencia a la insulina en 45% y la hipertrigliceridemia en 41%. En las mujeres, el criterio que más predominó fue la disminución de las HDL, con 69%, siguiéndole la obesidad y la resistencia a la insulina con 67%, luego la hipertrigliceridemia con 43% y, por último, la hipertensión arterial con 32%.

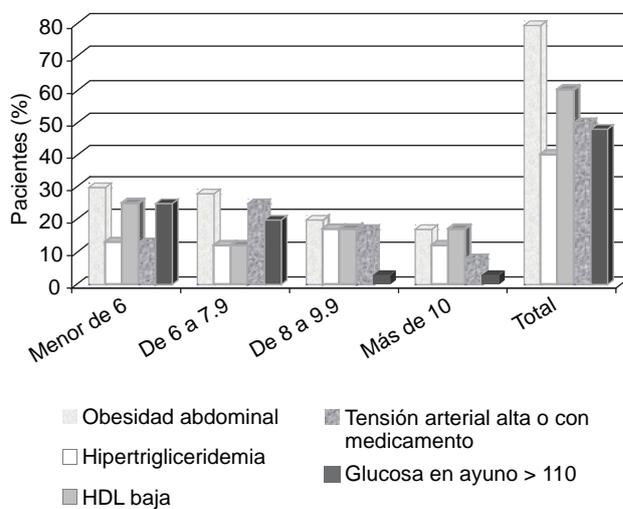


Figura 1. Resultado en hombres

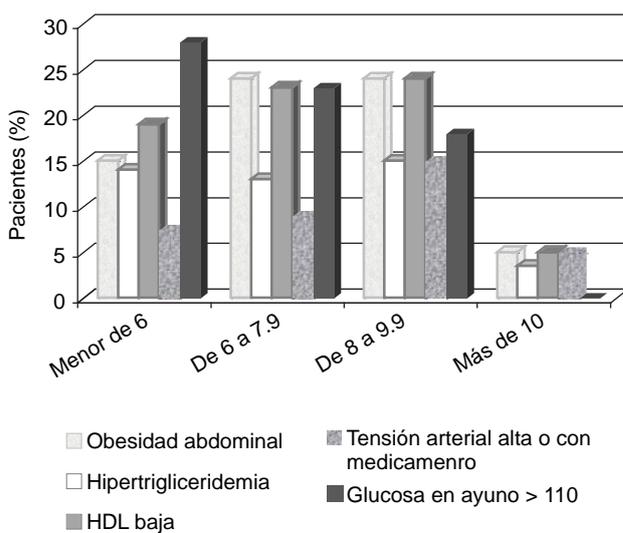


Figura 2. Resultado en mujeres

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una prevalencia incrementada del síndrome metabólico en individuos con hiperuricemia, con 100% de prevalencia en pacientes con concentraciones por arriba de 10 mg/dL. La prevalencia en pacientes con concentraciones inferiores a 6 mg/dL tuvo una incidencia inferior a 20%; esto significa que la prevalencia de síndrome metabólico es dependiente de las concentraciones de ácido úrico.

Sin embargo, la asociación entre hiperuricemia y resistencia a la insulina ya ha sido documentada. Este estudio es uno de los pocos en el mundo y el único en población mexicana donde se califica la prevalencia de síndrome metabólico dependiendo de las concentraciones de ácido úrico.

Existen varias implicaciones importantes en cuestión de nuestros resultados. La prevalencia estimada y determinada en este estudio provee el porcentaje de síndrome metabólico en individuos con diferentes grados de ácido úrico. El ácido úrico, particularmente las concentraciones altas, debe hacer sospechar que el paciente puede, potencialmente, tener síndrome metabólico; por eso deberá estudiarse a fondo. Si las concentraciones están elevadas es necesario reconocer el potencial benéfico del tratamiento de la hiperuricemia.

La piedra angular del tratamiento del síndrome metabólico es el control de peso y la actividad física congruente con el consumo y gasto energético. Estudios recientes han demostrado que las intervenciones en el estilo de vida o el tratamiento médico retardan o previenen la intolerancia a la glucosa y su progresión a diabetes mellitus tipo 2. Por ejemplo, las recomendaciones convencionales en cuanto a la dieta para la hiperuricemia o la gota tienen su punto en las restricciones de la ingestión de purinas; sin embargo, las dietas bajas en purinas suelen ser altas en carbohidratos y en grasas saturadas. Estos macronutrientes se relacionan con incremento en el riesgo de resistencia a la insulina y de todas sus consecuencias. También se sabe que estos macronutrientes tienden a incrementar las concentraciones de insulina, las cuales reducen la excreción renal de uratos, con el secundario incremento de las concentraciones de ácido úrico.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio muestran que la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa de manera significativa con el aumento de las concentraciones de ácido úrico. Este estimado de prevalencia debiera reflejarse en un índice de sospecha clínica para la coexistencia de síndrome metabólico. Los médicos deberían reconocer el síndrome metabólico como una comorbilidad frecuente de hiperuricemia y tratarla para prevenir complicaciones graves.

REFERENCIAS

1. Laclaustra GM, Bergua MC, Pascual CI. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol* 2005;5:S3D-S10D.
2. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: Mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-45.
3. Grupo de Trabajo de Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a la diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;119:458-63.
4. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1457-62.
5. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998;8:250-61.
6. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim SG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:225-34.
7. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.
8. Hyon KCh, Earls Ford. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *The American Journal of Medicine* 2007;120:442-47.
9. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
10. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, personal report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
12. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26(3):575-81.
13. Martínez de Morentin BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr* 2003;50:324-33.
14. Michael A, Becker MA, Meenakshi J. Hyperuricemia and Associated Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:275-93.
15. Bastarrachea RA, Shelley A, Cole A, Comuzzie G. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clin (Barc)* 2004;123:104-17.
16. Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, Xiang AH, Wang N, Quinones M, et al. Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to cromosoma 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation* 2001;104:1255-60.
17. Bruce F, Culleton MD, Martin G, Larson SD. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
18. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R. Relationship of Uric Acid With Progression of Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;50(2):239-47.

19. Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout and hyperuricemia. New York: Grune and Stratton, 1976.
20. Gibson T, Waterworth R, Hatfield P, et al. Hyperuricemia, gout and kidney function in New Zealand Maori men. *Br J Rheumatol* 1984;23:276-82.
21. Jossa F, Farinaro E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens* 1994;8:677-81.
22. Rapado A. Relationship between gout and arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol* 1974;41B: 451-9.
23. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 2005;25:43 -9.
24. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:991-7.

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

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

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

www.cmim.org



Pancreatitis aguda

Juan Pablo Ledesma-Heyer,* Jaime Arias Amara**

RESUMEN

La pancreatitis aguda es una enfermedad con aumento en su incidencia, que se asocia con mortalidad elevada de los casos graves, y que implica elevación de los costos hospitalarios, incluso tratándose de casos leves. El desarrollo de múltiples sistemas de predicción de su gravedad ha permitido identificar tempranamente sus complicaciones y esto ha reducido la mortalidad asociada. Sin embargo, su tratamiento poco se ha modificado en las últimas décadas, a pesar de la enorme investigación en el área y el desarrollo de medicamentos para disminuir la respuesta inflamatoria asociada. En la actualidad no existe consenso en varios aspectos del tratamiento, como la profilaxis antibiótica. En este artículo se revisan las generalidades de la pancreatitis aguda, se incluyen los sistemas de valoración y predicción de su severidad, y se hace una revisión imparcial del tratamiento médico y quirúrgico.

Palabras clave: pancreatitis aguda, mortalidad, severidad, epidemiología, tratamiento.

ABSTRACT

Acute pancreatitis, an ongoing increasing incidence disease, is related to a great mortality if severe and is related to elevated hospital-costs even in the mild setting. Multiple scores have been developed to identify early complications and reduce pancreatitis related-mortality. However, treatment has remained unchanged in the last two decades, in spite of a huge investigation and development of anti-inflammatory drugs. At present there is no consensus in several common places of treatment (*v.gr.* antibiotic prophylaxis). In the present article a general acute pancreatitis review is made, including severity prediction scores, medical and surgical treatment.

Key words: acute pancreatitis, mortality, severity, epidemiology, treatment.

La pancreatitis aguda es la inflamación aguda del páncreas y puede ser edematosa (leve) o necrotizante (severa); representa un reto diagnóstico en pacientes con dolor abdominal y, en caso de complicaciones eleva la morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios.¹ La incidencia varía según la población, con diferencias desde 10 a 20,² hasta 150-420 casos por cada millón de habitantes.^{3,4} En las últimas dos décadas su incidencia ha aumentado considerablemente, incluso en algunos países en más de 30%.⁵ Aunque en los últimos

años han aumentado los casos de pancreatitis aguda, su mortalidad y duración de días-hospital han disminuido.⁶ En México no se tienen datos estadísticos completos, pero se sabe que en 2001 fue la decimaséptima causa de mortalidad, con una prevalencia de 3%.^{7,8}

La pancreatitis aguda leve se presenta en 80% de los casos y la pancreatitis aguda severa en el 20% restante.⁹ La mortalidad por pancreatitis aguda leve es menor de 5-15%, y por pancreatitis aguda severa es hasta 25-30%.¹⁰ La mortalidad asociada con necrosis pancreática varía cuando es estéril (10%) o está infectada (25%).^{9,10} Puede ocurrir pancreatitis, principalmente biliar, en 1:1,000 a 1:12,000 embarazos; la mortalidad materna es de 0%, y la perinatal de 0-18%.¹¹

La primera descripción del páncreas se atribuye a Herófilo. En la antigüedad, las enfermedades inflamatorias del páncreas eran llamadas "cirrosis" del páncreas (término de Galeno). Classen (1842) precisó el anatomoclínico de las pancreatopatías agudas. Rokitansky (1865) las clasificó en dos variantes: la hemorrágica y la supurada. Friedreich (1878) confirmó la influencia del alcohol en la pancreatitis y propuso el término "páncreas del alcohólico". Prince (1882) fue el primero en describir

* Residente de cuarto año de Medicina Interna.
** Médico adscrito al Departamento Medicina Interna.
Hospital General de Occidente, Zapopan, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Ledesma Heyer. Calle Escorza 442, Colonia San Antonio. Guadalajara 44170, Jal.
Correo electrónico: jplh1979@hotmail.com
Recibido: febrero, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ledesma-Heyer JP, Arias AJ. Pancreatitis aguda. Med Int Mex 2009;25(4):285-94.
La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.nietoeditores.com.mx

la asociación entre cálculos biliares y pancreatitis aguda. En 1889, Reginald H Fitz, patólogo de la Universidad de Harvard, publicó en *Boston Medical and Surgical Journal* la primera descripción de la pancreatitis en lengua inglesa, añadiendo a las formas hemorrágicas y supuradas de Rokitsansky, la forma gangrenosa y la diseminación de la necrosis adiposa.¹²

En diversas ocasiones se han reunido para crear un consenso internacional en pancreatitis: Marsella 1963, Cambridge 1983, Marsella 1984, Roma 1988, Atlanta 1992 y Tokio 2007.

FISIOPATOLOGÍA

Existen muchas teorías y diversos mecanismos propuestos para el evento inicial que desencadena la pancreatitis.² La fisiopatogenia incluye la activación y liberación de enzimas pancreáticas en el intersticio, con autodigestión pancreática.¹³ Enzimas como las proteasas (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa), amilasa, lipasas (hidrolasa, fosfolipasa A2) y nucleasa, normalmente se almacenan en gránulos de cimógeno, excepto las hidrolasas que lo hacen en vacuolas.^{10,14} En la mucosa duodenal se produce la colecistocinina, que regula la secreción de células acinares, y la secretina que estimula la secreción de células ductales.¹³ Especialmente importante es la hidrolasa lisosomal catepsina B que activa al tripsinógeno para formar tripsina, la cual es responsable de activar al resto de las enzimas pancreáticas.^{2,4}

El páncreas puede degradar el alcohol tanto por metabolismo oxidativo como por metabolismo no oxidativo, sintetizando acetaldehído y ácidos grasos ésteres de alcohol por cada vía, respectivamente.¹⁴ Estos ácidos grasos causan edema pancreático, activación de tripsina intracelular, y la inducción de factores de transcripción proinflamatorios, que son los que conducen a una respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica.^{2,13}

Se ha observado que el consumo moderado de alcohol protege contra la enfermedad por litiasis vesicular, aunque su explicación fisiopatológica no está bien dilucidada.

En el caso de la pancreatitis aguda biliar, el evento desencadenante es el paso de litos ≤ 5 mm a través del ámpula de Vater, pues los litos ≥ 8 mm suelen permanecer en la vesícula biliar.⁴

ETIOLOGÍA

La causa^{4,10} más común es por alcoholismo en hombres,¹⁴ y por litiasis vesicular en mujeres.² En un paciente joven se deben sospechar causas hereditarias, infecciones o traumatismo. Sólo 10 a 20% de los casos es idiopática (cuadro 1).³ En México 49% de las pancreatitis agudas son de etiología biliar y 37% son alcohólicas.¹⁷ La pancreatitis por medicamentos es rara (1.4-2%); los medicamentos clase I tienen más de 20 reportes de casos publicados, los medicamentos de clase II tienen menos de 20 reportes publicados.¹⁰

El riesgo de pancreatitis aguda alcohólica se eleva con la cantidad ingerida de alcohol (especialmente cerveza), no con la frecuencia de su consumo. Sólo 15% de las personas con alcoholismo crónico padecerán pancreatitis aguda.¹⁴

Cuadro 1. Etiología de la pancreatitis aguda

Obstructiva: Lodo o litiasis biliar, tumor pancreático o ampular, coledococole, páncreas anular, páncreas <i>divisum</i> , pancreatitis crónica, disfunción del esfínter de Oddi, divertículo duodenal
Tóxica: Alcohol, alacranismo, insecticidas organofosforados
Medicamentos clase I: Asparaginasa, pentamidina, azatioprina, esteroides, citarabina, TMP/SMX, didanosina, furosemida, sulfasalazina, mesalazina, sulindaco, mercaptopurina, tetraciclina, opioides, ácido valproico, estrógenos
Medicamentos clase II: Paracetamol, hidroclorotiazida, carbamazepina, interferón, cisplatino, lamivudina, octreótida, enalapril, eritromicina, rifampicina.
Postquirúrgica: CPRE, cirugía abdominal o cardíaca.
Infección bacteriana: <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Salmonella</i>
Infección viral: Parotiditis, <i>Coxsackie</i> , hepatitis B, citomegalovirus, herpes virus, VIH
Infección parasitaria: <i>Ascaris</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Toxoplasma</i>
Metabólica: Hipercalcemia, hipertrigliceridemia
Autoinmune: Lupus, síndrome de Sjögren
Otros: Embarazo, isquemia, ejercicio vigoroso, ⁴⁶ trauma, genética.
Idiopática

CLÍNICO

El dolor⁴ suele ser agudo, en la mitad superior del abdomen, persistente (a diferencia del cólico biliar que dura 6-8 h), irradiado en banda hacia los flancos (50% de pacientes), y acompañado de náuseas y vómitos en 90% de los casos.^{10,15} En la pancreatitis aguda biliar el dolor puede ser intenso, epigástrico, súbito, lancinante y transfixivo. Si aparece ictericia debemos sospechar coledocolitiasis persistente o edema de la cabeza del páncreas.⁸ En miembros pélvicos raramente

se puede presentar poliartritis, paniculitis (necrosis grasa) o tromboflebitis.^{16,17} La pancreatitis indolora aparece tan sólo en 5 a 10% y es más común en pacientes bajo diálisis peritoneal o en postrasplantados de riñón.^{18,19}

Los signos de Grey-Turner y de Cullen aparecen en 1% de los casos, y no son diagnósticos de pancreatitis hemorrágica, pero sí implican un peor pronóstico.¹⁰

Los datos clínicos de alarma son la persistencia de sed, taquicardia, agitación, confusión, oliguria, taquipnea, hipotensión, y ausencia de mejoría clínica en las primeras 48 horas.

DIAGNÓSTICO

Se requieren dos de tres criterios para su diagnóstico: clínico, de laboratorio e imagenológico.

Amilasa

Su elevación mayor de tres veces el valor superior normal hace sospechar pancreatitis.¹⁰ La amilasa se eleva en las 6 a 12 horas posteriores al inicio, tiene una vida media de 10 horas, y persiste elevada por 3 a 5 días.²⁰ Es importante saber que la amilasa pancreática representa 35 a 50%, y la salival el resto, pues otras enfermedades pueden causar hiperamilasemia, tales como parotiditis, traumatismo, cirugía, radiación, acidosis, insuficiencia renal, embarazo ectópico roto, salpingitis, alcoholismo, cirrosis, colecistitis aguda, pseudoquistes, post-CPRE, ascitis pancreática, obstrucción o infarto intestinal, y la anorexia nerviosa.⁴

Lipasa

Es más específica, se eleva más temprano y dura más días que la amilasa. Su sensibilidad es de 85 a 100%, aunque su elevación no se asocia con la gravedad del cuadro.^{3,10,20}

Una relación lipasa-amilasa mayor de 2.0 sugiere pancreatitis aguda alcohólica (sensibilidad 91%, especificidad 76%).²⁰ La elevación de ALT mayor de 150 IU/L sugiere pancreatitis aguda biliar (sensibilidad 48%, especificidad 96%),²¹ así como la elevación de ALT mayor de tres veces el límite superior normal sugiere pancreatitis aguda biliar con un valor predictivo positivo de 95%.²² Aunque también se sabe que 15 a 20% de pacientes con pancreatitis aguda biliar tendrán ALT en valores normales.¹⁸

Se pueden medir otras enzimas (fosfolipasa A, tripsina, tripsinógeno,²³ co-lipasa, etc.), pero su uso aún no está validado para el diagnóstico de pancreatitis aguda.²⁴

Ultrasonido

Especialmente útil para descartar litiasis vesicular.³ El ultrasonido endoscópico tiene mayor sensibilidad que la resonancia magnética para detectar barro biliar o microlitiasis.²⁰ El páncreas hipoeoico y aumentado de tamaño, diagnóstico de pancreatitis, no se observa en 35% de los pacientes debido a la presencia de gas intestinal, suele observarse sólo en 25 a 50% de pacientes con pancreatitis aguda.³

Tomografía

Se debe realizar TAC con doble contraste a las 48 horas a todo paciente que no mejore con el manejo conservador inicial o si se sospecha alguna complicación (las complicaciones locales se observan mejor al cuarto día).^{4,20} Las áreas de necrosis miden más de 3 cm y se observan hipodensas (menos de 50 U Hounsfield) después del contraste intravenoso. La TAC tiene sensibilidad de 87 a 90% y especificidad de 90 a 92% (cuadro 2).²⁵

Resonancia magnética

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) simple o contrastada tiene una buena correlación con la TAC contrastada.²⁶ Sus ventajas son: ausencia de ne-

Cuadro 2. Índice de severidad por TAC = grado Balthazar + grado necrosis.

Si éste es ≥ 7 se considera una pancreatitis severa. (A) Grados basados en hallazgos en TAC-no contrastada (Balthazar).²⁵ (B) Porcentaje de necrosis basado en TAC-contrastada

Grado	Hallazgos	Puntos
A	Páncreas normal, tamaño normal, bien definido, contornos regulares, reforzamiento homogéneo.	0
B	Aumento de tamaño focal o difuso del páncreas, contornos irregulares, reforzamiento no homogéneo.	1
C	Inflamación pancreática con anomalías peripancreáticas intrínsecas.	2
D	Colección única de líquido intra o extrapancreático.	3
E	Dos o más colecciones de líquido o gas en páncreas o retroperitoneo.	4

% de necrosis	Puntuación
0	0
< 33	2
33-50	4
≥ 50	6

frotoxicidad y mejor diferenciación para saber si la colección líquida es hemorragia, absceso, necrosis o pseudoquistes.³

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Se carece de consenso en la preferencia de alguno.²⁰ El uso de uno u otro, junto con el juicio clínico, son esenciales para dar seguimiento y tratamiento al paciente.^{4,27}

Ranson (1974)

Sensibilidad 63%, especificidad 76%. Cuando se tienen ≥ 3 puntos es pancreatitis aguda severa.²⁰ La mortalidad varía según la puntuación del 0.9% (0-2 puntos), 16% (3-4 puntos), 40% (5-6 puntos) y 100% (7-8 puntos). En el cuadro 3 se anotan los criterios de Ranson, y entre paréntesis los Ranson modificados para pancreatitis no alcohólica.

Cuadro 3. Criterios de Ranson para pancreatitis aguda. Entre paréntesis se anotan criterios modificados para pancreatitis aguda no alcohólica

<i>Datos recolectados a su ingreso</i>	<i>Primeras 48 horas después de su ingreso</i>
Edad > 55 años (>70)	Disminución hematócrito > 10% (>10)
Leucocitos > 16,000/mm ³ (> 18,000)	Calcio < 8 mg/dL (< 8)
Glucemia > 200 mg/dL (>220)	Elevación BUN > 5 mg/dL (>2)
DHL > 350 IU/L o > doble (>400)	Déficit de base > 4 mEq/L (>5)
AST > 250 IU/L o >6x normal (>250)	Secuestro de líquidos > 6 litros (>4)
---	PaO ₂ < 60 mmHg (no cuenta para no-alc.)

Glasgow (Imrie, 1984 y 1997)

Sensibilidad 72%, especificidad 84%.²⁸ Los datos pueden recolectarse en el transcurso de las primeras 48 horas, y una puntuación ≥ 3 puntos predice pancreatitis aguda severa (cuadro 4).⁴

INNSZ (1988)

La existencia de más o menos tres alteraciones indica gravedad: taquicardia mayor de 100 lpm; hipotensión sistólica menor de 100 mmHg; leucocitosis mayor de 16,000/mm³; bandemia mayor de 10%; hiperglucemia mayor de 200 mg/dL; hipocalcemia menor de 8 mg/dL; ascitis, elevación de BUN mayor de 5 mg/dL en un lapso de 48 horas.²⁹

Cuadro 4. Criterios de Glasgow (Imrie) para pancreatitis aguda

Leucocitos > 15,000/mm ³
Glucosa > 180 mg/dL
Urea > 45 mg/dL
Calcio < 8 mg/dL
PaO ₂ < 60 mmHg
AST o ALT > 200 UI/L
DHL > 600 UI/L
Albúmina < 3.2 g/dL

Atlanta (1992)

Cualquier condición coexistente indica pancreatitis aguda severa.³⁰ insuficiencia orgánica múltiple, complicaciones sistémicas o locales, Ranson ≥ 3 o APACHE-II ≥ 8 (cuadro 5).

Cuadro 5. Criterios de Atlanta para pancreatitis aguda severa

Falla orgánica	Choque	TA sistólica < 90 mmHg
	Insuficiencia pulmonar	PaO ₂ \leq 60 mmHg
	Insuficiencia renal	Creatinina > 2.0 mg/dL
Complicaciones sistémicas	Coagulación intravascular diseminada (CID)	Plaquetas < 100,000/mm ³
	Trastorno metabólico	Fibrinógeno < 1 g/L
	Necrosis, absceso, pseudoquistes	Dímero-D > 80 mcg/dL
		Calcio \leq 7.5 mg/dL

APACHE (1985, validado para pancreatitis aguda en 1990)

Los datos pueden recolectarse en los primeros tres días de su ingreso, y repetirse cada 24 horas.³¹ Una puntuación ≥ 8 predice pancreatitis aguda severa.²⁰ Existen numerosas publicaciones donde se muestra cómo calcular el APACHE-II.

POP-SCORE (2007)

Harrison y su grupo³² presentaron la POP (Pancreatitis Outcome Prediction Score), una escala para estratificar a pacientes con riesgo de pancreatitis severa, que es un modelo nuevo y con mayor sensibilidad que el APACHE-II y el Glasgow. Además, tiene la ventaja que las variables se recolectan en las primeras 24 horas. No ha sido validado prospectivamente (cuadro 6).

Cuadro 6. Escala POP-SCORE para identificar pancreatitis aguda severa. La puntuación es de 0-40. A mayor puntuación correlaciona con mayor mortalidad³²

Puntuación	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Edad (años)	16-29	30-39	.	40-49	.	50-59	.	60-69	≥70	.
TAM (mmHg)	≥ 90	80-89	.	60-79	50-59	.	40-49	.	< 40	.
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 225	.	.	75-224	< 75
pH arterial	≥ 7.35	7.30-7.35	7.25-7.29	.	7.20-7.24	7.10-7.19	7.00-7.09	.	.	< 7.00
Urea (mg/dL)	< 14	14-22.3	.	22.4-30.7	30.8-47.5	.	≥ 47.6	.	.	.
Calcio(mg/dL)	8.0-9.19	7.2-7.99	6.4-7.19	.	6.4 o ≥10
			o 9.2-9.99							

Obesidad-APACHE-O

Sensibilidad 82%, especificidad 86%. Se ha observado que pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² pueden padecer pancreatitis aguda severa.¹ APACHE-II + obesidad = APACHE-O.³³

Hematócrito

El hematócrito deberá medirse a las 0, 12 y 24 horas desde el ingreso del paciente. Una cifra de hematócrito mayor de 44% es un factor de riesgo independiente para necrosis pancreática.¹

En una serie de 238 pacientes estadounidenses se validaron tres criterios como factores que predicen severidad en pancreatitis aguda, "panc 3 score": hematócrito $\geq 44\%$, IMC ≥ 30 kg/m², y derrame pleural demostrado en radiografía.¹

PCR

Sensibilidad 40%, especificidad 100%. Las concentraciones de proteína C reactiva mayores de 150 mg/dL, medidas a las 48 horas, predicen pancreatitis aguda severa.¹ Si bien concentraciones tan bajas como ≥ 19.5 mg/dL se han relacionado con pacientes con pancreatitis aguda necrotizante.³⁴

Procalcitonina

Sensibilidad 93%, especificidad 88%. La procalcitonina es capaz de identificar, con mayor sensibilidad que la PCR, a pacientes en riesgo de padecer necrosis infectada y muerte, si su valor es ≥ 3.5 ng/mL en dos días consecutivos.⁹

Existen múltiples sistemas de clasificación, no todos se han validado en población mexicana, y la mayoría es útil para predecir mortalidad o severidad de la pan-

creatitis aguda. También es muy utilizado el sistema SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), el cual incluye la valoración de 6 sistemas (pulmonar, hematológico, hepático, renal, cardiovascular y nervioso central), considerando diariamente los peores valores, con rangos de 0 (normal) a 4 (lo más anormal).^{34,35} El sistema Marshall valora tres sistemas orgánicos (pulmonar, cardiovascular y renal), dando puntuación desde 0 (normal) a 4 (anormal).^{34,36}

TRATAMIENTO**Medidas generales**

Se debe mantener al paciente hospitalizado en piso general si es pancreatitis aguda leve; en caso de ser pancreatitis aguda severa el paciente debe estar en un área donde sea posible registrar frecuentemente la diuresis, PVC, frecuencia cardiaca, tensión arterial, entre otros parámetros.⁴ La saturación de oxígeno deberá mantenerse mayor del 95%. Como profilaxis antitrombótica se prefiere la compresión neumática intermitente debido al riesgo teórico de transformación hemorrágica con la anticoagulación. Se recomienda hidratación con soluciones intravenosas cristaloides, a razón de 250-300 mL/h en las primeras 48 horas.²⁰

Algunas de las medidas que se han demostrado ineficaces, y que su uso rutinario no está recomendado son: descompresión nasogástrica, antagonistas del receptor H2 de histamina, anticolinérgicos, glucagón, plasma fresco congelado y lavado peritoneal.²⁴

En la figura 1 se detalla el algoritmo de tratamiento para pancreatitis aguda biliar y en la figura 2 se explica el tratamiento en general a corto y largo plazo de la pancreatitis aguda de cualquier causa.

Analgesia

Se pueden administrar analgésicos no esteroides tipo diclofenaco o ketoprofeno. Aunque se recomienda meperidina. El fentanilo se utiliza en pacientes que requieren grandes dosis de meperidina. No hay evidencia clínica de que la morfina cause o empeore una pancreatitis o colecistitis.¹⁸

Dieta

Aunque el ayuno para “reposo pancreático” se utiliza universalmente, continúa siendo teórico que éste acelere la recuperación en pancreatitis aguda, pues no existen estudios con asignación al azar que lo demuestren.³⁷ La nutrición enteral no estimula la función exocrina del páncreas si se administra por una sonda nasoyeyunal.³⁸ Incluso hay reportes que concluyen que la sonda naso-

gástrica es igual de inocua que la nasoyeyunal.³ Además, la nutrición enteral suele ser bien tolerada en pacientes con íleo.^{20,39} Deberán calcularse bien los requerimientos energéticos, pues el catabolismo muscular aumenta 80%, y si existe necrosis pancreática, el consumo de energía se incrementa 120% de la estimada por la ecuación de Harris-Benedict.³⁷

La nutrición parenteral se relaciona con más complicaciones metabólicas (hiperglucemia), infección de catéteres (2%) y costos hospitalarios más elevados (la nutrición parenteral cuesta cuatro veces más que la nutrición enteral).^{1,23}

Lo ideal es comenzar la administración de alimentos por vía oral durante las primeras 48-72 horas, cuando el paciente la tolere, tenga hambre y no haya dolor. La ele-

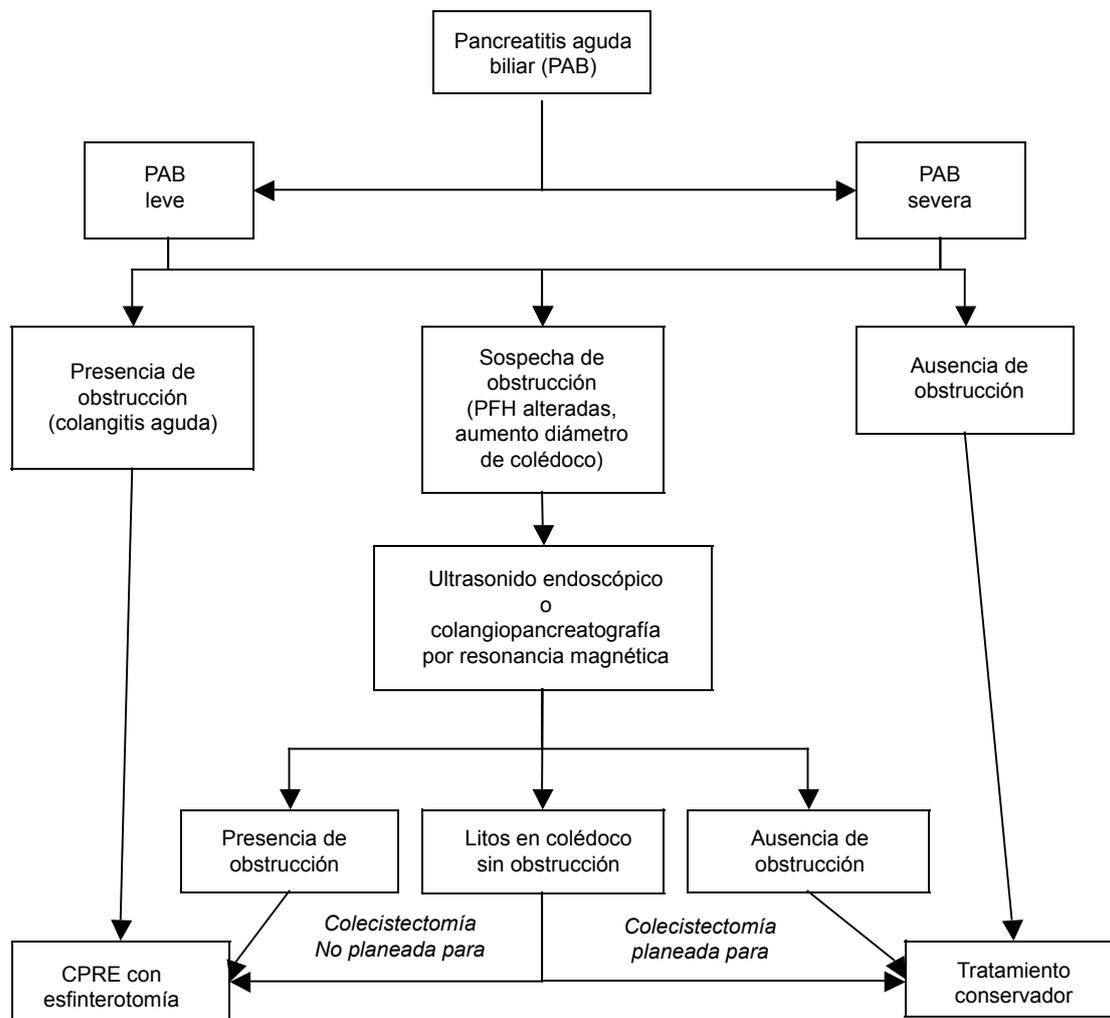


Figura 1. Algoritmo para tratamiento de pancreatitis aguda biliar. Modificado de Petrov M.⁴³

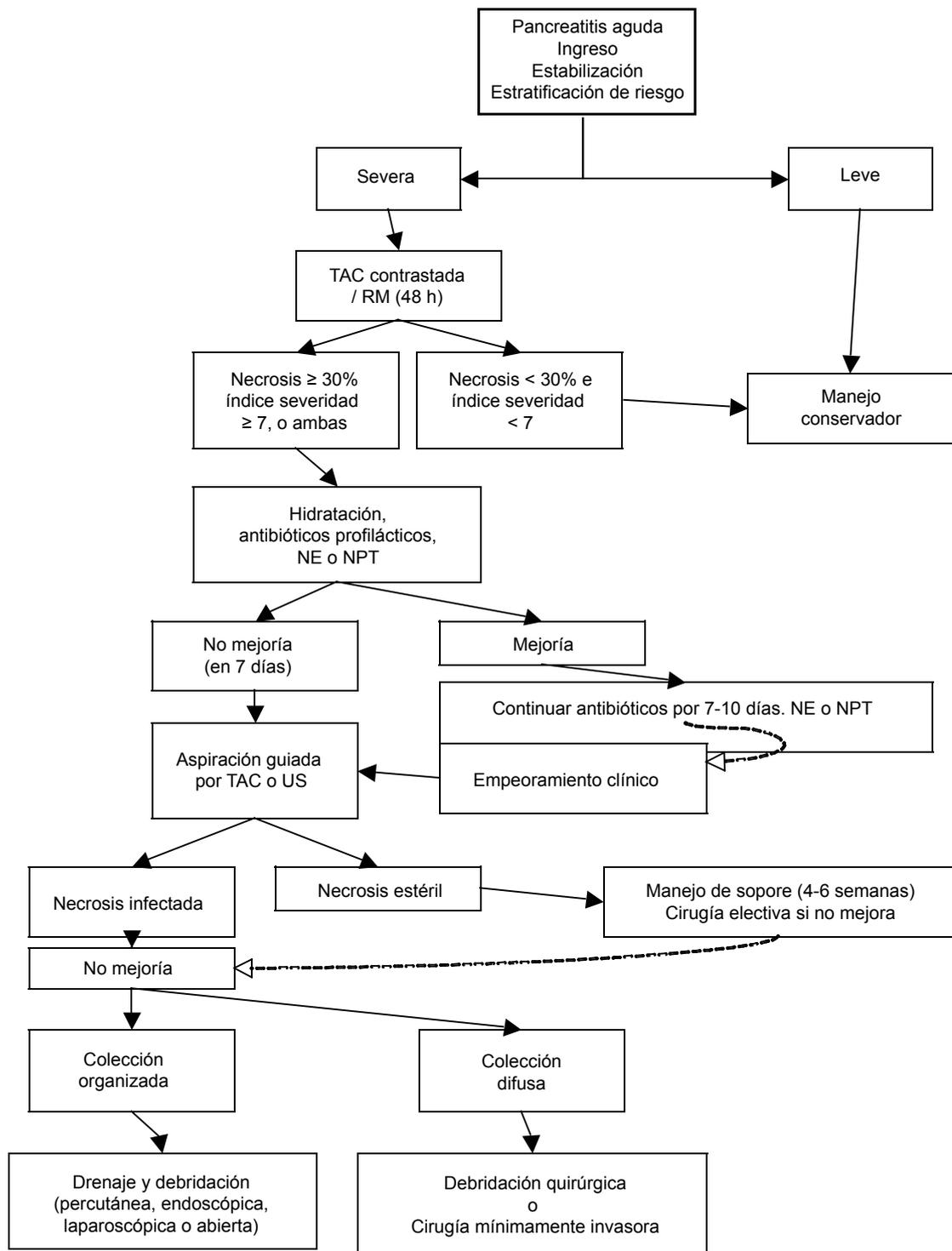


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento a corto y largo plazo de la pancreatitis aguda de cualquier etiología.

vación enzimática no es una contraindicación para iniciar la dieta. Ésta se inicia con 100-300 mL de líquidos claros cada cuatro horas, si tolera se progresa a dieta blanda por 3 a 4 días, y luego a sólidos. El contenido calórico se aumenta desde 160 hasta 640 kcal por comida.³⁹

Se sugiere el primer día iniciar con 250 kcal/d y menos de 5 g de grasa, progresando de tal forma que en el quinto día reciba 1,700 kcal/d y 35-40 g de grasa (otra recomendación es: calorías 24.1 kcal/kg, proteínas 1.43 g/kg).⁴⁰ Si se agregan *Lactobacillus plantarum* inactivados (10⁹/día) a la fibra de la nutrición enteral se reducen tasas de infección y la necesidad de cirugía.¹ Sin embargo, como muchos temas de pancreatitis aguda, existen reportes contradictorios que en pacientes con pancreatitis aguda severa, la profilaxis con probióticos no sólo es ineficaz para prevenir infecciones, sino que se asocia con aumento en la mortalidad.⁴¹

Medicamentos específicos

En el caso de pancreatitis aguda severa por hipertrigliceridemia, se han reportado casos anecdóticos donde los pacientes han mejorado con el recambio plasmático y la infusión intravenosa de heparina. Se ha observado que existe una activación descontrolada de proteasas pancreáticas y del factor activador plaquetario en la formación de necrosis pancreática,²⁴ por ello se han desarrollado varios medicamentos que intentan controlar este mecanismo. Hasta la fecha, los siguientes medicamentos no mejoran el pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda severa, por lo que su uso rutinario no está recomendado actualmente: mesilato de gabexato, lexipafant, octreótida y aprotinina.²⁴

Tratamiento con antibióticos

Este es uno de los puntos de mayor controversia actual respecto al tratamiento de la pancreatitis. Los antibióticos profilácticos disminuyen la mortalidad en pancreatitis aguda severa, pero no la tasa de necrosis infectada.³ En caso de prescribirse, no deberá ser por más 7 a 10 días para evitar una superinfección fúngica, especialmente por *Candida* spp, aunque esto también está bajo discusión; de acuerdo con esto, tampoco se recomienda el fluconazol profiláctico.⁴² En caso de necrosis pancreática demostrada se sugiere prescribir imipenem (0.5 g c/6 h) o meropenem (0.5 g c/8 h) durante 14 días.²⁰

Otros antibióticos con buena penetración a páncreas son: cefalosporinas de tercera generación, piperacilina, mezlocilina, fluoroquinolonas y metronidazol,⁴³ pero no:

aminoglucósidos, aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación. Aunque tengan buena penetración, la combinación ciprofloxacina más metronidazol no es efectiva como profilaxis antibiótica.²⁴

Necrosectomía

Temprana: 48 a 72 horas. Tardía: 12 días después del inicio.¹⁰

Está indicada cuando se demuestra infección de la necrosis pancreática.³ Se puede demostrar la infección por gas dentro de la colección pancreática, o por aspiración con aguja fina dirigida por ultrasonido o TAC.⁴⁴ La necrosectomía temprana se asocia con mortalidad del 27-65%, y del 15% después del cierre primario y lavados postoperatorios.¹ Actualmente se prefiere la cirugía tardía pues en la temprana la mortalidad es 3.4 veces mayor.¹⁸

La necrosectomía deberá ser cuidadosa, intentando preservar el resto de la glándula, con lavado posoperatorio pero no re-laparotomías programadas.⁴⁵

CPRE/papilotomía

CPRE urgente: primeras 24 horas. CPRE temprana: 24-72 horas.

La CPRE urgente está indicada en casos de pancreatitis aguda más colangitis, y en los pacientes en quienes está contraindicada la colecistectomía.³ La CPRE temprana no influye en el curso de la pancreatitis aguda biliar, pero se indica si se sospecha persistencia de litos en los conductos biliares. En caso de ausencia de coledocolitiasis no hay evidencia para recomendar la esfinterotomía endoscópica.⁴⁶ Uno puede sospechar obstrucción de la vía biliar, incluso antes del clásico de colangitis aguda, cuando existe elevación de bilirrubina mayor de 2.3 mg/dL, o si el colédoco mide más de 8 mm,⁴⁷ o con los criterios de Acosta⁴⁸ (dolor intenso persistente, aspirado gástrico libre de bilis, y concentraciones de bilirrubina persistentemente elevadas o en aumento).

Colecistectomía

Temprana: primeras seis semanas. Tardía: 8-12 semanas.

No se recomienda la prevención primaria de pancreatitis aguda biliar pues sólo 3-7% de la población general con litiasis la presentará.³ En cambio, para prevención secundaria todo paciente con pancreatitis aguda biliar debe realizarse colecistectomía, pues la pancreatitis aguda puede recurrir hasta en 25-30% de los casos dentro de las primeras 6-18 semanas.⁴⁹

El mejor tratamiento de la pancreatitis aguda biliar leve es la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria y debe considerarse la CPRE posoperatoria si la colangiografía revela litos en el conducto biliar común y la limpieza laparoscópica ha sido incompleta.²⁰

En caso de tener colecciones líquidas o pseudoquistes, se realizará colecistectomía tardía, para dar tiempo a que el pseudoquiste se resuelva o si persiste pueda operarse. Si la complicación es la necrosis infectada, entonces la cirugía se aplazará mínimo tres semanas para evitar contaminación. En los casos en que el ASA es IV o V, se sugiere una conducta expectante.⁴⁹

Complicaciones

La mortalidad tiene un patrón bifásico pues la mitad de las muertes tempranas ocurren en los primeros 14 días, mientras que las muertes tardías suceden en los primeros tres meses. La hipocalcemia es multifactorial y se atribuye a la saponificación del calcio con ácidos grasos libres, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, así como aumento de secreción de calcitonina.³⁷ Las complicaciones sistémicas pueden ser la insuficiencia orgánica múltiple y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹ Las más severas suelen ser las pulmonares (derrame pleural, síndrome de dificultad respiratoria), que tienen una incidencia de 15-55% en pancreatitis aguda severa.¹⁰ Se ha documentado la participación de la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) en la progresión del daño pulmonar que complica a la pancreatitis aguda,⁵⁰ actualmente es una fuerte línea de investigación.

Las complicaciones locales pueden ser: necrosis de células acinares, absceso y formación de pseudoquiste.³ Hasta 57% de pacientes hospitalizados tendrán colecciones líquidas. La infección de la necrosis pancreática es monomicrobiana en 75% de los casos, y suele ser por *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterococcus* spp. La infección fúngica ocurre en 9% de las necrosis pancreáticas.

Pancreatitis post-CPRE

Es normal que en 75% de los pacientes a quienes se realiza CPRE se eleven las concentraciones de amilasa. Pero cuando ésta se eleva ≥ 3 veces el valor 24 horas previas y existe dolor, se considera pancreatitis post-CPRE, la cual puede ser leve (si requiere hospitalización por 2-3 días), moderada (4-10 días), o severa (más de 10 días).¹⁰

Los factores de riesgo que predicen éste son: paciente joven, sexo femenino, páncreas *divisum*, disfunción del

esfínter de Oddi, inyección al conducto pancreático, canulación difícil, poca experiencia del operador, y pancreatitis post-CPRE previa.

No se ha demostrado que los siguientes fármacos prevengan esta complicación: somatostatina, octreótida, IL-10, trinitrato de glicerilo, botulotoxina, ni lidocaína tópica,¹ por lo cual su uso rutinario no está recomendado actualmente.

REFERENCIAS

1. Skipworth J, Pereira S. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:172-8.
2. Gutiérrez I, Domínguez A, Acevedo J. Mecanismos fisiopatogénicos de la pancreatitis aguda. *Cir Gen* 2003;25:95-102.
3. Working Party of the British Society of Gastroenterology. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54(Suppl. 3):iii1-iii9.
4. Whitcomb D. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-50.
5. Sanjay P, Yeeting S, Whigham C, et al. Management guidelines for gallstone pancreatitis. Are the targets achievable? *JOP* 2009;10:43-47.
6. Brown A, Young B, Morton J, et al. Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trends in the U.S. from 1997 to 2003. *JOP* 2008;9:408-14.
7. Sánchez-Lozada R, Camacho-Hernández MI, Vega-Chavaje RG y col. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México. *Gac Med Mex* 2005;141:123-7.
8. Ortega L, Herrera J, Obregón L y col. Morbilidad y mortalidad asociadas a un manejo protocolizado de la pancreatitis aguda. *Cir Gen* 2003;25:103-11.
9. Rau B, Kempainen E, Gumbs A, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745-54
10. Frossard JL, Steer M, Pastor C. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143-52.
11. Eddy J, Gideonsen M, Song J, et al. ancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:1075-81.
12. Chavez M. Historia del páncreas y de la evolución de los conceptos y la clasificación de la pancreatitis. *Rev Gastroenterol Peru* 2002;22:243-7.
13. Pandol S. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:538-43.
14. Hanck C, Whitcomb D. Alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:751-65.
15. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004;291(23):2865-8.
16. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:413-7.
17. Bennett RG, Petroszi JW. Nodular subcutaneous fat necrosis. A manifestation of silent pancreatitis. *Arch Dermatol* 1975;111(7):896-8.
18. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006;332:1072-6.

19. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Working party report: guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S1.
20. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:407-20.
21. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1863-6.
22. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:356-66.
23. Kylanpaa-Back M, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000;87(1):49-52.
24. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006;243:154-68.
25. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-13.
26. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004;126:715-23.
27. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
28. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302.
29. Uscanga-Domínguez LF, Herrera-Ascencio E, Enriquez JR y col. La identificación del enfermo con pancreatitis aguda grave. Un estudio prospectivo, comparativo entre los criterios de Ranson y los del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Gac Med Mex* 1998;134:283.
30. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, Ga. September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
31. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
32. Harrison D, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2007;35:1703-8.
33. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-9.
34. De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L, et al. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. *JOP* 2008;9:690-7.
35. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
36. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
37. Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. *JOP* 2008;9:375-90.
38. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):432-9.
39. McClave S. Nutrition support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:65-74.
40. Beglinger M, Gullo L, Laugier R, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:173-83.
41. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
42. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93(6):674-84.
43. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
44. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-73.
45. Hines O, Reber H. Pancreatic surgery. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:568-72.
46. Petrov M, Santvoort H, Besselink M, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2008;247:250-7.
47. Van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, et al. Early ERCP is only beneficial in predicted severe acute biliary pancreatitis in presence of cholestasis: a prospective multicenter study. *Pancreatology* 2008;8:337-8.
48. Acosta JM, Ronzano GD, Pellegrini CA. Ampullary obstruction monitoring in acute gallstone pancreatitis: a safe, accurate, and reliable method to detect pancreatic ductal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2000;95:122-7.
49. Nealon W, Bawduniak J, Walser E. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741-751.
50. Zhang X, Dijiong W, Jiang X. ICAM-1 and acute pancreatitis complicated by acute lung injury. *JOP* 2009;10:8-14.



***Helicobacter pylori*: agresor común de la mucosa gástrica**

Alfredo Rodríguez Magallán,* Juan de Dios Venegas Sandoval**

RESUMEN

Helicobacter pylori es un germen que afecta la mucosa gástrica y lo tiene 50% de la población mundial. En México se ha detectado en 64% de los habitantes. Es el causante principal de la gastritis crónica y se relaciona directamente con la producción de úlcera ácido-péptica y de linfoma (maltoma). También se ha involucrado en la génesis del cáncer gástrico. El diagnóstico se establece por diversos procedimientos invasivos o no invasivos con elevada sensibilidad y especificidad. El tratamiento es con dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones; con esto se erradica el microorganismo hasta en 95% de los casos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico, pruebas diagnósticas, esquemas terapéuticos.

ABSTRACT

Helicobacter pylori, is a germ which affects the gastric mucosa, it colonizes 50% of the world's population; in Mexico *Helicobacter pylori* infects 64% of individuals. *Helicobacter pylori* is a main cause of chronic gastritis and it is strongly associated with the development of peptic ulcer and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Helicobacter pylori* is also involved in the genesis of gastric cancer. The diagnostic methods for *Helicobacter pylori* can be invasive and not invasive, with high sensitivity and specificity. The treatment includes two antibiotics and a proton pump inhibitor, with eradication rates of 95%.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer, diagnostic test, therapeutics regimens.

En 1983 Barry Marshall y Robin Warren, premios Nobel de Medicina en el año 2007, dieron a conocer la existencia de un microorganismo del género *Campylobacter* implicado en la etiología de la úlcera ácido péptica.

Actualmente está bien establecida la relación de *Helicobacter pylori* con la úlcera, que coexiste en 90% de los casos de úlcera duodenal y en 70% de la gástrica, así como su implicación en la recurrencia y la hemorragia de la úlcera. También se ha demostrado claramente su relación con la gastritis crónica, de la cual es el causante principal, del linfoma tipo B de la zona marginal (llamado maltoma) y el cáncer gástrico.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por este bacilo gramnegativo, espirilado, flagelado, se adquiere durante la infancia; la vía habitual de transmisión es la oral-oral y la fecal-oral.

No existe evidencia de que los alimentos, en especial las hortalizas y vegetales, sean medios de contagio, como sucede con otras parasitosis. En cambio, sí se ha establecido que la contaminación puede ser a través del agua.¹

Se ha calculado que la mitad de la población mundial se encuentra infectada por *Helicobacter pylori*, de tal manera que es una de las infecciones de mayor prevalencia. Esta virulencia es variable, dependiendo de la región geográfica.

* Jefe de Gastroenterología

** Médico adscrito de Gastroenterología
Hospital Juárez de México, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alfredo Rodríguez Magallán. Hospital Juárez de México, servicio de Gastroenterología. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, colonia Magdalena de las Salinas. México 07760, DF. Correo electrónico: alromagallan@yahoo.com.mx
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez MA, Venegas SJD. *Helicobacter pylori*: agresor común de la mucosa gástrica. Med Int Mex 2009;25(4):295-9.

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

fica. Así, en los países industrializados es de 30 a 50% y en los países en desarrollo de 50 a 90% en la población adulta, con una prevalencia en niños hasta de 20%.²

De acuerdo con una encuesta realizada en México con serología como método de detección, se encontró que 64% de la población mexicana está infectada. Estas cifras varían según la edad y las condiciones sanitarias de la población afectada.

Factores de riesgo

Se consideran eventualidades de elevado riesgo para la infección: bajo nivel socioeconómico y educativo, condiciones sanitarias insuficientes, hacinamiento, mal manejo del agua ingerible, habitación sin provisión de agua potable, así como la edad, porque se ha establecido que a mayor edad, mayor probabilidad de infección.

De qué forma *Helicobacter pylori* afecta la mucosa del estómago

Los agresores propios del organismo son: producción de ureasa, citocinas, adhesinas y algunas proteínas, como VacA y CagA.

La ureasa es una enzima producida por *Helicobacter pylori* que le permite, por una parte, catalizar la reacción de la urea procedente del plasma, transformándola en carbonato y amonio; esta última sustancia ocasiona toxicidad sobre las células epiteliales. La producción de ureasa le permite a la bacteria mantenerse en un medio propicio para su existencia, lo que favorece su supervivencia.

El antígeno VacA está relacionado con la actividad citotóxica y, consecuentemente, con el daño agudo de la mucosa, con mayor grado de respuesta inflamatoria y destrucción epitelial. Este antígeno daña la membrana mitocondrial liberando citocromo C e induciendo apoptosis. CagA induce, *in vitro*, la producción de IL-8 por las células del epitelio, lo que contribuye a la infiltración de polimorfonucleares en la mucosa.³

Diversos estudios han demostrado que la expresión de las cepas VacA se relaciona más con enfermedad ulcerosa, mientras que la de CagA se vincula más con cáncer gástrico. Estudios realizados en nuestro país han demostrado una asociación entre cáncer gástrico y *Helicobacter pylori* CagA positivo.⁴

De 80 a 100% de los pacientes con úlcera duodenal producen anticuerpos contra CagA, comparado con 63% de los pacientes con gastritis crónica.

A pesar de lo anterior, el papel de estas proteínas en la patogenia de la enfermedad ulcerosa no está aún claro.

De acuerdo con lo señalado se debe considerar que *Helicobacter pylori* no es una bacteria invasora, sino que sobrevive entre el moco superficial de la mucosa y ocasiona daño a través de la producción de diversas sustancias tóxicas.

Historia natural

Al ser *Helicobacter pylori* un germen patógeno, hace que la totalidad de los infectados padezca gastritis crónica, que puede permanecer como tal o mostrar cambios evolutivos a través del tiempo y llevar a complicaciones secundarias en un buen número de los casos.

La gastritis crónica activa evolucionará en la mitad de los casos a gastritis crónica atrófica con o sin metaplasia intestinal. El 10% de los portadores del germen tendrá, a su vez, una enfermedad ulcerosa ácido péptica. La úlcera duodenal prevalecerá en los pacientes con gastritis de predominio antral; por el contrario, la úlcera gástrica será más frecuente en pacientes con gastritis atrófica. Un pequeño porcentaje de estos últimos llegará a padecer adenocarcinoma gástrico (1%) y un grupo también muy reducido evolucionará a maltoma.

***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

En 1994 la OMS, basada en estudios de casos y controles y en evidencias epidemiológicas, consideró a *Helicobacter pylori* un agente carcinógeno clase I. Esta asociación entre *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma se ha confirmado en animales de experimentación.⁵

Está demostrado que *Helicobacter pylori* coexiste, incluso, en 90% de los pacientes con cáncer gástrico. También se ha demostrado que los pacientes que reciben tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* tienen menor incidencia de cáncer gástrico, comparados con los que tienen la infección persistente.⁶ Sin embargo, es bien sabido que para padecer adenocarcinoma se requieren otros factores agregados relacionados con ciertas condiciones genéticas y ambientales propicias para tener la enfermedad maligna.

A pesar de lo anterior no existe una recomendación aceptada acerca de la erradicación de la bacteria para evitar la aparición del cáncer. Lo que sí se ha demostrado con el tratamiento de erradicación es la reducción de la proliferación celular y regresión de la atrofia de la mucosa, lo que podría contribuir a la disminución del cáncer.⁷

En la actualidad se sigue investigando la relación de la infección por *Helicobacter pylori* en las diferentes etapas de la carcinogénesis gástrica, así como si la erradicación del microorganismo puede prevenir el cáncer.

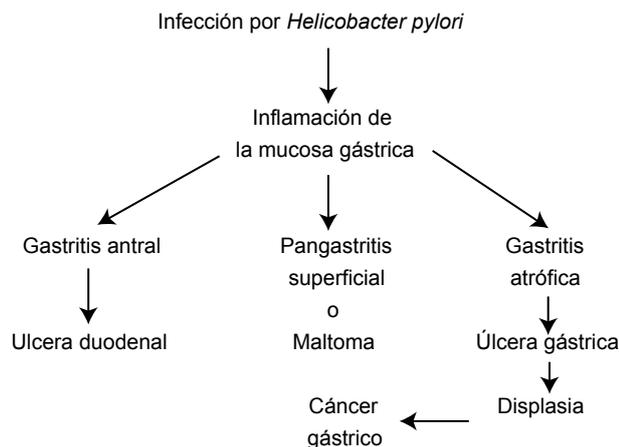


Figura 1. Historia natural.

DIAGNÓSTICO

De 75 a 85% de los sujetos con *Helicobacter pylori* son asintomáticos. La búsqueda del microorganismo está indicada cuando el padecimiento principal, como la úlcera péptica, requiere tratamiento, aún en ausencia de síntomas. No debe investigarse en pacientes con dispepsia funcional y en enfermedad por reflujo.

¿Qué pruebas se utilizan para establecer el diagnóstico y cuál es su utilidad?

Las pruebas diagnósticas se dividen en dos grupos: invasivas y no invasivas.

Pruebas no invasivas: inmunológicas, como la identificación de anticuerpos IgG e IgA en suero y antígenos en heces fecales. Esta última tiene una sensibilidad y especificidad del 90%, aunque en la actualidad no está debidamente validada.

Las pruebas serológicas, en especial la identificación de anticuerpos, no son de utilidad para identificar infección activa ni para evaluar la poserradicación del germen. La sensibilidad disminuye considerablemente en pacientes pediátricos quizá por la inmadurez en la respuesta inmunitaria hacia *Helicobacter pylori*.

Otro grupo de procedimientos diagnósticos no invasivos lo conforman las pruebas de aliento, en las que

se utiliza urea marcada con carbón 13 y carbón 14 y su detección en aire expirado. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas, que derivan de la actividad de la ureasa en el estómago, son elevadas y están indicadas en el diagnóstico inicial y para el seguimiento del tratamiento de erradicación, donde tienen su mayor utilidad. No deben realizarse antes de que hayan transcurrido cuatro semanas después de finalizar el tratamiento de erradicación. Es una prueba confiable en niños mayores de seis años.

Pruebas invasivas. Si el paciente requiere panendoscopia por síntomas, la prueba que más se utiliza es la detección de ureasa y la toma de biopsia de la mucosa. Si, por el contrario, no se requiere endoscopia, puede utilizarse la prueba de aliento, aunque como se mencionó su mayor utilidad es para valorar la erradicación de la bacteria después de su tratamiento.⁸

Las lesiones gástricas producidas por *Helicobacter pylori* observadas durante la endoscopia varían desde un aspecto normal, hasta cambios inflamatorios. La prevalencia de *Helicobacter pylori* es alta cuando se observa un aspecto nodular de la mucosa habitualmente en el antro. La panendoscopia no debe realizarse únicamente para detectar el germen, sino ante la sospecha de alguna enfermedad orgánica del tubo digestivo proximal.

En relación con la prueba de ureasa, una de las ventajas es que proporciona los resultados en forma rápida; sin embargo, debe considerarse la posibilidad de resultados falsos negativos en pacientes con algunas complicaciones de la úlcera, como hemorragia, lo cual también puede suceder cuando se están tomando antisecretorios. Para evitar esto deben suspenderse dichos fármacos dos semanas antes de realizar el estudio.

El patrón de referencia para el diagnóstico sigue siendo la evaluación histológica y el cultivo de la muestra; aunque en la práctica no son muy recomendables por ser invasivas, costosas y técnicamente más complejas que las pruebas inmunológicas.

Otra prueba diagnóstica es la PCR, que permite determinar la sensibilidad a los antibióticos.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es la erradicación completa de la bacteria. Los diversos esquemas terapéuticos deben tener índices de curación de por lo menos 80%, como corresponde a la erradicación de cualquier microorganismo,

sin efectos secundarios de trascendencia y con la mínima posibilidad de resistencia bacteriana.

Esto no se logra exclusivamente con antibióticos, por lo que hay que agregar un inhibidor de la bomba de protones, el cual influye en la eficacia de algunos antimicrobianos.

Casi siempre las combinaciones son de un agente antisecreto, preferentemente un inhibidor de bomba de protones con dos antimicrobianos durante 14 días. La combinación de dos o más antibióticos aumenta el índice de curación y reduce el riesgo de resistencia. De estos últimos medicamentos, los que más se prescriben son: claritromicina, amoxicilina, metronidazol y tetraciclinas.⁹

No debe utilizarse monoterapia, por ser ineficaz para la erradicación.

De acuerdo con los diversos consensos realizados en el extranjero y en México, las indicaciones actuales para el tratamiento de erradicación son:

1. Úlcera gastroduodenal.
2. Linfoma gástrico (maltoma), en donde la regresión del tumor es hasta del 75%.
3. Pacientes con resección gástrica por cáncer, que tienen *Helicobacter pylori* en el remanente gástrico.
4. Antecedentes familiares directos de cáncer gástrico.
5. Otras indicaciones serían: inflamación gástrica aguda y crónica, gastritis y atrófica con metaplasia intestinal, tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroides.

El tratamiento de primera línea es: claritromicina 500 mg c/12 h, amoxicilina 1 g c/12 h, y un inhibidor de la bomba de protones, que puede ser omeprazol, lansoprazol o pantoprazol 40 a 80 mg c/24 h durante 14 días.¹⁰

El esquema terapéutico de segunda línea es: metronidazol 250 mg c/6 h, tetraciclinas 500 mg c/6 h, subcitrate de bismuto coloidal 500 mg c/8 h más un inhibidor de la bomba de protones durante 10 a 14 días.

Como tratamiento de segunda línea recientemente también se está indicando el siguiente esquema: levofloxacina 500 mg cada 12 h, amoxicilina 1 g cada 12 h, más un inhibidor de la bomba de protones.

El éxito obtenido con los anteriores esquemas terapéuticos es hasta de 95%.

La terapéutica para erradicar *Helicobacter pylori* en la enfermedad por reflujo es discutible, por eso la mayoría

de los autores no la recomienda, como tampoco se recomienda en pacientes con dispepsia funcional o durante el embarazo y la lactancia.¹¹

¿Qué hacer si fallan las alternativas terapéuticas mencionadas?

- a) Realizar cultivo con antibiograma de muestras de contenido gástrico.
- b) Considerar una tercera opción o tratamiento de rescate, donde se utiliza furazolidona 200 mg tres veces al día o azitromicina 500 mg cada 12 h; tinidazol 1 g cada 12 h; tetraciclinas 500 mg cada 6 h; sales de bismuto coloidal 500 mg cada 8 h, más un inhibidor de la bomba de protones.¹²

Por lo que se refiere a la vacuna, aún no se cuenta con una que sea eficaz y segura en contra de la infección, ni una vía óptima de administración. Actualmente los estudios sobre la vacuna se encuentran en investigación, con resultados muy prometedores.

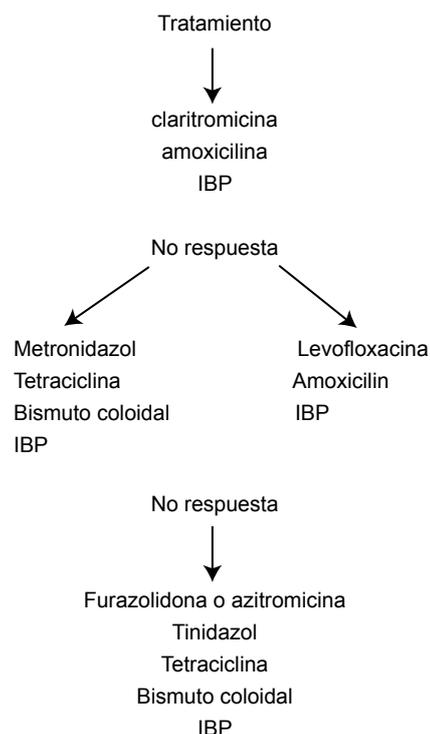


Figura 1. Tratamiento.

REFERENCIAS

1. O'Connors H, Sebastian S. *Helicobacter pylori* infection in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 (Suppl. 3):38-44.
2. Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-97.
3. Suer BS, Michetti PO. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:173.
4. Garza GE, Bosques PJ, Pérez PJ, et al. Association of gastric cancer HLA-DQA1 and infection with *Helicobacter pylori* Cag A and Vac A + in a Mexican population. *J Gastroenterol* 2004;39:1462-64.
5. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-6.
6. Herrera GR, Yamamoto FJ, Oñante OL. Role of the HLA-DQ loans in the development of chronic gastritis and gastric carcinoma in Mexican patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:7762-67.
7. Pineda CB, Zarate GA, Heller RS, Moreno TL. *Helicobacter pylori*. *Ecos Internacionales* 2007. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:35-44.
8. Abdo FJ y col. Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori* 2007. *Asoc Mex de Gastroenterología*.
9. Chey W, Wong B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Guidelines on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2007;102:1808-25.
10. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Reviews in basic and clinical gastroenterology eradication therapy for Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
11. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:296.
12. Corti RE, Doweck J, Schenone L, Améndola R, Giordano A. *Terapéutica de la infección por Helicobacter pylori en el 2008*. *Rev de Gastroenterol Mex* 2008;73:93-105.



Enfermedad de Alzheimer: una panorámica desde su primera descripción hacia una perspectiva molecular

Silvia García,* Ramón M Coral Vázquez,** Erika Meza Dávalos,*** Juan Lucino Castillo,**** Bertin Martínez Silva,**** Asiselo de Jesús Villagómez Ortiz¹

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad de Alzheimer la describió, a principios del siglo XX, Alois Alzheimer. Representa la primera causa de demencia en el mundo. Se desconoce su etiología pero en su génesis participan factores genéticos ampliamente estudiados y ambientales menos definidos.

Objetivo: investigar en la bibliografía los aspectos históricos y moleculares de vanguardia de la enfermedad de Alzheimer.

Método: búsqueda en libros de historia de la medicina europea mediante el buscador Google. Para la revisión de biología molecular se examinaron los servidores de Medline y Ovid con palabras clave: "biología molecular", "enfermedad de Alzheimer", "fisiopatología enfermedad de Alzheimer", "patología enfermedad de Alzheimer", "genética enfermedad de Alzheimer" de los años 1989 a 2009. La búsqueda se restringió a: revisiones, investigaciones sólidas e investigaciones de líderes en cada uno de los temas mencionados.

Resultados: entre más de 10,700 artículos se seleccionaron 49 que cumplieron con los criterios señalados.

Conclusiones: El depósito del A-beta amiloide es la piedra angular en la patogénesis de la enfermedad a la que le sigue una cascada de cambios intra y extraneuronales que culminan con la muerte celular.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, historia de la enfermedad de Alzheimer, biología molecular, genética, patología.

ABSTRACT

Background: Alzheimer disease was described at beginning XX century by Alois Alzheimer, it represent the first cause of dementia at word. Its etiology is unknown, its genesis has genetics factors better knowing and environment factors not all unknowing.

Objective: This review had purpose to made a bibliographic investigation about historic and vanguard molecular aspect of Alzheimer's disease.

Methods: To Alzheimer's disease historic aspect review, we were made a search into Europe medicine history's books and Goggle searcher for internet. To molecular biology review we got in Medline and Ovid using key words: "molecular biology Alzheimer's disease", "fisiopathology Alzheimer's disease", "pathology Alzheimer's disease", "genetics Alzheimer's disease" from 1989 to 2009. We chose articles review, solid investigations and ladders' topics investigators.

Results: from more 10,770 articles found, we choose forty nine whose had got criteria.

Conclusions: The angular stone pathogenesis in this disease is A-beta amyloid protein deposit following a cascade intra and extra neuronal events at top death cellular.

Key words: Alzheimer's disease, Alzheimer's disease History, molecular biology, genetic and pathology Alzheimer's disease.

* Neuróloga, coordinadora de investigación.

** Jefe de la División de Biología Molecular.

*** Maestra en neuropsicología adscrita a la Coordinación de Investigación.

**** Servicio de Neurocirugía.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

¹ Jefe la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital Regional 1 de Octubre, ISSSTE.

Recibido: abril, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: García S, Coral VRM, Meza DE, Lucino CJ y col. Enfermedad de Alzheimer: una panorámica desde su primera descripción hacia una perspectiva molecular. Med Int Mex 2009;25(4):300-12.

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

Correspondencia: Dra. Silvia García. Coordinación de Investigación. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 140, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF.

El 13 de noviembre de 1906 en el 37. *Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte*, celebrado en Tübingen, Alois Alzheimer (figura 1) presentó su comunicación acerca de una *Seria enfermedad peculiar del córtex cerebral (Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde)*, se trataba del caso de Auguste Deter quien había nacido el 16 mayo de 1850, era casada y tenía una hija sana hasta que, en los últimos meses del siglo XIX, inició con problemas para dormir. Sin razón alguna aseveraba con vehemencia que su marido “se iba de paseo con una vecina”, poco después tuvo dificultad para recordar cosas. Dos meses más tarde cometió errores al cocinar, que cada vez eran mayores. Paseaba de manera constante e inmotivada por su casa. Se despreocupó poco a poco de todo, arrastraba las sábanas y gritaba por horas a media noche, aseguraba que un hombre, que iba a su casa, tenía la intención de “hacerle algo”. Pensaba que las conversaciones que tenían lugar en su entorno hacían siempre referencia a ella.



Figura 1. Alois Alzheimer.

Auguste D (figura 2) fue evaluada por Alois Alzheimer en 1901, quien le realizó varias preguntas, mismas que repitió tiempo después durante la entrevista, y la enferma no fue capaz de recordarlas, respondía a su nombre pero no recordaba su apellido ni el nombre de su marido. Se le pidió que escribiera su nombre, ella lo intentó y al no poder realizarlo repetía constantemente: “Ich hab mich verloren” (me he perdido); a menudo tenía momentos de ansiedad y miedo de estar muriéndose. Tocaba sin ton ni son las campanillas de entrada de las puertas de sus vecinos. No sabía encontrar sus objetos personales en los lugares en que ella los había guardado. Se comportaba hostil, gritaba frecuentemente y arremetía contra quien quería examinarla, tocaba la cara de los otros enfermos y los golpeaba (figuras 3 y 4). Era difícil dilucidar lo que quería y fue necesario aislarla. Se agregó un trastorno del lenguaje caracterizado por fallas en la comprensión, pobreza de palabras y asintaxis. Al paso del tiempo se tornó completamente “demente”, dejó de hablar (mutismo), y era totalmente dependiente.



Figura 2. Auguste D.

DEFINICIÓN

El término demencia debe concebirse como un síndrome eminentemente clínico, de evolución crónica, caracterizado por el deterioro de las funciones cognoscitivas, sobre todo la memoria, donde la conciencia se mantiene preservada en el curso del padecimiento; es un proceso casi siempre progresivo y sólo en condiciones excepcionales reversible.²⁻⁴

Este padecimiento, indistintamente de su etiología, afecta la calidad de vida del enfermo y de quienes lo rodean, fundamentalmente de los más cercanos, que comúnmente son los familiares, por ello la relevancia de su estudio, diagnóstico y tratamiento oportunos, en caso que este último sea posible.

Esta definición describe con exactitud la demencia tipo Alzheimer o enfermedad de Alzheimer; sin embargo, para fines académicos será necesario hacer algunas reflexiones que consideramos pertinentes:

Definirlo como un síndrome eminentemente clínico tiene el objetivo de recalcar que ningún estudio de laboratorio o gabinete hacen el diagnóstico de este padecimiento, por lo que la historia clínica (con algunas particularidades) es la piedra angular para el diagnóstico; dicho de otra forma, por ahora no existe un marcador biológico sérico.

El deterioro de las funciones cognoscitivas transcurre con preservación de la conciencia y tiene una evolución crónica. Estos elementos son de gran ayuda, ya que desde el principio eliminan un importante número de procesos sistémicos y neurológicos.

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS SOBRESALIENTES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resulta de mayor interés hacer una reseña de la fisiopatología congruente con el recorrido histórico en el discernimiento de la enfermedad. Así, primero se detectaron los cambios morfológicos, seguidos de los cambios funcionales y finalmente los aspectos relacionados con el programa genético y molecular y la participación del ambiente, esto último aún con muchas incógnitas por averiguar.

En general, podemos decir que, las modificaciones fisiopatológicas y anatómicas de la enfermedad se dividen en:

- a) *Estructurales*: marañas neurofibrilares, placas neuríticas, depósito de material amiloide tóxico y mengua neuronal.
- b) *Transformaciones funcionales*: disminución en la producción o funcionamiento de sustancias neurotransmisoras.
- c) *Modificaciones genéticas y moleculares*: los cambios estructurales y funcionales son el resultado de una cadena de permutas del programa genético neuronal y cambios ambientales que modifican la estructura y la neurotransmisión del cerebro.^{5,6}

CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los cambios morfológicos en el enfermedad de Alzheimer, aunque no patognomónicos, sí son muy representativos del padecimiento, baste decir que en la descripción inicial que Alois Alzheimer hizo de la enfermedad, los elementos medulares de su informe fueron los cambios histopatológicos asociados con las manifestaciones clínicas de deterioro intelectual.

Los cambios histológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer son:

- Placas neuríticas (depósito de amiloide)
- Marañas neurofibrilares
- Menoscabo de sinapsis y neuronas
- Degeneración granulovacuolar
- Angiopatía amiloide y
- Atrofia

Es pertinente asentar que estas anomalías son elementos histológicos vinculados con el envejecimiento cerebral, pero el paciente con enfermedad de Alzheimer los posee en mayor proporción de la esperada para la edad. Para el estudio de la enfermedad de Alzheimer, las placas neuríticas y las marañas neurofibrilares son los elementos de mayor repercusión en el desarrollo de la enfermedad⁵ (cuadro 1).

Placas neuríticas

Son depósitos extraneuronales de A β amiloide-42 localizados en las terminales axónicas; se han identificado tres diferentes tipos que, muy probablemente, representen diferentes estadios de un mismo proceso:

Placas difusas que no tienen en el centro amiloide, pero que contienen a su alrededor una proteína estable

Cuadro 1. Cambios neuropatológicos en enfermedad de Alzheimer

Cambios histológicos	Placas neuríticas Marañas neurofibrilares Depósitos amiloides Inflamación Trenzas de neurópilo Degeneración granulovacuolar Angiopatía amiloide
Pérdida neuronal	Sitios: Grandes neuronas corticales Amígdala Hipocampo Corteza entorrinal
Pérdida sináptica	

Proteína precursora de amiloide (PPA) y el A β amiloide-42.

(A β)-inmuno-reactiva, posiblemente representa una placa joven.

La *placa neurítica clásica* es una estructura esférica de 50 a 200 μm de diámetro, la cual contiene una proteína A-inmuno-reactiva rodeada por neuritas distróficas. Frecuentemente tienen filamentos pareados de manera helicoidal, procesos aliales normales y organelos anormales. La placa habitualmente se encuentra rodeada por astrocitos reactivos y células de la microglía. Además de la proteína amiloide, las placas poseen proteína τ , alfa 1 antitripsina, apolipoproteína E (ApoE) y glucosaminoglucanos; y placas terminales (burnt out), éstas sólo contienen un centro amiloide denso y aislado.⁷

La proteína precursora de amiloide es una proteína neuronal transmembrana, que durante su catabolismo se reduce a péptidos con menor número de aminoácidos; este proceso se realiza por acción de tres enzimas llamadas secretasas α , β y γ (figura 6). La actividad de las tres secretasas da como resultado sustancias proteicas cortas, fácilmente removibles y no tóxicas. Cuando sólo actúan las secretasas β y γ originan un producto proteínico de 42 aminoácidos denominado A β amiloide-42, que es muy reactivo y tóxico. El depósito de A β amiloide-42, coloquialmente conocido como β amiloide parece ser el elemento central en la cascada de eventos que culminan con la muerte neuronal y es el principal constituyente de las placas neuríticas.⁸

La proteína A β posee un papel central en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, sorprendentemente participa en varias funciones celulares normales.⁹⁻¹²

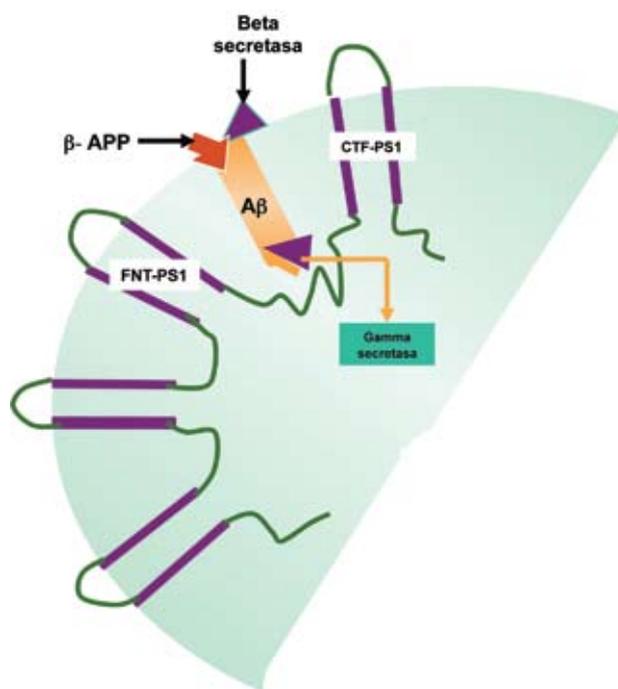


Figura 6. Proteína precursora de amiloide.

Ejerce una función autocrina y estimula la proliferación celular.

Promueve la adhesión celular¹³ y protege a las neuronas contra el daño oxidativo.

El péptido sA β puede interferir en procesos de señalización, vía proteínas G, e incrementar la actividad de la MAP cinasa.

En concentraciones fisiológicas puede actuar como factor neurotrófico y neuroprotector.

Se ha planteado que es un regulador fisiológico de la función de canales iónicos (K^+ , Ca^{2+}) en neuronas y que lo secretan algunas de estas células en respuesta a la actividad neuronal para regular negativamente la transmisión sináptica excitatoria.

Se ha propuesto que los depósitos de A β puedan atrapar iones metálicos potencialmente peligrosos. Las concentraciones nanomolares del péptido pueden bloquear la apoptosis neuronal provocada por la ausencia de factores tróficos.

Se han aislado oligómeros solubles del A β de cerebros normales y con enfermedad de Alzheimer; el péptido 1-42, que es menos soluble que las otras isoformas y desarrolla neurofibrillas con rapidez, predomina sobre las otras formas del A β .¹⁴

Así, pues, se ha demostrado que es necesaria la transición del péptido de una forma soluble monomérica a una insoluble o fibrilar para que sean neurotóxicos. Walsh y col. reportaron que los monómeros y dímeros del A β no son tóxicos, mientras que oligómeros agregados de bajo peso molecular, llamados protofibrillas, sí lo son^{15,16} (figuras 7 y 8).

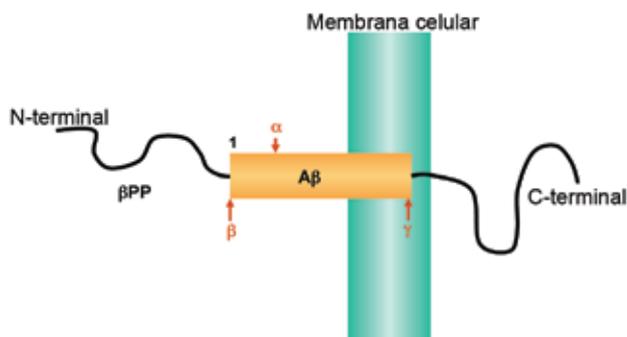


Figura 7. Sitios de acción de las secretasas.

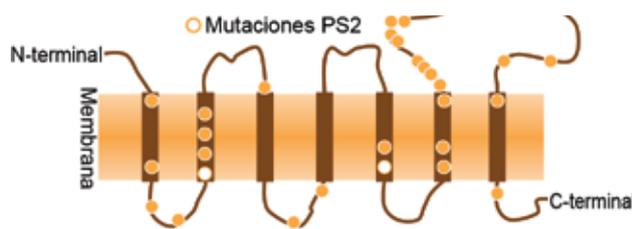


Figura 8. Otras proteínas afectadas con la enfermedad de Alzheimer.

Un hallazgo trascendental fue el encontrado por Tanner y sus colaboradores.¹⁷ Estos investigadores evaluaron las concentraciones plasmáticas de A-beta amiloide en familiares de primera línea de pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Ellos encontraron las concentraciones significativamente más elevadas que sus controles pareados. Este hallazgo tiene dos connotaciones importantes: la primera, el perfil genético y su transmisibilidad en este grupo de enfermos y, la segunda, la posibilidad de poseer un marcador bioquímico de fácil obtención. Este hallazgo deberá consolidarse con más estudios y averiguarlo en los pacientes con enfermedad esporádica de inicio tardío.

Marañas neurofibrilares

Los microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos son los tres constituyentes primordiales del citoesqueleto

neuronal; forman parte de la infraestructura neuronal y participan en el transporte axonal de nutrientes y otras sustancias, así como en el mantenimiento de la integridad estructural de la neurona. La proteína τ (*tau*) tiene el cometido fisiológico de facilitar la polimerización de la tubulina intracelular para la formación de los microtúbulos.

Las marañas neurofibrilares son filamentos derivados de los microtúbulos, intraneuronales pareados helicoidalmente. Se observan en el soma y las dendritas respetando el axón. Están compuestos de protofilamentos derivados de los túbulos intracelulares. En otras palabras, se trata de una anomalía de los microtúbulos, de tal forma que las marañas neurofibrilares están constituidas por un aglomerado de filamentos helicoidales emparejados, con características disímiles de los neurofilamentos y microtúbulos normales. Uno de sus constituyentes fundamentales es una forma anormalmente fosforilada de la proteína de los microtúbulos, llamada proteína *tau*, los ovillos de degeneración neurofibrilar o marañas neurofibrilares suelen ser más abundantes en las áreas donde la pérdida neuronal es masiva, es decir, el hipocampo y las zonas contiguas.¹⁸

La proteína *tau* excesivamente fosforilada parece ser un evento fisiopatológico de gran relevancia. Su causa se desconoce pero es posible que se trate de una alteración intrínseca de las proteínas *tau* o, bien, en su expresión génica anómala, ésta quizá sea a consecuencia del depósito de A β -amiloide (figura 9).

El gen que codifica para la proteína *tau* se encuentra en el cromosoma 17 y produce ARNm que procesa hasta seis isoformas; éstas se diferencian entre sí en la presencia o la ausencia de los exones 2, 3 y 10. Cada isoforma participa para enfermedades específicas en la agregación anormal de filamentos. Así, mientras en la enfermedad de Alzheimer las seis isoformas forman parte de los ovillos neurofibrilares, en la parálisis supranuclear progresiva (*Shy-Drager*) se observan las isoformas que contienen el exón 10.4.

Aparecen durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, inicialmente se encuentran en la corteza entorrinal, luego en regiones límbicas y por último en la neocorteza. Esta alteración patológica es menos específica de la enfermedad de Alzheimer porque también se manifiesta en otras enfermedades neurodegenerativas como: parálisis supranuclear progresiva, la demencia acompañada de parkinsonismo como la de los nativos de la isla de Guam o la demencia de tipo frontotemporal.¹⁹

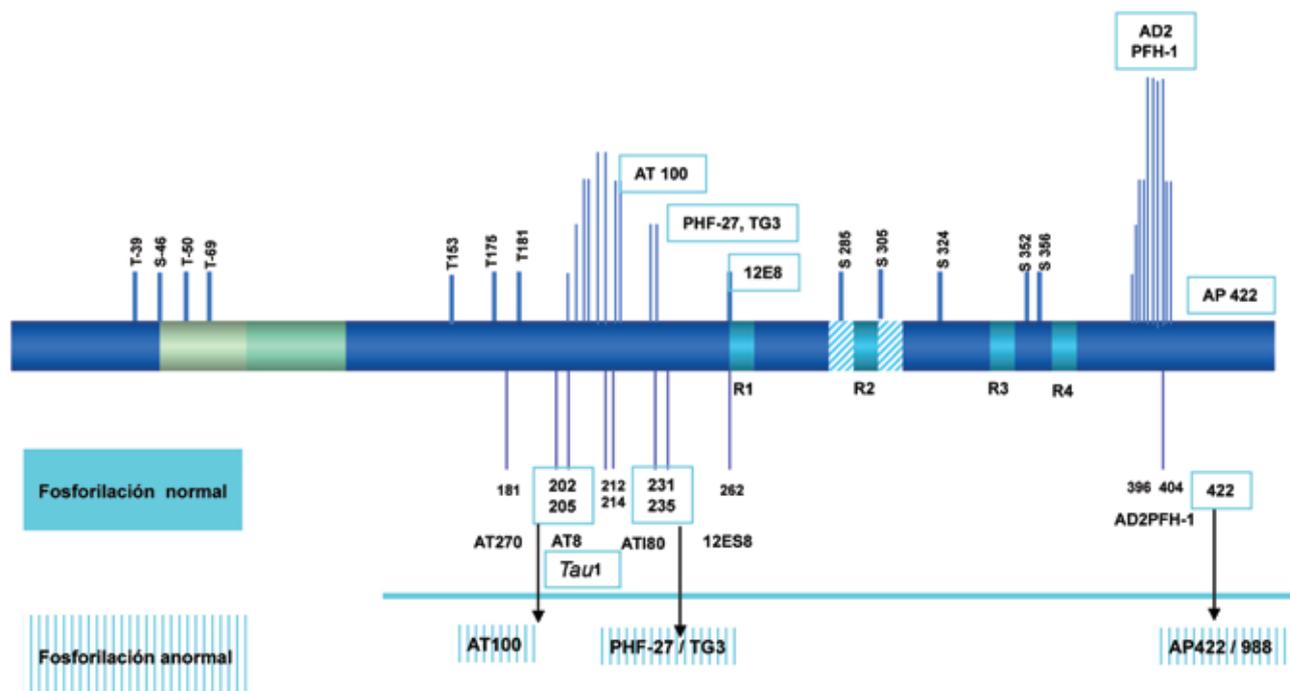


Figura 9. Fosforilación de las proteínas tau.

Significado fisiopatológico de las marañas neurofibrilares y la parálisis supranuclear en la enfermedad de Alzheimer

Las consecuencias de la excesiva formación de marañas neurofibrilares y parálisis supranuclear son trascendentales para el entendimiento de la enfermedad de Alzheimer. Los cambios que se describen a continuación son las alteraciones histológicas de la enfermedad de Alzheimer y, al mismo tiempo, representan eventos anatómicos y fisiopatológicos interrelacionados y quizá indivisibles, por lo que así deben considerarse.

1. *Pérdida de neuronas (vulnerabilidad selectiva)*. Se asocia con las fallas cognitivas y conductuales del paciente.^{20,21} La pérdida neuronal en la enfermedad de Alzheimer parece iniciarse en la región medial del lóbulo temporal (corteza entorrinal), con la evolución de la enfermedad se afectan la corteza del cíngulo, la neocorteza, el tálamo, la corteza motora y sensitiva, los núcleos basales, y el cerebelo sólo en estadios tardíos de la enfermedad.²⁰

2. *Reducción de conexiones sinápticas*. La merma de neuronas se vincula con menoscabo de las sinapsis, especialmente en las regiones con mayores cambios histopatológicos. La cuantificación disminuida de las proteínas sinápticas está estrechamente vinculada con la

muerte neuronal, la cual es consecuencia de un proceso de muerte retrógrada, donde se advierten aberraciones en el citoesqueleto, que modifica el flujo axónico y la toxicidad directa sobre los botones sinápticos.^{22,23}

3. *Infiltrado inflamatorio*. Es un elemento histológico consistente. Existen áreas encefálicas susceptibles a la respuesta inflamatoria que lleva a la destrucción del neuropilo y coadyuvan a la formación de placas neuríticas. Los criterios histopatológicos para establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer los revisaron y modificaron el National Institute on Aging y la Regan Institute of the Alzheimer Association. Esos criterios insisten que en la corteza cerebral deben coexistir placas neuríticas y las marañas neurofibrilares. El infiltrado inflamatorio puede rodear a las placas o estar ubicado dentro de ellas. Los reactantes de fase aguda, como la alfa 1 antitripsina y la alfa 2-macroglobulina, están presentes en las placas neuríticas y tienen actividad inmunopositiva para la interleucina 1 y la interleucina 6. El sistema de complemento también es activado por las placas neuríticas. Es muy probable que la actividad inflamatoria facilite la muerte neuronal en el paciente con enfermedad de Alzheimer.^{20,22,24}

4. *Angiopatía amiloide*. La interrelación entre ésta y la enfermedad de Alzheimer es controvertida; se trata

de un proceso infiltrativo que afecta los vasos corticales superficiales (angiopatía amiloide cerebral) y los vasos leptomenígeos, no siempre asociada con la formación de las placas neuríticas, aunque, en ocasiones, éstas pueden rodear al vaso afectado. Este padecimiento suele estar relacionado con hemorragias lobares recurrentes y demencia en la enfermedad de Dutch.²⁴

5. *Degeneración granulovacuolar*. Es otra anomalía histológica encontrada comúnmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer y rara vez en el envejecimiento normal. Suelen afectarse las células piramidales hipocámpales, en las cuales se observan grandes vacuolas intracitoplasmáticas. Estas vacuolas contienen un gránulo denso. Estos gránulos tienen reactividad anti- τ -Alz-50 y anticuerpos antineurofilamentos.^{25,26}

ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Durante la última década del siglo XX, la descripción de mutaciones en determinados genes que se relacionaban con la aparición de la enfermedad de Alzheimer creó gran expectación. La mutación para el gen del precursor de la proteína amiloide (PPA), mutaciones en el cromosoma 14 y del cromosoma 1, que codifican proteínas similares conocidas como presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2), elevan las concentraciones de A β 1-42 en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y en el encéfalo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que probablemente favorezcan la apoptosis neuronal²⁷⁻²⁹ (cuadros 2 y 3).

Cuadro 2. Factores genéticos y metabólicos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA)

Cromosoma involucrado	Producto metabólico	Alteración	Repercusión metabólica	Asociación con la presentación de EA
21	PPA	Sobreproducción	aumento de APP, A β	Temprano
14	Presenilina 1	Aumentada	A β 1-42	Temprano
1	Presenilina 2	Aumentada	A β 1-42	Temprano
19	Apolipoproteína E4	Aumentada	Agregación A β	Tardío

PPA: proteína precursora de amiloide; A β : beta-amiloide.

Cuadro 3. Resultados del metanálisis con valor estadístico significativo

Gen	Polimorfismo	Momios	IC 95%	Número de estudios	O	E	valor p	O/E
ABCAD1	rs2066718	1.16	0.74, 1.83	5	2	0.32	0.03	6.25
ACE	Intron 16 (ins/del)	1.07	0.99, 1.16	39	9	2.75	< 0.001	3.72
APBB2	hCV1558625	1.12	0.85, 1.46	3	2	0.50	0.08	4.00
APOE	promoter rs769446 (427)	0.85	0.70, 1.03	12	3	1.08	0.09	2.78
BCHE	rs1803274 K-variant	1.10	0.96, 1.26	27	6	1.80	0.01	3.34
BDNF	C270T	1.11	0.82, 1.51	15	4	0.73	0.01	9.28
BDNF	rs6265 V66M	1.04	0.96, 1.13	20	3	1.06	0.09	2.83
CTCD	rs17571 (A224V)	1.14	0.98, 1.33	22	4	1.58	0.07	2.53
ESR1	PvuII	1.11	0.98, 1.26	15	4	1.45	0.05	2.76
ESR1	XbaI	1.12	0.97, 1.29	16	5	1.58	0.02	3.16
IL5rs	1800795	0.89	0.75, 1.05	14	5	1.85	0.03	2.70
IL10	rs1800871 (819)	1.04	0.71, 1.53	6	2	0.33	0.04	6.06
IL10	rs1800872 (592)	1.00	0.78, 1.29	8	2	0.36	0.05	5.56
OL10	rs1800896 (1082)	0.89	0.72, 1.11	8	3	0.78	0.04	3.85
LRP1	rs1799986 (exon 3)	0.94	0.83, 1.06	27	5	1.42	0.01	3.52
MPO	rs2333227	1.01	0.80, 1.28	9	3	0.40	0.01	7.5
PLAU	rs2227564	1.07	0.94, 1.21	21	6	1.28	< 0.001	4.69
SLC6A	4 HTTLPR	1.04	0.83, 1.31	9	2	0.46	0.07	4.35
TFP2	3'-UTR 0.77 0.55, 1	.07 7	0.55, 1.	7	4	1.26	0.02	3.17

La búsqueda de afectaciones genéticas en la enfermedad de Alzheimer mostró la existencia de al menos seis mutaciones “missense” (cambio de sentido, esto es el cambio de un aminoácido por otro) que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide son responsables de 2% del total de casos de la enfermedad de Alzheimer familiar y, aproximadamente, de 5 a 20 % de la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo temprano.¹ En 1992, Hendrik³⁰ encontró en una familia alemana una mutación en el codón 692 de la proteína precursora de amiloide, que se expresa fenotípicamente por una enfermedad intermedia entre la angiopatía congofílica (amiloide) y la enfermedad de Alzheimer. En esta mutación se produce un cambio de alanina por glicina. Un estudio del exón 17 del gen de la proteína precursora de amiloide contribuyó al hallazgo de una mutación, transición citosina-timina, en individuos que procedían de una familia británica. La alteración se manifiesta en un cambio de una valina (Val) por isoleucina (Iso) en el a.a 717 que da origen a la enfermedad.

Posterior al descubrimiento de la primera mutación ligada a la enfermedad de Alzheimer, el exon 17 se ha secuenciado en otras familias con enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo temprano. Las variantes alélicas en el codón 717 de la proteína precursora de amiloide se han demostrado por secuenciación, así aparecen los cambios siguientes: Val por Iso, Val por fenilalanina (Fen) y Val por glicina (Gli).³¹ En 1997, Hutton y Hardy³² reportaron una mutación en el codón 716 (mutación de la Florida), la cual es patogénica y consiste en un cambio de Val por Ile. En dos familias suecas con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano se identificaron mutaciones en el codón 670 y 671 del gen de la proteína precursora de amiloide. Los síntomas de la enfermedad se explican por una transversión guanina-timina (codón 670) que ocasiona la sustitución de lisina (Lis) por aspártico (Asp). La transversión adenina-citosina (codón 671), que se manifiesta en una sustitución de metionina por leucina, explica los síntomas en la otra familia sueca. Estos cambios ocurren inmediatamente antes del a.a N-terminal del péptido β A. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuyo inicio fue a los 59 años, se encontraron mutaciones en el codón 715 y 713 de la proteína precursora de amiloide. Esta última es una mutación *missense* que se presenta de forma esporádica y se manifiesta por un cambio de alanina (Ala) por treonina (treo). La afectación del codón

715; sin embargo, no ocasiona ningún cambio, es una mutación silente. En sujetos ancianos con demencia de inicio tardío se encontró una mutación en el codón 665, que resultó en una sustitución de glutámico (Glu) por Asp, donde los pacientes afectados cumplían con los criterios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer. Esta es la única mutación en el gen de la proteína precursora de amiloide que se asocia con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. No está claro si es una mutación rara o si representa un polimorfismo normal. Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide o los ligamentos al cromosoma 21 han fallado en la búsqueda de pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar tardía.

La mutación en el codón 670/671 y 717 no tiene una asociación directa con el péptido β A; sin embargo, están estrechamente ligadas con el sitio de acción de las secretasas. Estudios en células cultivadas han demostrado que el efecto de la mutación es en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide. Líneas celulares de fibroblastos afectadas con la mutación sueca (670/671) producen un incremento en los niveles de péptido β A soluble comparado con otras células. Las mutaciones en la proteína precursora de amiloide localizada en el codón 717 (en particular Val-Iso y Val-Fen) producen dos veces más formas insolubles del péptido β A, el cual se agrega rápidamente y promueve la deposición del péptido.³² La proteína precursora de amiloide 717 (mutación) no causa un incremento de péptido β A secretado. La mutación en el codón 692 conduce a la formación de una molécula de proteína precursora de amiloide que contiene un péptido β A truncado. La neuropatología de la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado en ratones transgénicos con mutaciones 670/671 y 717 (Val-Fen), las cuales promueven la deposición de péptido en el cerebro como también causan deterioro de la memoria, pero en ausencia de degeneración neuronal.³³

En 2008, Kavvoura y su grupo³⁴ realizaron un meta-análisis de los diversos estudios realizados en este sentido (cuadro 3), en esa revisión encontraron una gran número de trabajos al respecto; sin embargo, concluyeron que aún hay que fortalecer los estudios para los genes candidatos.

Apolipoproteína E4 (APOE) y su trascendencia en la enfermedad de Alzheimer

Roses y su grupo describieron por primera vez la asociación del alelo E4 de la apolipoproteína E (APOE) en la

forma familiar y no familiar de la enfermedad de Alzheimer, este hallazgo se ha reproducido en otros estudios. La población caucásica, donde la prevalencia de este alelo es de 12 a 14% de la población general, en quienes padecen enfermedad de Alzheimer su asociación es de 50%.³⁵⁻³⁶

La manera en que la APOE-4 interviene en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer no se conoce con certeza, sin embargo existen algunas teorías, quizá la más consensuada apunta a que esta lipoproteína coadyuva en la fijación del beta amiloide intraneuronal; las siguientes evidencias en parte apoyan la hipótesis anterior: *a)* Las personas con enfermedad de Alzheimer poseen mayor carga para APOE-4; *b)* este grupo tiene mayor cantidad de depósitos de amiloide y de placas neuríticas que sus controles. *c)* Compromete los caminos metabólicos del A β , y *d)* Predispone a las lesiones neurofibrilares actuando directamente en los microtúbulos neuronales.³⁷⁻³⁹

MECANISMOS DE MUERTE NEURONAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La muerte de las células nerviosas ocurre por dos mecanismos básicos: inflamación-isquemia y apoptosis, acontecen ambas en la enfermedad de Alzheimer. En la primera, la participación de cambios bioquímicos en la neurona pre y postsináptica son representativos, lo cual inicia con una disfunción en la permeabilidad de la membrana y culmina con su rotura y muerte celular.

Inflamación

El infiltrado inflamatorio es un componente constante en la enfermedad de Alzheimer. Entre los criterios histopatológicos para establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (revisados y modificados por el National Institute on Aging y el Regan Institute of the Alzheimer Association) se insiste que en la corteza cerebral debe haber placas neuríticas y marañas neurofibrilares e infiltrado inflamatorio rodeando las placas o estar dentro de ellas.

Es probable que la actividad inflamatoria facilite la muerte neuronal en el paciente con enfermedad de Alzheimer. Este proceso inflamatorio que circunda, rodea e infiltra las placas neuríticas se asocia con la liberación de sustancias mediadoras de inflamación como: alfa 1 antitripsina y la alfa 2 macroglobulina, la interleucina 1 y la interleucina 6, y el sistema de complemento es activado, lo cual facilita la muerte neuronal en pacientes

con enfermedad de Alzheimer a través de una cascada de eventos donde participan de manera central las sustancias derivadas del catabolismo de ácido araquidónico.^{39,40}

La participación de elementos neurotóxicos, como los radicales libres (producto del estrés oxidativo), y los neurotransmisores excitadores, el calcio y otros, interfiere con las funciones de la membrana neuronal y de la mitocondria, funciones esenciales para la supervivencia celular, las cuales posiblemente estén activadas por factores externos, que representan fenómenos bien reconocidos en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer inician una cascada que culmina en la muerte neuronal.⁴⁰

Apoptosis

Existen evidencias claras de que la expresión de genes que promueven la muerte neuronal por apoptosis está aumentada en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los factores que intervienen en este hecho no son claros, pero es factible que sean el resultado la conjunción de una predisposición individual y factores externos. En qué medida interviene cada uno de ellos y en qué proporción determina la apoptosis celular es todavía un enigma. Lo que sí es un hecho es la pérdida masiva de neuronas y células gliales a través de este mecanismo de muerte celular en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.⁴¹

MODIFICACIONES DE LOS NEUROTRASMISORES Y SUS RECEPTORES OBSERVADAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la enfermedad de Alzheimer existen fallas en la producción, metabolismo, recambio de receptores, recaptura y renovación de neurotransmisores y neuromoduladores en diversas áreas del encéfalo.

La disminución de acetilcolina coligada a la pérdida de neuronas del núcleo basal de Meynert fue la primera falla bioquímica-estructural detectada en la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, a la luz de mayores conocimientos, actualmente se sabe que otros neurotransmisores, entre ellos la histamina, GABA, noradrenalina, serotonina, ácido glutámico y aspartato sufren anormalidades cuantitativas y cualitativas.^{2,42} La reducción de los receptores para diversos neurotransmisores es una constante en la enfermedad de Alzheimer: los receptores para serotonina están amnoriados entre 50 y 70%, especialmente los localizados en el rafe medial. Es posible que esta disminución tenga que

ver con los trastornos del ánimo, que frecuentemente se observan en la enfermedad de Alzheimer.⁴³

Consideraciones sobre la disminución de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer

En el núcleo basal de Meynert se sintetiza la mayor parte de la acetilcolina en el sistema nervioso central. Esta síntesis ocurre por la acción de la colinacetiltransferasa. Este núcleo se afecta de manera importante y precozmente en la enfermedad de Alzheimer. La producción de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer disminuye de 58 a 90%; esta merma se correlaciona directamente con el deterioro cognoscitivo. Los receptores para acetilcolina muscarínicos y nicotínicos son los responsables de las acciones posinápticas de este neurotransmisor. De los cinco receptores muscarínicos plenamente identificados, los M1 y M2 son los que tienen mayor participación en la fisiopatología de la enfermedad. Los M1 se localizan, principalmente, en el hipocampo y la corteza cerebral. Estos suelen conservar su número durante la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, sufren deficiencias funcionales. En tanto que los M2, localizados en el tallo cerebral y en los núcleos basales, se reducen de manera importante durante el curso de la enfermedad. Los receptores nicotínicos también se ven sumamente disminuidos.

Participación del glutamato en la enfermedad de Alzheimer

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia. Se cuantifica en milimolares a lo largo de todo el sistema nervioso central. Se conocen cuatro receptores para este neurotransmisor: *a)* N-metil-D-aspartato (NMDA), *b)* alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA), *c)* Kainato, y *d)* metabotrópico.

Los receptores NMDA, AMPA y kainato están distribuidos a lo largo del encéfalo. Los receptores NMDA se encuentran, principalmente, en la región CA1 del hipocampo y la neocorteza. Una distribución similar se observa en los receptores AMPA. Los receptores Kainato tienen una disposición quizá complementaria a los de NMDA, que se localizan en las capas más profundas de la neocorteza y en CA3 del hipocampo.

En condiciones normales, el glutamato se almacena dentro de las terminales sinápticas y se libera, a consecuencia de un potencial de acción excitatorio, hacia la hendidura sináptica. La liberación exagerada de glutamato,

asociada a la labilidad neuronal generada por cualquier evento, habitualmente isquemia, produce su acumulación progresiva, manteniendo la neurona postsináptica despolarizada; esta condición le impide recibir otras señales, además de que la somete a una alta actividad metabólica. Este fenómeno permite la entrada masiva y constante de calcio a la neurona postsináptica interrumpiendo la función oxidativa mitocondrial, que es seguida de una cascada metabólica que culmina con la muerte neuronal, sucesión de eventos conocidos como neurotoxicidad.⁸

Fenómeno de neurotoxicidad en enfermedad de Alzheimer: La neurotoxicidad es un suceso común en muchos procesos degenerativos que suelen estar mediados por glutamato y sus dos receptores principales (AMPA y NMDA). En esta contingencia participan muchos factores como: exceso de radicales libres de oxígeno característicos de un ambiente con pérdida de oxígeno, alteración en el paso de iones a través de la membrana. Ésta es mediada por una activación incesante de ambos receptores, con lo que provoca acumulación intraneuronal de calcio y sodio. Esto significa que la neurona se encuentra continuamente despolarizada e incapaz de codificar un nuevo estímulo. La traducción clínica es la falla en las funciones mediadas por estos receptores (memoria aprendizaje, etc.); así mismo, la entrada indiscriminada de sodio, pero particularmente de calcio, promueven la expresión de genes de apoptosis e interrupción de las funciones metabólicas de la célula, que culminan en la muerte neuronal.^{44,45}

GABA y otras sustancias neuromoduladoras en la patología de la enfermedad de Alzheimer

Los receptores para GABA se encuentran reducidos alrededor de la mitad, para somatostatina entre 40 y 60%, para norepinefrina entre 30 y 70%. Los receptores dopaminérgicos están afectados especialmente en la demencia por cuerpos de Lewy, en la enfermedad de Alzheimer pueden verse afectados por la administración de neurolepticos.⁴⁴

En el cuadro 4 se hace una síntesis de los factores relevantes involucrados en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer fue descrita a principios del siglo XX por el patólogo alemán Alois Alzheimer. Esta enfermedad representa la primera causa de demencia (50

Cuadro 4. Factores involucrados en la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer

Factores genéticos	Mutaciones en APPP 1 y 2, proteínas <i>tau</i> , ApoE E4
Factores bioquímicos	Inflamación Radicales libres Calcio y sodio Deficiencia de factores de crecimiento neural Deficiencia estrogénica
Alteración en los neurotransmisores	Acetilcolina Noradrenalina Serotonina Dopamina GABA Glutamato

a 70%) en el mundo. La etiología de la enfermedad de Alzheimer se desconoce, pero en su génesis están involucrados múltiples factores: genéticos y ambientales. El depósito del A-beta amiloide-42 es, hasta el conocimiento actual, la piedra angular en la patogénesis de la enfermedad. A este depósito anormal le sigue una cascada de cambios intra y extraneuronales que culminan con la muerte celular. La enfermedad de Alzheimer no tiene ningún tratamiento curativo conocido. Los pacientes viven, en promedio, de 10 a 14 años después del diagnóstico.

REFERENCIAS

- Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev* 2008;30:15-34.
- American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- Whitehouse PJ, Patterson MB, Strauss ME, Geldmacher DS, et al. Hallucinations. *International Psychogeriatrics* 1996;8(3):387-91.
- Mardsen CD, Harrison MJG. Outcome of investigation of patients with presenil dementia. *Br Med J* 1972;2:249-52.
- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* 1991;1:103-16.
- Rodríguez-Leyva A. Generalidades y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. En: Dávila Maldonado L, García S, eds. *Temas de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002;pp:103-17.
- Haass C, Selkoe DJ. Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell* 1993;75:1039-42.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;352:56-67.
- Saitoh T, Sundsmo M, Roch J, Ximura M, et al. Secreted form of amyloid p protein precursor is involved in the growth regulation of fibroblasts. *Cell* 1989;58:615-22.
- Ramsden M, Plant LD, Webster NJ, Vaughan PF, et al. Differential effects of unaggregated and aggregated amyloid beta protein (1-40) on K(+) channel currents in primary cultures of rat cerebellar granule and cortical neurons. *J Neurochem* 2001;79:699-712.
- Ramsden M, Henderson Z, Pearson HA. Modulation of Ca²⁺ channel currents in primary cultures of rat cortical neurons by amyloid p protein (1-40) is dependent on solubility status. *Brain Res* 2002;956:254-61.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron* 2003;37:925-37.
- Tanzi RE, Kovacs DM, Kim T-W, Moir RD, et al. The presenilin genes and their role in early-onset familial Alzheimer's disease review 1996;1:91-98.
- Funato H, Yoshimura M, Kusui K, Tamaoka A, et al. Quantitation of amyloid beta-protein (A-beta) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1998;152:1633-40.
- Walsh DM, Hartley DM, Kusumoto Y, Fezoui Y, et al. Amyloid-protein fibrillogenesis. Structure and biological activity of protofibrillar intermediates. *J Biol Chem* 1999;274:25945-52.
- Simmons LK, May PC, Tomaselli KJ, Rydel RE, et al. Secondary structure of amyloid beta peptide correlates with neurotoxic activity *in vitro*. *Mol Pharmacol* 1994;45:373-9.
- Taner ENT, Younkin LH, Yager DM, Parfitt F, et al. Plasma amyloid-protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. *Neurology* 2008;70:596-606.
- Pendlebury WW, Solomon PR. Alzheimer's disease. *Clin Simposia* 1996;48(3):2-32.
- DeKosky ST, Harbaugh RE, Schmitt FA, Bakay RE, et al. Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological and cognitive correlations. *Ann Neurol* 1992;32(5):625-32.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropath* 1991;82:239-59.
- Ohm TG, Müller H, Braak H, Bohl J. Close-meshed prevalence rates of different stages as a tool to uncover the rate of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neuroscience* 1995;64(1):209-17.
- Honer WG, Dickson DW, Gleeson J, Davies P. Regional synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992;13(3):375-82.
- Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* 2005;307(5713):1282-8.
- Masliah E, Terry RD, Alford M, DeTeresa R. Cortical and subcortical patterns of synaptophysinlike immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1991;138:235-46.
- Zhan S, Beyreuther K, Schmitt H. Quantitative assessment of the synaptophysin immuno-reactivity of the cortical neuropil in various neurodegenerative disorders with dementia. *Dementia* 1993;4(2):66-74.
- Su JH, Kesslak PJ, Head E, Cotman CW. Caspase-cleaved amyloid precursor protein and activated caspase-3 are colocalized in the granules of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease and Down's syndrome brain. *Acta Neuropath* 2002;104(1):1-6.

27. Levi-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-77
28. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2005;62:192-5.
29. Guyant-Maréchal L, Rovelet-Lecrux A, Goumidi L, Cousin E, et al. Variations in the APP gene promoter region and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:684-7.
30. Hendriks L, van Duijn CM, Cras P, Cruts M, et al. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the b-amyloid precursor protein gene. *Nature Genet* 1992;1:218-21.
31. Fujigasaki H, Naruse S, Kaneko K, Hirasawa H, et al. Mutational analysis of the amyloid precursor protein gene in Japanese familial Alzheimer's kindreds. *Hum Genet* 1994;93:460-2.
32. Hutton M, Hardy J. The presenilins and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1639-46.
33. Scheff SW, Price DA. Synaptic density in the inner molecular layer of the hippocampal dentate gyrus in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(12):1146-53.
34. Kavvoura FK, McQueen MB, Khoury MJ, Tanzi RE. Meta-analysis evaluation of the potential excess of statistically significant findings. In: *Published genetic association studies: Application to Alzheimer's disease*.
35. Roses AD. Apolipoprotein E in neurology. *Curr Opin Neurol* 1996;9(4):265-70.
36. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino R, et al. Apolipoprotein E E4 associated with dementia in a population-based study: The Framingham Study. *Neurology* 1996;46:673-7.
37. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;39(1):62-70.
38. Morishima-Kawashima M, Oshima N, Ogata H, Yamaguchi H, et al. Effect of apolipoprotein E allele epsilon4 on the initial phase of amyloid beta-protein accumulation in the human brain. *Am J Pathol* 2000;157:2093-9.
39. Gomez IT, West HL, Rebeck GW, Harr SD, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;39(1):62-70.
40. Prasad KN, Cole WC, Hovland AR, et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale. *Curr Opin Neurol* 1999;12(6):761-70.
41. Shimohama SH. Apoptosis in Alzheimer's disease-an update. *Apoptosis* 2000;5(1):9-16
42. Passani MB, Bacciottini L, Mannaioni PF, Blandina P. Central histaminergic system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):107-13.
43. Yamamoto S, Hirano A. Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Ann Neurol* 1985;17:573-7.
44. DeKosky ST. Pathology and Pathways of Alzheimer's disease with an update on new developments in treatment. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(2):S314-S320.
45. Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res* 2002;36(12):1307-13.

Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido

Lizette Elena Leiva Suero,* Haydeé Aurora del Pozo Jerez,** Lourdes Suardiaz,*** Eva Barranco****

RESUMEN

El síndrome TINU (nefritis tubulointersticial aguda asociada con uveítis) se distingue por la aparición de un cuadro sistémico de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y cefalea que precede a la insuficiencia renal aguda asociada con uveítis, generalmente anterior y bilateral. Se comunica el caso de una paciente de 36 años de edad, cuyo diagnóstico del síndrome TINU se estableció por la nefritis tubulointersticial aguda idiopática confirmada anatomopatológicamente con biopsia renal, asociada con uveítis anterior aguda diagnosticada por examen oftalmológico.

Palabras clave: síndrome TINU, nefritis tubulointersticial aguda, uveítis.

ABSTRACT

TINU syndrome (acute tubulo-interstitial nephritis associated to uveitis) is characterized by symptoms of fever, asthenia, anorexia, weight loss, abdominal pain and headache preceding acute renal failure associated to uveitis, generally anterior and bilateral. This paper reports the case of a 36-year-old female patient, whose diagnosis of TINU syndrome was established by idiopathic acute tubulo-interstitial nephritis confirmed anatomic-pathologically with renal biopsy, associated to acute anterior uveitis diagnosed by ophthalmological exam.

Key words: TINU syndrome, acute tubulo-interstitial nephritis, uveitis.

El síndrome TINU (nefritis tubulointersticial aguda asociada con uveítis) es poco frecuente. Su causa se desconoce, pero en su patogenia se han implicado mecanismos inmunológicos celulares. Lo describió por primera vez Dobrin en 1975.^{1,2} Es más común en adolescentes y la edad media de aparición es a los 15 años, predomina en el sexo femenino en

una proporción 3:1. Se caracteriza por la aparición de un cuadro sistémico de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y cefalea que precede a la insuficiencia renal aguda asociada con uveítis, generalmente anterior y bilateral.^{2,3} Desde su descripción en 1975 hasta la actualidad se han publicado alrededor de 133 casos. Recientemente se describió la asociación con sordera neurosensorial,⁴ disfunción tiroidea (hipertiroidismo),⁵ glucosuria⁶ y neumonitis intersticial linfocitaria.⁷

La lesión renal típica es un infiltrado tubulointersticial linfoplasmocitario con afectación predominante tubular proximal y preservación de glomérulos y vasos.⁸⁻¹²

Aunque la etiopatogenia de este síndrome se desconoce parece atribuírsele un origen inmunológico, con participación de células T2.¹³⁻¹⁵ En estudios recientes se ha demostrado que los componentes mayoritarios del infiltrado intersticial son células T activadas. Frente a este fenómeno de hiperreactividad celular focal parece existir una depresión funcional de los linfocitos colaboradores TH2 periféricos, que explica el descenso de la síntesis de linfocinas y la hipergammaglobulinemia policlonal.¹³⁻¹⁵

El pronóstico de la enfermedad es habitualmente favorable con tratamiento con esteroides, aunque se han descrito casos de progresión a insuficiencia renal crónica y la uveítis tiende a recurrir o hacerse crónica.^{2,6,12}

* 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.

** Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular de Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna.

*** Máster en Informática. Instructora de Medicina Interna. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna.

**** Profesora auxiliar de Nefrología. Especialista de II Grado en Nefrología. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Servicio de Nefrología.

Correspondencia: Dra. Lizette Elena Leiva Suero. Calle 15 núm. 6414 altos e/ 64 y 66, Municipio Playa, Ciudad Habana, Cuba. Correo electrónico: lizetteleyva@infomed.sld.cu
Recibido: diciembre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Leiva SLE, Pozo JHA, Suardiaz L, Barranco E. Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido. Med Int Mex 2009;25(4):313-6.

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

Se comunica el caso de una paciente de 36 años en la que el síndrome TINU fue la causa de la fiebre de origen desconocido.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se comunica el caso de una paciente de 36 años de edad, con antecedentes de salud hasta once meses antes del ingreso, cuando comenzó a sentir dolor punzante en el hipocondrio izquierdo, que guardaba relación con la ingestión de alimentos, aparecía inmediatamente después que comía, no irradiaba, se intensificaba con la ingestión de alimentos, pero permanecía todo el día; se alivió al tercer día después de la ingestión de metoclopramida. Quince días después apareció, en tres ocasiones diarias, fiebre súbita, de 38°C precedida de escalofríos; se trataba con antipiréticos (dipirona). Además, refirió dolores en las masas musculares del miembro superior izquierdo, disminución del apetito y pérdida de 7 kg de peso corporal en un mes. Acudió al médico en otro hospital y le realizaron múltiples exámenes complementarios sin lograr precisar el diagnóstico, allí le detectaron anemia (Hb 10.5 g/L), creatinina en 140 mmol/L y eritrosedimentación en 125 mm/h. Por todo esto fue enviada a nuestro centro y se hospitalizó.

Examen físico al ingreso

Mucosas pálidas.

Temperatura de 38°C.

Peso de 75 kg y talla de 155 cm.

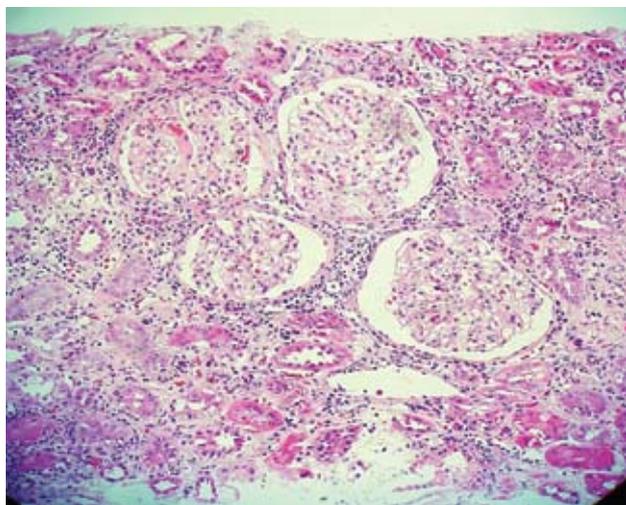


Figura 1. Lesión tubulointerstitial severa.

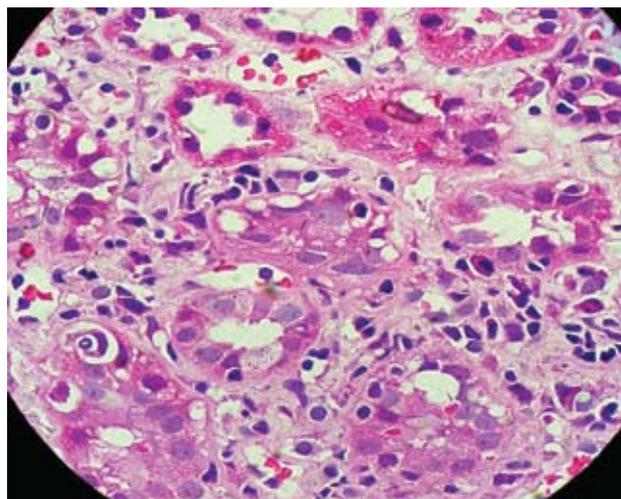


Figura 2. Infiltrado linfoplasmocítico intersticial y edema.

Abdomen: dolor a la palpación profunda en el hipocondrio izquierdo.

Sistema genitourinario: puntos pielorreoureterales posteriores izquierdos dolorosos.

Al cabo de dieciséis días de ingreso sin haberse precisado aún el diagnóstico etiológico, persistía la fiebre diaria con iguales características y comenzó a referir dolor punzante en el ojo izquierdo y visión borrosa.

Examen oftalmológico: ojo izquierdo con hiperemia cilioconjuntival con predominio ciliar. Córnea transparente. Sinequias posteriores H-7-5. Cámara formada. Miosis, respuesta pupilar a la luz un poco perezosa, no celularidad ni flare, precipitados retroqueráticos finos. Se diagnosticó uveítis anterior aguda.

Exámenes complementarios

Hemoglobina 10.5 g/L, leucocitos $9.2 \times 10^9/L$, plaquetas $311 \times 10^9/L$, eritrosedimentación 100 mm/h, TP c 14.5 p 14.6 seg, TPT kaolín c 33 p 42.9 seg, glucemia 4.9 mmol/L, creatinina 169 mmol/L, TGO 11 U/L, FAL 167 U/L, bilirrubina total 17 mmol/L, proteínas totales 82 g/L, albúmina 36.9 g/L, CK 126.5, amilasa 60 U/L, ionograma Na 144 mmol/L K 3.3 mmol/L, Ca 0.91 mmol/L, urea 4.8 mmol/L, ácido úrico 147.8 mmol/L, calcio en sangre 2.9 mmol/L, fosfatos 1.31 mmol/L, cituria leucocitos 30,000 hematíes, 20,000 cilindros, 0 albúmina trazas, conteo de Addis de 2 horas, leucocitos 20,833 hematíes 0 cilindros, 500 albúmina 0.47 mg, proteinuria de 24 horas 0.96 g/mL, filtrado glomerular 47.68 mL/min. Tres hemocultivos negativos. Tres urocultivos negativos. Exudado vaginal

negativo. ANA negativo. Factor reumatoide negativo. Anti ADN negativo. ANCA negativo. Antígeno de superficie VHB negativo. Anticuerpo anti HVC negativo. CMV IgG 53.9% Hu/mL. EBV IgG 130.9% Hu/mL. Serología de *Brucella* negativa. VDRL no reactivo. VIH negativo.

Radiografía de tórax sin alteraciones. Ultrasonido abdominal y ginecológico sin alteraciones, ultrasonido renal sin alteraciones. Esofagogastroduodenoscopia normal. Frotis duodenal negativo.

Biopsia renal: 23 glomérulos que no muestran alteraciones significativas, severa lesión tubulointersticial caracterizada por extenso y difuso infiltrado linfoplasmocítico intersticial con acumulación de eosinófilos y edema. Los túbulos muestran degeneración citoplasmática, necrosis celular aislada y tubulitis multifocal. Escasos cilindros proteináceos. No hubo alteraciones vasculares ni atrofia tubular. Diagnóstico: nefritis intersticial aguda severa. Inmunofenotipo IF 06206, cilindro con cuatro glomérulos que muestran escasos y pequeños depósitos de C3 e IgM.

Diagnóstico

Síndrome TINU.

Tratamiento

Se administraron esteroides: prednisona 40 mg diarios con lo que se consiguió una clara mejoría clínica (desaparición de los síntomas) y mejoría analítica (normalización de las cifras de hemoglobina, descenso de las cifras de creatinina, reducción de los valores de eritrosedimentación hasta

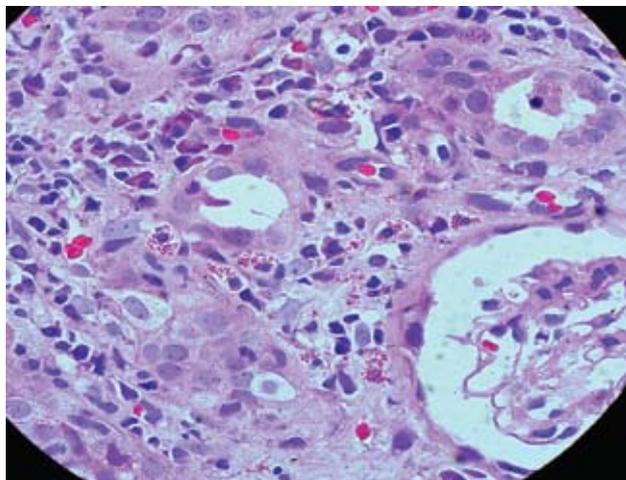


Figura 3. Los túbulos muestran degeneración citoplasmática, necrosis celular aislada y tubulitis multifocal. Depósitos de C3 e IgM.

casi su normalización), así como evolución favorable en el examen oftalmológico hacia la curación.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del síndrome TINU se estableció por la nefritis tubulointersticial aguda idiopática confirmada anatomopatológicamente con biopsia renal, asociada con uveítis anterior aguda diagnosticada por examen oftalmológico. En el cuadro clínico lo más significativo fue la fiebre de origen desconocido y la mayor parte de los síntomas clásicos descritos para el síndrome; el resultado de la biopsia renal confirmó la nefritis tubulointersticial aguda con infiltrado mayoritario de linfocitos.

El proceder diagnóstico seguido permitió descartar como agentes etiológicos los procesos infecciosos^{16,17} bacterianos y virales, los procesos inflamatorios crónicos y las enfermedades mediadas por mecanismos autoinmunitarios^{16,17} como el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Reiter y sarcoidosis.

No se demostró exposición a fármacos,¹⁷ como: antiinflamatorios no esteroides, antibióticos, antivirales, diuréticos ni anticonvulsivos. La paciente tenía antecedentes de salud y no ingería ningún medicamento antes de la aparición de los síntomas.

También se descartó como diagnóstico la enfermedad contra la membrana basal del túbulo, por el resultado de la biopsia renal.

La respuesta al tratamiento con esteroides fue efectiva, aunque la etiopatogenia del síndrome TINU es incierta, parece ser que en su génesis existe un trastorno inmunológico,² con participación de linfocitos T, lo cual corresponde con los hallazgos de la biopsia renal.

El diagnóstico de este síndrome es excepcional; sin embargo, debe iniciarse con prontitud el tratamiento adecuado (de preferencia con esteroides) que garantice la evolución favorable en la mayoría de los casos y que debe considerarse al analizar las posibles causas de la fiebre de origen desconocido.

REFERENCIAS

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveítis. An new syndrome. *Am J Med* 1975;59:325-33.

2. Gill CM, Rivera F, Merino E, Jiménez LA y col. Nefritis tubulointersticial aguda y uveítis. *Nefrología* 1998;28(4):326-9.
3. Larrañaga JR, Lopes Guerra N, Izquierdo R, Pérez AJP. Syndrome of tubulointerstitial nephritis and uveítis: is it worth considering it a proper entity? *Nephron* 1993;64:653-4.
4. Navarro JF, Gallego E, Gil J, Perera A, García J. Idiopathic acute interstitial nephritis and uveítis associated with deafness. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:781-4.
5. Ebihara I, Hirayama K, Usui J, Seki M, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveítis syndrome associated with hyperthyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2006;10(3):216-21.
6. Goda C, Kotake S, Ichiishi A, Namba K, et al. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveítis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):637-41.
7. Hofmann N, Muller KM, Morath C, Waldherr R, et al. Lymphoid interstitial lung disease in a patient with acute tubulointerstitial nephritis and uveítis: a new facet of a rare syndrome? *Am J Kidney Dis* 2006;47(4):e55-9.
8. Tovar JL, Fantova MJ, Villalonga P, Torres F, et al. Nefritis intersticial aguda asociada a uveítis. *Nefrología* 1992;12:517-9.
9. Kadanoff R, Lipps B, Khanna A, Hou S. Tubulointerstitial Nephritis with Uveítis (TINU): A syndrome rheumatologists should recognize: A case report and review of the literature. *J Clin Rheumatol* 2004;10(1):25-27.
10. Mortajil F, Rezki H, Hachim K, Zahiri K, et al. Acute tubulointerstitial nephritis and anterior uveítis (TINU syndrome): a report of two cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(3):386-9.
11. Svozilkova P, Rihova E, Kontur A, Plskova J, et al. TINU syndrome. *Cesk Slov Oftalmol* 2006;62(4):255-62.
12. Liakopoulos V, Ioannidis I, Zengos N, Karabatsas CH, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveítis (TINU) syndrome in a 52-year-old female: a case report and review of the literature. *Ren Fail* 2006;28(4):355-9.
13. Rodríguez-Pérez JC, Cruz-Alamo M, Pérez-Aciego P. Clinical and immune aspects of idiopathic acute tubulointerstitial nephritis and uveítis syndrome. *Am J Nephrol* 1995;15:386-91.
14. Gafter U, Kalechman Y, Zevin D, Korzets A, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveítis: association with suppressed cellular immunity. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:821-6.
15. Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Alves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveítis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney* 1996;28:124-7.
16. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL y col. Trastornos tubulointersticiales del riñón. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;pp:1876-81.
17. Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In: BM Brenner and Rector's The Kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:1483-512.

Micosis fungoide. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

César Raúl Aguilar García,* Román Morales Guadarrama,** Horacio Luna Álvarez,*** Elba Jiménez Jiménez****

RESUMEN

Reporte del caso clínico de un paciente de 23 años de edad, que inició con lesiones dérmicas a los nueve años de edad, con cuadro clínico de 14 años de evolución y diagnóstico final de micosis fungoide, que fue referido a un hospital de tercer nivel para su tratamiento. Las lesiones linfoproliferativas cutáneas, neoplásicas o reactivas con frecuencia dan problemas diagnósticos y de clasificación, de ahí que susciten el debate en la bibliografía médica. La micosis fungoide es una enfermedad relativamente rara, sobre todo en pacientes pediátricos.

Palabras clave: micosis fungoide, linfoma cutáneo de células T, linfoproliferativo.

ABSTRACT

This paper reports the case of a twenty-three years old patient who started showing skin lesions when was nine year old. The situation was recorded in a fourteen years evolution clinic file, with an ending diagnostic: mycosis fungoides. The patient was moved to third level hospital for a suitable treatment. The cutaneous lymphoproliferative, neoplastic or reactive skin injuries, often offer trouble in diagnostic and classification. It has been a great debate object in medical literature. The mycosis fungoide is relatively a rare disease, specially in pediatric age.

Key words: mycosis fungoides, cutaneous lymphoma of T-cell, lymphoproliferative.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 23 años de edad, soltero, empleado de mostrador, con antecedente de alcoholismo frecuente desde los 19 años de edad, sin especificar la cantidad ingerida, llegando al estado de ebriedad. El cuadro clínico se inició a los nueve años de edad, inicialmente con una lesión papular exofítica localizada en la región dorsal del pie, con extensión de la misma hasta el hueco poplíteo. (Figura 1) Recibió múltiples tratamientos dermatológicos, sin diagnóstico preciso ni disminución de los síntomas.



Figura 1. Lesiones papulares exofíticas.

Tres días previos a su ingreso presentó fiebre no cuantificada así como aumento de la temperatura en la pierna, edema, eritema y dolor en la pierna derecha en el sitio de las lesiones, región dorsal del pie y tibio maleolar que impedían la deambulacion, motivo de su ingreso.

Exploración física: cardiopulmonar sin fenómenos agregados, abdomen sin alteraciones, adenomegalias no dolorosas en la región inguinal de predominio derecho, había edema importante con cambios tróficos de la coloración de la piel en el pie derecho en la región dorsal

* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

** Médico adscrito al servicio de Patología.

*** Médico adscrito al servicio de Dermatología. División de Medicina Interna.

**** Médico interno de pregrado.

Hospital General La Perla. Instituto de Salud del Estado de México.

Correspondencia: Dr. César Raúl Aguilar García. Calle Poniente 25, esquina Escondida. Colonia La Perla, Ciudad Nezahualcoyotl, Estado de México. CP 57820.

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

Este artículo debe citarse como: Aguilar GCR, Morales GR, Luna AH, Jiménez JE. Micosis fungoide. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(4):317-20.

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

y tibia maleolar, dolor a la palpación y flexión del pie con eritema, edema y lesiones dérmicas verrugosas con costras melicéricas que abarcaban los metacarpianos y la región talar, incluso deformidad de los dedos de los pies con zonas ulceradas y costras hemáticas, dichas lesiones se extendieron al hueso poplíteo derecho con zonas verrugosas secas indolorosas. (Figura 2) Tenía otras lesiones en el dorso de la mano derecha con exfoliación de la piel y verrugosidades secas. (Figura 3)

Estudios de laboratorio al ingreso: glucosa 112, BUN 6, creatinina 0.6, urea 12.8 sodio 138, potasio 4.0, cloro 102, calcio 6.8, fósforo 3.3 magnesio 2.2 colesterol 106, triglicéridos 74, ácido úrico 3.3, tiempo de protrombina 6.9, albúmina 2.9, leucocitos 11,600, Hb 12.9, Hto 37.1, plaquetas 188,000



Figura 2. Lesiones dérmicas verrugosas con costras melicéricas.



Figura 3. Lesiones en el dorso de la mano derecha con exfoliación de la piel y verrugosidades secas.

VCM 83.3, linfocitos 9.83% totales 1,000, monocitos 6.22% neutrófilos 79.5% totales 9,000, eosinófilos 0.24% basófilos 3.82%, TP 13.7 seg, TTP 38.-3 segundos.

Se tomó una biopsia de las lesiones del pie con diagnóstico definitivo de micosis fungoide (figuras 4 y 5).

Se realizó una TAC toracoabdominal sin evidencia de adenomegalias en el tórax, abdomen ni afección visceral. Se dio tratamiento antibiótico debido a la infección sobregregada de las lesiones con formación de un absceso el cual fue drenado. Fue referido a tercer nivel para tratamiento especializado.

DISCUSIÓN

La micosis fungoide es una neoplasia de células T maduras de tipo colaborador cuyas manifestaciones son preferente

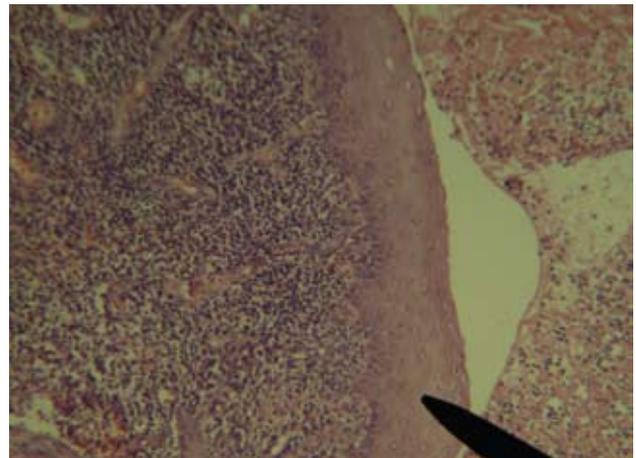


Figura 4. Epidermis hiperqueratosa con infiltrado psoriasiforme (acantosis).

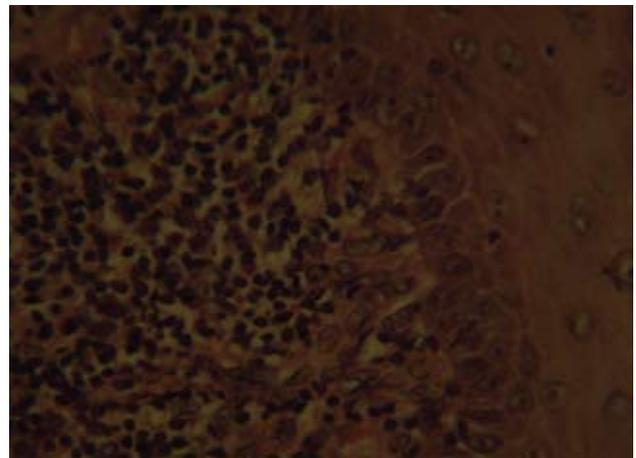


Figura 5. Infiltrado linfohistiocitario (formas atípicas).

o exclusivamente cutáneas. Es la forma más común de linfoma cutáneo de células T y, a la vez, el que presenta mayores dificultades diagnósticas particularmente en la fase inicial de su desarrollo.¹ Es más frecuente en adultos, en la infancia y adolescencia es sumamente rara su aparición. Se caracteriza por comenzar con áreas maculosas y evolución posterior a pápulas, placas, tumores y en ocasiones eritrodermia. Puede acompañarse de linfadenopatía y, a medida que progresa el proceso, de afectación visceral.²

Hasta el momento se desconocen sus causas específicas. Se han investigado varios de los posibles mecanismos, sobre todo aquéllos donde se sospecha la estimulación crónica del sistema inmunitario por medio de la exposición persistente a ciertos antígenos (químicos, luz solar, infecciones bacterianas, medicamentos, tabaco).³ La micosis fungoide puede revelar una amplia variedad de procesos inflamatorios y cualquiera de los criterios diagnósticos empleados para su reconocimiento histológico puede aparecer aisladamente en otras enfermedades. Las lesiones cutáneas de la micosis fungoide evolucionan en tres estadios:⁴

Estadio de eritema "premicótico". Es el primer estadio en el cual las lesiones se caracterizan por placas eritemato-escamosas bien limitadas y pruriginosas.⁵ Son placas de bordes circulares o contorneados que están claramente delimitadas y este signo es muy sugestivo. Estas lesiones evolucionan como dermatosis benignas y pueden parecer eccemas o tener aspecto de parapsoriasis. El aspecto histológico habitual es el de un infiltrado linfoide que no muestra una densidad celular particularmente alta, que afecta a al epidermis o dermis papilar.

Estadio de placas infiltradas. Es el segundo estadio, las placas se infiltran habitualmente por el borde formando placas de color café oscuro o hemicírculos de color rojo oscuro y consistencia dura. Hay infiltrado linfoide dérmico denso, dispuesto a modo de banda a lo largo de la epidermis la cual muestra hiperplasia psoriasiforme. El epidermotropismo de las células linfoides es la característica más destacada y las acumulaciones de linfocitos intraepidérmicos (microabscesos de Pautrier) son una característica habitual en este momento. Estas lesiones infiltradas pueden localizarse en cualquier parte de la piel, aunque suelen tener una distribución asimétrica y predominar en nalgas, tórax anterior, axilas e ingles.

Estadio tumoral. En este momento el epidermotropismo ya no es una característica llamativa del proceso y se aprecia

un denso infiltrado que ocupa la dermis papilar y reticular, que puede desplazar o destruir los anexos cutáneos. Este tercer estadio se caracteriza por la frecuencia de lesiones tumorales en la piel sana sobre lesiones no infiltradas o sobre placas infiltradas. Los tumores tienen base ancha, son redondeados y su tamaño es variable, pueden llegar a ulcerarse posteriormente y desarrollarse en cualquier parte, pero se localizan principalmente en la cara y grandes pliegues.⁶

El prurito, aunque no siempre presente, suele ser el primer síntoma, aparece de forma aislada al comienzo de la enfermedad o más tarde y generalmente persiste durante toda la evolución.⁷ En el cuadro clínico las lesiones iniciales se describen como máculas rojizas ligeramente descamativas que se localizan en la mitad inferior del tronco, los glúteos, la parte proximal de los muslos. Al menos alguna de las lesiones alcanza un tamaño notable y no es raro que sobrepasen los 10 cm, en ocasiones muestran un curso intermitente, con lesiones que aparecen y desaparecen, lo que dificulta aún más el diagnóstico.⁸ En etapas iniciales éste es difícil, pues puede confundir el aspecto de las lesiones con otras dermatosis benignas. La biopsia de las lesiones orienta hacia el diagnóstico, aunque en etapas tempranas es difícil hacerlo. Desde el punto de vista inmunocitoquímico en el infiltrado linfoide predominan los linfocitos T CD4 colaboradores. El diagnóstico habitualmente es tardío, en este retraso influye el curso prolongado y no agresivo de las lesiones, además del hecho de que las biopsias cutáneas se realizan después de varios años de diagnóstico de otras enfermedades, como dermatitis atópica o psoriasis.⁹ El pronóstico está condicionado fundamentalmente por el estadio evolutivo de la enfermedad, de manera que 90% de los pacientes que muestran afección exclusivamente cutánea del tipo parche en menos del 10% de la superficie corporal total en el momento del diagnóstico sobreviven más de cinco años.¹⁰ Diversos factores se han asociado a mal pronóstico, entre ellos, ausencia de células CD7 en las células neoplásicas, incremento de la deshidrogenasa láctica, gran tamaño en las células neoplásicas, así como elevado número de células circulantes. La enfermedad evoluciona durante años, incluso décadas. El enfermo suele fallecer como consecuencia de una infección secundaria bacteriana o viral o a causa de la invasión tumoral. La micosis fungoide se presenta en la edad adulta, principalmente después de los 50 años; sin embargo, también puede presentarse en la infancia o adolescencia. En esta etapa de la vida la principal diferencia clínica con la micosis fungoide de adultos radica en la mayor frecuencia de lesiones hipopigmentadas.¹¹ His-

tológicamente se ha descrito un incremento en el número de células de Langerhans intraepidérmicas sin que se conozca su importancia. El pronóstico no difiere con respecto a la de los adultos. El tratamiento de los linfomas cutáneos de células T puede dividirse en dos categorías: cutáneo y sistémico y dependerá de la etapa en que se encuentre la enfermedad, la edad del paciente y su estado general.¹² El dirigido a la piel incluye PUVA, quimioterapia tópica, inmunomoduladores tópicos (corticoesteroides, bexaroteno, tacrolimus), y radioterapia.

El tratamiento sistémico incluye quimioterapia y otros agentes citotóxicos, fotoforesis, interferón, retinoides.

La radioterapia es útil en casos de linfomas cutáneos en estadio tumoral principalmente, aunque es limitada debido a su toxicidad. El metotrexato también es de mucha utilidad debido a su accesibilidad y bajo costo.

La quimioterapia combinada se reserva para pacientes en estadios avanzados. Los regímenes más utilizados son CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxirrubicina, prednisona) y EPOCH (etopósido, vincristina, doxirrubicina, ciclofosfamida, prednisona).¹⁰

Se presenta este caso clínico debido a la poca frecuencia de la micosis fungoide en la infancia, ya que el paciente inició con las lesiones a la edad de 9 años y fue hasta 15 años después en que se realizó el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Rodríguez AM, Guzmán VO. Micosis fungoide, comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13(2):95-98.
2. Venadero AF, Ramos GA, Llergo VR. Linfoma cutáneo de células T. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2006;15(3):158-63.
3. Girardi M. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:1978-88.
4. Pérez QB, Suárez PJ. Linfomas cutáneos de células T. *Rev Esp Patol* 2004;37(2):181-94.
5. Olguin MF, Zelarayan MF, Forero OL. Micosis fungoide en estadio tumoral. *Dermatol Arg* 2006;12(5):342-3.
6. Yuste CM, Sánchez EJ, Santos DJ. Micosis fungoide hipocrómica en la infancia. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2007;35(6):306-9.
7. Kenneth BH. Linfoma Cutáneo de Células T: Micosis Fungoide y Síndrome de Sezary En. Friedman R, editor. *Cáncer de Piel*. Madrid: Elsevier, 2006;pp:349-62.
8. Morales SM, Olsen J, Kaerlev L. El consumo de alcohol y tabaco. ¿Están asociados con micosis fungoides? *Eur J Cancer* 2001;1:273-8.
9. De Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids. *Arch Dermatol* 2005;141(18):1117-20.
10. Amaya A. Micosis fungoides: presentación de un caso. *Rev Asoc Dermatol* 2008;1:55-56.
11. Scalia G, Enz P, Kowalczyk A. Placa persistente en mejilla. Presentación de un caso. *Rev Hosp Ital B Aires* 2005;26(4):155-57.
12. Reyes FO. Los disfraces de la micosis fungoide. *Dermatología Venezolana* 1996;34(1):2-3.



El anciano: un huésped peculiar en los procesos infecciosos

René Alfredo Bourlon Cuéllar,* Irene Pérez Páez,** Christianne Bourlon de los Ríos,*** Tania Mora Arias,**
María Teresa Bourlon de los Ríos,**** Rafael Vera Urquiza,** José Alfredo Carballo Quiñones¹

RESUMEN

El envejecimiento mundial de la población y el aumento en la expectativa de vida son una realidad; ¿en qué grado puede convertirse en un problema esta buena noticia? Para los sistemas de salud sí lo es, ya que muchas veces se vuelve difícil manejar este tipo de pacientes con características peculiares. Los procesos infecciosos suelen presentarse no sólo con mayor frecuencia, sino con mayor severidad en este grupo de población. La gravedad se ha asociado con diferentes aspectos, pero uno de los más interesantes es que ésta es consecuencia del retraso en el diagnóstico y, por ende, en el inicio de un tratamiento adecuado, por el cuadro clínico inicial poco específico y muchas veces nada sugestivo que estos pacientes suelen tener. La endocarditis infecciosa parece haber cambiado su epidemiología en los últimos años, muestra un aumento considerable en la incidencia de la enfermedad en personas mayores de 60 años de edad. El diagnóstico de esta patología muchas veces no se sospecha desde el inicio, ya que clínicamente no es evidente. El retraso en el diagnóstico podría, muchas veces, evitarse con el empleo temprano del ecocardiograma transesofágico.

Palabras clave: anciano, procesos infecciosos, retraso en el diagnóstico.

ABSTRACT

The ageing of the worldwide population, is a reality, and so it is the increase in the life expectancy; this seems to be good news, but, could this be also a problem? For the health care system it is, because sometimes the management of this group of people is difficult, because of the peculiar characteristics of them. Infectious diseases in the elderly, are not only more frequent, but also more severe. Severity has been associated to different factors, but the most interesting one, is that severity seems to be a consequence of a delay on the diagnosis and initiation of therapy, due to a non specific and even no suggestive clinical presentation. Infective endocarditis epidemiology has changed in the last years, showing an increase in the incidence of this pathology in people on their sixties or older. The diagnosis can not be suspected since the beginning, because is not evident clinically. The delay on the diagnosis may be potentially overcome by the early use of transesophageal echocardiography.

Key words: elderly, infectious diseases, delay diagnosis.

* Médico adscrito a Medicina.

** Médico residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

*** Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

**** Médico residente de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

¹ Médico adscrito del Departamento de Ecocardiografía, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlon Cuéllar. Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 476, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, Mexico, DF. Correo electrónico: rene6@prodigy.net.mx
Recibido: abril, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Bourlon CRA, Pérez PI, Bourlon RC, Mora AT y col. El anciano: un huésped peculiar en los procesos infecciosos. Med Int Mex 2009;25(4):321-5.

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

La principal característica de los cambios demográficos en todo el mundo es el envejecimiento progresivo de la población. En Estados Unidos, la esperanza de vida creció de 48.3 años en el año 1900, a 71.1 años en 1950 y a 79.9 años en el 2002, de tal forma que ahora es frecuente ver que las enfermedades, en general, y en particular los procesos infecciosos, representan un reto para el clínico en este grupo de pacientes.¹ El mismo envejecimiento de la sociedad ha llevado a que la epidemiología de muchos tipos de infecciones, como la endocarditis infecciosa, se haya modificado en los últimos años.²

Los procesos infecciosos representan un tercio de las muertes en personas mayores de 65 años de edad, esto se ha asociado con el retraso que existe entre la presentación

paciente y el diagnóstico, a su vez relacionado con el desarrollo de cuadros clínicos atípicos.^{3,4}

Entre las infecciones que parecen afectar más gravemente a los adultos mayores están: neumonía, infecciones de tejidos blandos, infecciones de las vías urinarias, tuberculosis, infecciones de tipo viral e intrabdominales.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 77 años de edad, con antecedente de trombosis venosa profunda de miembros pélvicos, tratado con anticoagulación oral y filtro de vena cava inferior, y pénfigo seborreico tratado con esteroides. El padecimiento se inició con dolor en la región escapular izquierda, con irradiación al cuello, el hombro y el brazo izquierdos. A la exploración física se encontró una tumoración en el hueco supraclavicular derecho, dolorosa, de bordes irregulares y diámetro aproximado de 8 x 8 cm. Se le realizó un estudio de resonancia magnética que reveló esta misma tumoración (figura 1), por lo que se le realizó una biopsia por punción, la cual reportó células inflamatorias. Tres días después evolucionó con fiebre y leucocitosis, así como datos clínicos de embolismos sépticos en el pie derecho y la mano izquierda. Se le realizó un ecocardiograma transesofágico donde se observó vegetación sobre la válvula aórtica (figura 2) e insuficiencia aórtica (figura 3). Se inició

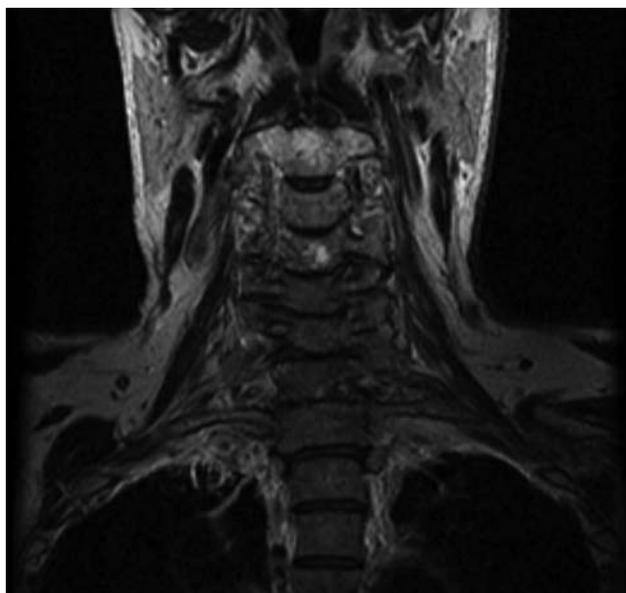


Figura 1. Estudio de resonancia magnética que reveló tumoración en el hueco supraclavicular derecho de 8 x 8 cm de diámetro.



Figura 2. Ecocardiograma transesofágico donde se observa vegetación sobre la válvula aórtica.



Figura 3. Ecocardiograma transesofágico donde se observa insuficiencia aórtica.

manejo antimicrobiano y, posteriormente, el hemocultivo se reportó positivo, se aisló *Staphylococcus aureus*. El paciente evolucionó con pobre respuesta al tratamiento y falleció a los 13 días de estancia intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

La edad avanzada se asocia con mayor frecuencia y severidad de las patologías infecciosas, lo cual es alarmante al percatarnos del envejecimiento global de la población y el consiguiente aumento de la esperanza de vida de nuestra sociedad.² Se han propuesto diferentes factores para este fenómeno: cambios anatómicos y fisiológicos propios del envejecimiento, deficiencia de la respuesta inmune,

comorbilidades, fármacos, hospitalizaciones y el retraso en el diagnóstico.^{1,5}

Cambios anatómicos y fisiológicos

Los cambios anatómicos y fisiológicos son considerados, por algunos autores, el aspecto más relevante en estos casos. Son un ejemplo de esto: la alteración de la función ciliar, la pérdida de elasticidad de diferentes tejidos, la atrofia y disminución de irrigación en la piel, alteraciones en la función neuromuscular y una baja respuesta febril ante los agentes infecciosos.¹

Diversos estudios han demostrado que el porcentaje de ancianos que no desarrollan una respuesta febril adecuada, en comparación con poblaciones jóvenes, es muy alto. Aproximadamente un tercio de las personas mayores con infecciones severas no aumentan su temperatura corporal más de 37 °C.⁶ La falta de desarrollo de fiebre puede contribuir a mayor morbilidad y mortalidad a partir de varios mecanismos. Primero, la fiebre es un signo cardinal de enfermedad, su ausencia puede llevar a un falso diagnóstico y al retraso de la terapia antimicrobiana. Segundo, la fiebre es claramente una defensa inmune del huésped, el aumento de temperatura corporal activa ciertos mecanismos, como la fagocitosis a partir de los polimorfonucleares, producción de anticuerpos y citocinas, así como la inhibición del crecimiento del patógeno.⁷ La patogénesis de ese fenómeno no está aún bien entendida.

Deficiencia de la respuesta inmune

La función leucocitaria polimorfonuclear, en estudios *in vitro*, está claramente disminuida.⁸ Algunas células productoras de anticuerpos y un tercio del total de las inmunoglobulinas del cuerpo, están presentes en las mucosas, las cuales por los cambios anatómicos y fisiológicos, naturales del envejecimiento, suelen tener cierto grado de atrofia.

El defecto en la inmunidad más claramente asociado con la edad es la alteración de los procesos inmunes mediados por células T. Existe una disminución en la proliferación celular en respuesta a los mitógenos, baja producción de citocinas, como la interleucina-2 y alteraciones en la citotoxicidad.¹

Comorbilidades

El que una infección condicione gravedad en los pacientes puede deberse, en gran parte, a la coexistencia de otras

enfermedades, las cuales pueden descompensarse cuando un individuo se somete a mayor estrés.

Fármacos

Se ha reportado que las reacciones adversas a ciertos antimicrobianos, que se dan como tratamiento en los ancianos, son mayores. Existe una especial preocupación por la administración de antibióticos de amplio espectro, así como en particular de los aminoglucósidos.⁹ Los casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile*, secundaria a los antibióticos de amplio espectro, son eventos en donde está claramente descrito que su ocurrencia es directamente proporcional a la edad.^{10,11}

Hospitalizaciones

Está claro que los pacientes mayores suelen tener una tasa de hospitalizaciones mayor que los pacientes jóvenes. Esta repetida exposición los hace susceptibles a adquirir agentes patógenos intrahospitalarios que, como bien se conoce, son agentes multirresistentes a diferentes fármacos.¹² Además, el tiempo de internamiento en pacientes jóvenes a causa de procesos infecciosos, en comparación con los mayores, es significativamente menor, lo que los hace menos susceptibles a mayores complicaciones.

Retraso en el diagnóstico

El retraso en el diagnóstico va ligado a un retraso en el tratamiento, esto suele ser el resultado de la presentación clínica atípica en este grupo de pacientes. Uno de los aspectos más importantes que suele desviarnos del diagnóstico es el bajo desarrollo de la respuesta febril. Existe también una serie de hallazgos no específicos, como alteraciones del estado mental, náusea, vómito, caídas, incontinencia, dolor lumbar o dolores referidos a diferentes partes del cuerpo.¹

Endocarditis infecciosa en el anciano

La endocarditis infecciosa se refiere a la infección que afecta la superficie del endocardio y suele localizarse no sólo en las válvulas cardíacas, sino también en las cuerdas tendinosas, a nivel de los defectos septales o en el endocardio mural. Su lesión característica es la vegetación, compuesta por una colección de plaquetas, fibrina, microorganismos y células inflamatorias.^{13,14}

La epidemiología de la endocarditis infecciosa ha cambiado en las últimas décadas, con incremento en la

incidencia en pacientes ancianos.¹⁴ En la actualidad se describen dos picos de la enfermedad, en la tercera y la sexta décadas, con la media situada entre los 55 y 67 años de edad.¹⁵

Desde el punto de vista histórico afectaba, predominantemente, a pacientes con lesiones valvulares preexistentes: la fiebre reumática es el principal factor de riesgo. Hoy en día esto ha cambiado como resultado de la disminución en la frecuencia de fiebre reumática, del incremento de la esperanza de vida en pacientes con cardiopatías congénitas, de los avances de la cirugía cardiorácica y del uso de materiales protésicos intracardiacos.¹⁰ Las lesiones valvulares degenerativas se encuentran en más de 50% de los pacientes mayores de 60 años de edad con endocarditis infecciosa, de tal forma que los pacientes de edad avanzada deberían ser examinados exhaustivamente en búsqueda de evidencia clínica de disfunción valvular.¹⁴

Las posibles fuentes de infección parecen no ser diferentes a las descritas para diferentes grupos de edad e incluyen: procedimientos dentales (35%) y quirúrgicos (28%), procedimientos diagnósticos (10%), infección en sitios de entrada de dispositivos intravasculares (13%), pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal (8%) y otros (8%).²

Los patógenos frecuentemente relacionados son: estafilococo, estreptococo y, más vinculado con endocarditis infecciosa en el anciano, el enterococo.^{2,16}

Cuadro clínico

La gran variedad de síntomas y hallazgos en la presentación clínica es lo que retrasa el diagnóstico. El cuadro clínico inicial es muy inespecífico, dentro de este cuadro se mencionan síntomas constitucionales como: letargia, fatiga, anorexia y pérdida de peso. La respuesta febril casi no se presenta y, en algunas ocasiones, la forma inicial es una insuficiencia cardíaca.

Un nuevo soplo es muy indicativo y, paradójicamente, en muchas ocasiones se llega a confundir con una válvula calcificada. Además, pueden iniciar con datos de evento vascular cerebral, complicaciones reumatológicas o alteraciones del sistema nervioso periférico.^{14,16}

Di Salvo y colaboradores describieron algunas de las características clínicas y pronósticas de este grupo peculiar de pacientes. Se encontró mayor incidencia de anemia, antecedente de marcapasos y el agente causal más frecuentemente relacionado fue *S. bovis*. Los nódulos

de Osler y las lesiones de Janeway prácticamente no se observaron.¹⁷

Ecocardiograma

La sensibilidad diagnóstica para detectar endocarditis infecciosa tuvo una importante mejora con el advenimiento de la ecocardiografía en el decenio de 1980.¹⁸ A pesar de que el ecocardiograma transtorácico es útil en el diagnóstico, su sensibilidad es muy variable y se modifica dependiendo del grupo de edad en el que se realice, la tasa de detección en pacientes menores de 50 años con ecocardiograma transtorácico es de 75% y en mayores de 65 años de 45%, esto parece estar afectado por lesiones valvulares calcificadas y válvulas protésicas, que son hallazgos comunes en los grupos de mayor edad. El ecocardiograma transesofágico tiene mayor sensibilidad para detectar endocarditis infecciosa y una tasa de detección, en cualquier grupo de edad, de 90 a 93%.²

Tratamiento

Las recomendaciones más recientes son las de la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana de Cardiología. Se recomienda que posterior a la toma adecuada de muestras, se inicie el tratamiento antibiótico en forma empírica, el cual deberá estar dirigido al estreptococo; se sugiere la combinación de una penicilina y un aminoglucósido. En los casos de sospecha de estafilococo se deberá iniciar con una penicilina sintética, como la nafcicilina o con vancomicina. En casos con antecedente de prótesis valvular, se inicia en forma empírica con vancomicina y gentamicina. El tratamiento deberá ajustarse, posteriormente, de acuerdo con los resultados obtenidos de los cultivos y pruebas de susceptibilidad.¹⁹

Por lo general, se requerirán tratamientos prolongados, que van de cuatro a seis semanas. El tratamiento con antibióticos intravenosos es lo óptimo porque ofrece mayor biodisponibilidad del antibiótico.²⁰

Las indicaciones para cirugía son, en caso de válvula nativa, descompensación hemodinámica debida a regurgitación valvular aórtica y mitral, fiebre o bacteriemia persistente por más de ocho días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, absceso, pseudoaneurisma, daño valvular o fistulas que indiquen que se deben a la propagación local de la infección y presencia de microorganismos altamente resistentes al tratamiento o que tengan alto potencial de destrucción tisular.¹⁹

En casos de válvulas protésicas, las indicaciones para cirugía son: endocarditis infecciosa en etapas tempranas, y en las etapas tardías cuando hay complicaciones por disfunción valvular, incluidos: fuga perivalvular u obstrucción, cultivos persistentemente positivos, formación de abscesos, alteraciones de la conducción o en casos de grandes vegetaciones en las que el estafilococo sea uno de los agentes infectantes.¹⁹

REFERENCIAS

- Bender BS. Infectious disease risk in the elderly. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:57-64.
- Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90-97.
- Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, et al. Características clínicas y pronósticas de la endocarditis infecciosa en el anciano. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(11):1437-42.
- Thell R, Martin FM, Edwards JE. Bacterial endocarditis in subjects 60 years of age and older. *Circulation* 1975;51:174-82.
- Villar T, Zamora A, Cánovas C. Endocarditis: un diagnóstico difícil en el anciano. *Rev Mult Gerontol* 2005;15(2):92-96.
- Hanson D, Murphy PA, Silicano R, Shin HS. The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. *J Immunol* 1983;130:216-21.
- Brüunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:15-39.
- Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260-3.
- Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.
- Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980-1982. *J Infect Dis* 1985;151:476-81.
- O'Callaghan AS, Yuste M, Armadansa L, Almirante GB, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 2002;115(13):499-500.
- Kemper P, Murtaugh CM. Lifetime use of nursing home care. *N Engl J Med* 1991;324:595-600.
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-30.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139-49.
- Cruz JM, Martínez R, García M, Zarzalejos JM, De la peña F. Endocarditis infecciosa en el anciano. *An Med Interna (Madrid)* 2003;20(11):569-74.
- Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, et al. Infective endocarditis –a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine* 2001;80:298-307.
- Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;24(17):1576-83.
- Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53.
- The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary. *Eur Heart J* 2004;25:267-76.
- Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart* 2006;92:1694-700.

Embolia pulmonar por inyección de polipropileno. Reporte de un caso

Maribel García Camacho,* Fernando García Dolores,** Patricia Luján González,*** Yazmín Herrera Soto*

RESUMEN

Las cirugías estéticas se han incrementado en los últimos años y es común que las realicen personas no calificadas y que utilicen productos obsoletos y contraindicados, como los inyectables. La mayor parte provoca alteraciones locales, con deformidades incorregibles o complicaciones sistémicas que llegan a ocasionar la muerte. Se comunica el caso de una mujer de 22 años de edad, con embolia masiva, secundaria a inyección de polipropileno para aumentar el volumen de las glándulas mamarias.

Palabras clave: embolia pulmonar, embolia masiva, polipropileno, glándula mamaria.

ABSTRACT

The cosmetic surgeries have been increased in the last years; it is common those are realized by not qualified persons with obsolete products contraindicated as injectable materials. Most provokes local alterations with incorrigible deformities or systemic complications being able to cause the death. We report the case of women of 22 year old with massive embolism, secondary to injection of polypropylene to increase mammary volume.

Key words: pulmonary embolism, massive embolism, polypropylene, mammary gland.

En años recientes se ha incrementado el interés por la imagen corporal. La Asociación Americana de Cirugía Plástica y Estética (ASAPS) reporta que desde el año 2002 se llevan a cabo 6.9 millones de cirugías estéticas anuales en Estados Unidos. El número de procedimientos se incrementó 22.8% de 1997 a 2002. En esas estadísticas no están incluidos los procedimientos ilegales realizados por personal no capacitado o con productos ilícitos. En 1991, la FDA prohibió la venta de silicón con propósito cosmético, la ASAPS considera que el uso de este material es controvertido.¹

* Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Anatomía Patológica, Servicio Médico Forense, Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal.

*** Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Departamento de Posgrado, Instituto Politécnico Nacional.

Correspondencia: Dr. Fernando García Dolores. Departamento de Anatomía Patológica, Servicio Médico Forense, Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal. Av. Niños Héroes 112, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.
Correo electrónico: garciaddf@yahoo.com
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: García CM, García DF, Luján GP, Herrera SY. Embolia pulmonar por inyección de polipropileno. Reporte de un caso. Med Int Mex 2009;25(4):326-9.

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

La inyección de materiales extraños para aumentar el volumen mamario fue una técnica utilizada en los decenios de 1960 y 1970; actualmente está en desuso pero aún la realiza personal no calificado y ha cobrado cierto auge en el grupo de transexuales, como método de feminización con resultados catastróficos.²

Las complicaciones locales, secundarias a la inyección de materiales extraños, pueden ser una reacción inflamatoria llamada siliconoma (induración, eritema, aumento de temperatura, deformidad, y dolor en la glándula mamaria); reacción al cuerpo extraño llamada mastitis oleogranulomatosa (granulomas, fibrosis); ulceraciones, fistulas o infección.^{2,3}

Las complicaciones sistémicas observadas pueden ser: hepatitis granulomatosa, neumonitis,¹ hipergamaglobulinemia, embolismo sistémico masivo, neumonía lipóidica exógena, muerte súbita secundaria a edema agudo pulmonar severo, carcinoma de células escamosas (asociado con inyección de aceite mineral),² síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de embolia grasa.⁴

La tromboembolia pulmonar fue descrita hace más de 140 años por Rudolph Virchow. Se caracteriza por el desprendimiento de un trombo desde el sistema venoso periférico, que migra hasta la circulación menor o la vasculatura arterial pulmonar. La incidencia es de 1

por cada 1,000 por año en Estados Unidos, con más de 250,000 hospitalizaciones y más de 50,000 defunciones anuales. La mortalidad es de 15% en pacientes hospitalizados en los últimos 40 años, la mayoría diagnosticados *postmortem*. En nuestro país no se cuenta con estadísticas precisas al respecto.⁶

Los factores de riesgo para tromboembolia pulmonar son: tromboembolia pulmonar previa, cirugía mayor, cáncer, obesidad, traumatismo, fractura de cadera, embarazo y puerperio, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, evento vascular cerebral, tratamiento con estrógenos, inmovilización prolongada, sepsis, trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos.^{6,7}

Las causas comunes de tromboembolia pulmonar son placas de ateroma, gas, líquido amniótico y grasa. Sin embargo, se han reportado otros padecimientos causantes como: pancreatitis, anemia de células falciformes, necrosis hepática, hepatitis viral fulminante, infusión de lípidos, propofol, ciclosporina A o procedimientos como histerosalpingografía y, en este caso, estéticos con inyección de materiales extraños.⁴

La embolia por silicón se comporta clínicamente como un síndrome de embolia grasa de origen no traumático, que se caracteriza por síntomas respiratorios, hematológicos, neurológicos y cutáneos debidos a la oclusión de múltiples vasos sanguíneos con émbolos de grasa. La forma fulminante se presenta con una frecuencia de 0.2% y conduce a la muerte en pocas horas.⁸⁻¹⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 22 años de edad, ocupación bailarina, con antecedentes de colocación y rechazo de implante mamario bilateral. Se encontraba en tratamiento empírico para aumento de volumen mamario a base de inyecciones de "compómero" biopolímero II. Treinta minutos posteriores a la aplicación de la tercera dosis del tratamiento tuvo dificultad respiratoria que progresó a paro respiratorio y muerte. El cadáver fue trasladado al Servicio Médico Forense del Distrito Federal para la realización de la necropsia de ley y determinar la causa de muerte.

Al examen externo mostró: cianosis en la cara y en los lechos ungueales, petequias subdérmicas en la parte posterior del tórax. Cinco cicatrices queloides, la mayor de 49 x 3 cm en la región pélvica anterior y la menor de 1.5 x 1 cm en el hemitórax izquierdo. Tres úlceras de 2.5

cm, dos de ellas en el lado izquierdo del hemitórax y otra en el derecho (figura 1).



Figura 1. Ausencia de glándulas mamarias y cicatrices queloides en el tórax y la pelvis.

El encéfalo pesó 1,380 g, estaba aplanado, con disminución de los espacios intercisurales, congestionado, con puntillero hemorrágico en la sustancia blanca. El esófago, la laringe y la tráquea tenían las mucosas intensamente congestionadas. El tórax carecía de tejido glandular mamario, al corte con infiltrado hemático subcutáneo y muscular, con material transparente (aceite) alojado entre los tejidos (figura 2). El pulmón derecho pesó 630 g y el izquierdo 520 g, con abundante líquido espumoso asalmonelado que escurría en el parénquima, petequias subpleurales congestionados. El corazón pesó 200 g, con petequias subepicárdicas. El hígado, el bazo, el páncreas y los riñones estaban congestionados en su superficie y al corte.

El diagnóstico macroscópico fue de congestión visceral generalizada, quedó pendiente conocer la causa de la muerte hasta tener los estudios de laboratorio.

Se tomaron muestras de sangre, contenido gástrico y material oleoso para estudio químico toxicológico, y fragmentos de encéfalo, médula espinal, corazón, pulmón, hígado y riñón para estudio histopatológico.

El material oleoso se analizó con la técnica de cromatografía de gases y espectrometría de masas; el resultado fue positivo a cadenas de monómeros (polipropileno).

La muestra de sangre resultó negativa al alcohol y a drogas comunes.

Los hallazgos microscópicos fueron:

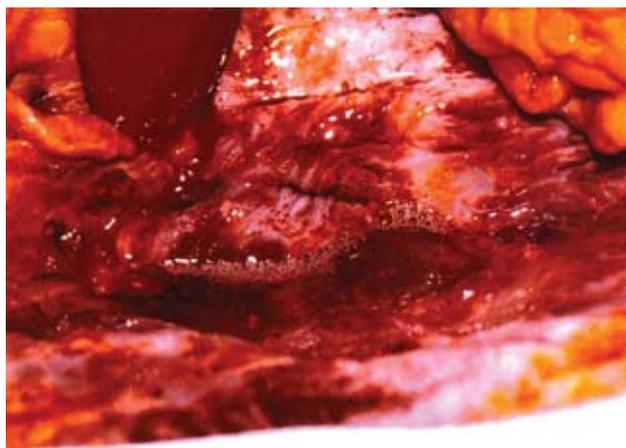


Figura 2. Diseción de torax con presencia de material transparente (de aspecto oleoso) alojado entre los tejidos blandos.

Encéfalo con edema cerebral, trombos con microvacuolas, hipoxia anóxica.

Médula espinal con isquemia aguda.

Corazón con infarto agudo de miocardio.

Pulmón con edema pulmonar, congestión vascular, trombos por microvacuolas (figuras 3 y 4).

Hígado con congestión pasiva crónica.

Riñón con necrosis tubular aguda y trombos con microvacuolas.

Páncreas con congestión vascular y trombos con microvacuolas.

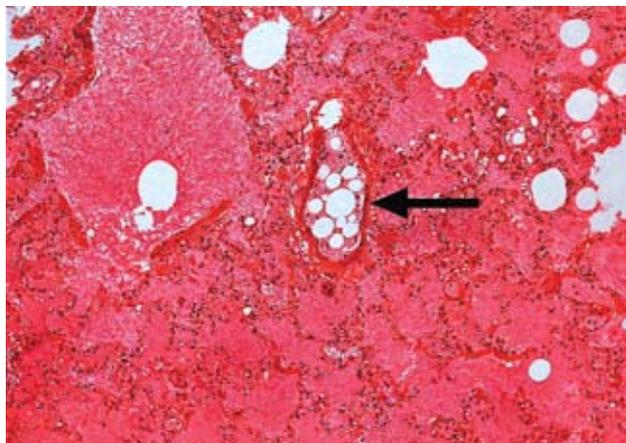


Figura 3. Corte histológico de pulmón (100x) donde se observan los sacos alveolares ocupados por líquido y una estructura vascular con vacuolas claras (flecha). Tinción con hematoxilina y eosina.

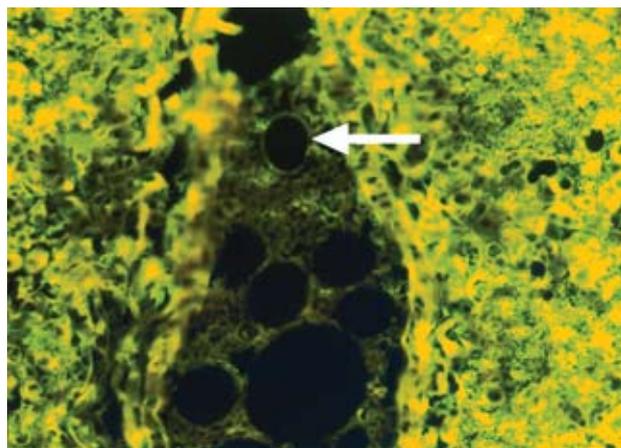


Figura 4. Estructura vascular de pulmón donde se observa el reforzamiento de las membranas en las vacuolas de polipropileno (flecha) Epifluorescencia 400x.

DISCUSIÓN

Debido a la preocupación por la imagen corporal, la cirugía estética se ha incrementado en los últimos años y, desafortunadamente, estos procedimientos aún los realiza personal no capacitado, con productos obsoletos y contraindicados. En el caso que aquí se reporta se expone la práctica ilegal de inyección de biopolímero II, cuya composición principal es el silicón.^{1,3}

El biopolímero II es un polímero que sintetizó por primera vez, en 1902, el químico alemán Röhm y que lo patentó como plexiglas®, en 1928. En 1940 se utilizó por primera vez para cubrir un defecto del cráneo. Está compuesto por largas cadenas de CH₃ (grupo metilo) alternadas con silicio y oxígeno; es mejor conocido como silicón y la clase más común es el polidimetilsiloxano. De acuerdo con sus especificaciones técnicas permanece definitivamente en el sitio de aplicación, carece de potencial migratorio, con mínima reacción de cuerpo extraño. Las indicaciones para la aplicación de este material son: corrección de cicatrices y arrugas. Las contraindicaciones son: no inyectarlo en la glándula mamaria, tendones, ligamentos, músculos o en vasos sanguíneos porque causa infartos u obstrucción.

Las consecuencias de la inyección de este material pueden tratarse si se identifican a tiempo. En el mejor de los casos el daño es reversible y curable, pero es relativamente frecuente observar complicaciones letales o con daño permanente e irreparable, incluida la muerte.^{1,2,3,14}

El mecanismo por el que el silicón ocasiona embolia pulmonar no está completamente definido; sin embargo, se han propuesto varias causas, como: inyección intravascular del material, exceso en la presión tisular inducido por largas y repetidas dosis, demasiada presión en el momento de la inyección o masaje local. Todas estas causas podrían condicionar un efecto de migración, absorción y distribución quizá por la vía linfática en la circulación sistémica y, posteriormente, en la circulación pulmonar. Otros mecanismos propuestos para el paso a la circulación son la fagocitosis por histiocitos o por el sistema retículo endotelial.^{1,2}

También se ha visto que, después de una inyección de material, los vasos sanguíneos se rompen y lesionan los adipositos; se forman microtrombos de lípidos que son llevados a la circulación sanguínea por la fuerza de la aplicación, los que finalmente se alojan en los capilares pulmonares.⁴

En estudios de histopatología se han descrito: edema pulmonar, congestión vascular y trombos por microvacuolas en el pulmón y el encéfalo en casos de embolia pulmonar por silicón. Estos datos se encontraron en los cortes histológicos del caso reportado.^{1,5}

Si bien es cierto que los émbolos hallados en el pulmón y el encéfalo no son propiamente grasos, sí contienen material oleoso que se comporta como tal;¹⁵ por ello las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la necropsia pueden describirse con base en el síndrome de embolia grasa.

En este caso, la hipoxemia manifestada por cianosis de la cara y los lechos ungueales, petequias subdérmicas en la parte posterior del tórax y edema cerebral, son datos que se reportan en el síndrome de embolia grasa.^{8,9}

En conclusión, la embolia masiva por silicón suele ocurrir por incremento de la presión en los tejidos perivasculares, lo que favorece la absorción del biopolímero,

o por un efecto de migración del material depositado en los tejidos blandos hacia la circulación.

REFERENCIAS

1. Eroston AP, Schueler H, Perper JA. Massive systemic silicone embolism. A case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27:97-102.
2. Ochoa PJA, Escamilla LMI. Inyección de materiales extraños para aumento de volumen mamario. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Sanid Milit Mex* 2006;60(6):417-9.
3. Fontbona M, Altura M, Gacitua H, Britzmann B. Consecuencias de la inyección de silicona líquida en mamas. *Rev Chilena de Cirugía* 2003;55(4):389-93.
4. Santos MLE, Pulido T, Bautista E, y col. Caso clínico de síndrome de embolia grasa secundaria a inyección intramuscular de material oleoso. *Rev Inst Nal Enf Res Mex* 2004;17(4):272-9.
5. Kyung YC, Se H, Il HK, Young SC, et al. Clinicopathologic review of pulmonary silicone embolism with special emphasis on the resultant histologic diversity in the lung. A review of five cases. *Yonsei Medical Journal* 2002;43(2):152-9.
6. Porres AM, Porres MM, Flores GC. Tromboembolia pulmonar. *Med Int Mex* 2003;19(2):89-105.
7. Cabrera RA, Martínez ZR, Sobrevilla CP, y col. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en medicina interna. *Gac Med Mex* 2007;143(1):29-33.
8. FernándezAO, Uribe RM, OrtizAA, Arias DC, Castro ME. Embolismo grasa. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(3):186-90.
9. Ochoa GFJ, Saralegui RI, Fernández EV, Fernández MME. Síndrome de embolia grasa. *Emergencias* 1998;10(2):123-5.
10. Bulger E, Smith D, Maier R, Jurkovich G. Fat embolism syndrome. *Arch Surg* 1997;132:435-9.
11. Jacobs S, al Thagafi MY, Biary N, Hasan HA, et al. Neurological failure in a patient with fat embolism demonstrating no lung dysfunction. *Intensive Care Med* 1996;22(12):1461.
12. Meele C, Fitzpatrick GJ, Phelan DM. Cerebral oedema and the fat embolism syndrome. *Intensive Care Med* 1987;13(14):291-2.
13. Pell AC, Hughes D, Keating J, Christie J, et al. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patient foramen ovale. *N Engl J Med* 1993;329(13):926-9.
14. Cuenca GR, Rivas JL, Lugo BI. Implantation of non-ethical materials of dubious quality. *Cir Plast* 1998;8(2):59-66.
15. Schmid A, TzurA, Leshko L, et al. Silicone embolism syndrome: a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest* 2005;127:2276-81.

Carta al editor

Mayo 22, 2009

Sr. Dr. D. Manuel RAMIRO HERNANDEZ
Editor. Medicina Interna de México

AL EDITOR:

Leímos con interés el trabajo de los doctores HURTADO-TORRES y ZARAZÚA-JUAREZ, sobre los hallazgos hematológicos en pacientes con tuberculosis pulmonar.¹ Nos llamó mucho la atención de que tanto en el título del trabajo como en el texto se emplea el término de “biometría hemática”. Atendiendo a la etimología de este término (*bios* = vida, *metros* = medida) hemos señalado de manera reiterada que es incorrecto en tanto que el estudio no se refiere a la medida de la vida, por lo que debiera abandonarse.^{2,3} Probablemente los estudios que miden “la vida” de una persona sean el electroencefalograma y/o el electrocardiograma, pero ciertamente la cuenta de células de sangre periférica no es una forma de medir la vida. El término de “biometría hemática” no se usa en todo el mundo de habla castellana; en España por ejemplo, se le llama “hemograma”. El término “citometría hemática” parece ser el más adecuado para referirse a la medición de las células de la sangre (*bitos* = célula, *metros* = medida, *haema*, *haematos* = sangre) y es el que mejor describe al estudio de laboratorio destinado a informar sobre el número y las características de las células de la sangre.^{2,3} Resulta interesante hacer notar que en el mismo número de la revista Medicina Interna de México, CARRILLO-ESPER y colaboradores emplean el término más adecuado para referirse a la medición de las células sanguíneas.⁴

Valga esta observación para resaltar el cuidado que debemos tener los médicos al emplear términos correctos

para expresarnos. No debiéramos permitir que muchos disparates lingüísticos –barbarismos– se hagan del uso común. La “biometría hemática” parece caber dentro de los barbarismos médicos.

Dr. Guillermo RUIZ-REYES
Director emérito. Laboratorios Clínicos de Puebla

Dr. Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES
Director, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla
Laboratorios Clínicos de Puebla

Dr. Guillermo J. RUIZ-DELGADO
Sub-director, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla
Laboratorios Clínicos de Puebla

REFERENCIAS

1. Hurtado-Torres GF, Zarazúa-Juárez M. Hallazgos en la biometría hemática de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Med Int Mex* 2009;25:101-4.
2. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Citometría hemática. En Ruiz-Reyes G, editor. *Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio*. México: Editorial Médica Panamericana, 2004;pp:75-90.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G, Ruiz-Delgado GJ. Interpretación de la citometría hemática. Índices y parámetros eritrocíticos. Definición de anemia. En: Ruiz-Argüelles GJ, editor. *Fundamentos de Hematología*, 4ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2009;pp:13-24.



Respuesta a la carta al editor

Les agradezco mucho la nota que nos enviaron. Desde luego pienso que tienen la razón sobre la conveniencia de llamar a la biometría hemática como citometría hemática o como hemograma, conforman ustedes un muy destacado grupo de hematólogos, que además han escrito mucho y no sólo en español. Sin embargo, voy a tratar de justificar porqué en dos artículos del mismo número de la revista, el mismo estudio aparezca como biometría hemática en uno y como citometría hemática en el otro.

Es una política de la revista respetar hasta donde sea posible el lenguaje escrito de los autores, cuidamos al máximo sus escritos y procuramos realizar correcciones sólo cuando esto es indispensable para emitir un documento claro y entendible para todos los lectores, no pocas discusiones tenemos con los correctores de estilo en cada número, para hacer comprender que el lenguaje médico tiene un espacio y una utilidad específicos; realizar correcciones buscando pulcritud extrema puede desvirtuar el escrito y terminar por hacerlo poco claro. Por otro lado pienso que el lenguaje se crea y se usa en la calle y que los diccionarios y las academias realizan ajustes y correcciones siempre tardíamente.

Frente al caso específico de biometría, la palabra se encuentra incluida en el diccionario de la Academia de la

Lengua Española con la acepción de: *estudio mensurativo o estadístico de los fenómenos o procesos biológicos*, de tal manera que con el complemento hemática pudiera ser que no resultara tan incorrecto su uso, puesto que se están midiendo variables de la sangre. Por otro lado debemos aceptar que constituye la forma con la que nos referimos la mayoría de los médicos al estudio y la manera que los laboratorios responden de manera escrita a la solicitud de los médicos, hice una revisión rápida y diez de los laboratorios que busqué, en la Ciudad de México se refieren al estudio como biometría hemática. Efectivamente hemograma es un término utilizado en España y aceptado también por el Diccionario de la Academia de la Lengua, sin embargo, no es utilizado ampliamente en México. No necesariamente como se habla y escribe en España es correcto, sino tendríamos que decir cacahuete por cacahuete, o chapapote por chapopote, ambas palabras de origen nahuatl corregidas por la Academia. Citometría es un término que empieza a utilizarse más en México y que probablemente acabe por imponerse, aunque la Academia aún no lo incluye en su diccionario.

Manuel Ramiro H.
Editor



Autor: Paco Ignacio Taibo II

Título: *Temporada de zopilotes. Una historia narrativa de la Decena Trágica*

Editorial: Planeta

Edición: primera

País: México, 2009

Paco Ignacio es un escritor prolífico y de gran éxito, aunque alguna parte de la crítica, la muy ortodoxa, no alaba frecuentemente sus obras; sin embargo, es muy leído y muchos compran sus obras, han sido muy exitosas las biografías que ha escrito sobre el Che Guevara y sobre Pancho Villa, se han convertido incluso en referencia sobre el tema, ambas forman parte de las obras históricas. Es además un gran escritor de novela negra, en ambos géneros ha recibido muchos e importante premios.

La Decena Trágica es un momento de la Revolución Mexicana que no es el más conocido ni analizado, con cierta frecuencia su estudio y conocimiento empieza y termina con la muerte de Madero y Pino Suárez y el encumbramiento de Huerta, sin percibir que participaron muchos otros personajes y las situaciones que ocasionaron o facilitaron el golpe de Estado y la manera en la que culminó, fueron muy complejas.

Las obras de Paco Ignacio Taibo II son muchas y muy diversas, algunas como las dos biografías ya comentadas son muy extensas; sin embargo, *Temporada de zopilotes* tiene sólo 150 páginas, en ellas consigue un análisis profundo e inteligente de las situaciones que condujeron al golpe militar, la participación de los personajes de ambos bandos y los extranjeros que participaron en los acontecimientos.

La obra consta de 32 capítulos muy breves, con la escritura precisa, pulcra y chispeante que caracteriza al autor, consigue capturar al lector y llevarlo atento a puntos difíciles y críticos de la Decena Trágica. Nos relata los grandes desacuerdos y muy difíciles situaciones con los que Madero gobernaba, hace un análisis muy crítico del

Presidente Madero, aunque a pesar de referir los grandes errores e incluso el manejo descuidado de las situaciones, es siempre profundamente respetuoso, nos da a conocer la participación de su hermano Gustavo, la falta de atención que todos pusieron a sus puntos de vista, que desafortunadamente resultaron todos acertados, lo que condujo a que fuera la primera víctima mortal. Nos quedamos un poco sorprendidos que la participación de Pino Suárez no sea analizada ni comentada, a no ser en el momento de su aprehensión y después en su asesinato. La participación de los generales Villar y Ángeles está muy bien descrita y nos relata cómo Felipe Ángeles se salva de ser fusilado junto con el Presidente Madero, y cómo después consigue irse al exilio después de permanecer preso varios meses, no lo comenta el autor pero es probable que haya sido por su perfil profesional de militar que fue respetado por los golpistas, a pesar de su leal participación con el gobierno constituido.

Quizá la parte más brillante sea la descripción y análisis de los generales insubordinados, Bernardo Reyes, Manuel Mondragón, Aureliano Blanquet y Félix Díaz son seguidos por el autor, descrita su participación y revisado cómo son víctimas de su soberbia y ambición de manera tal que Victoriano Huerta logra que empiecen la batalla y al terminar ésta quedarse prácticamente como único victorioso e irse deshaciendo de ellos, unos murieron nada más iniciada la reyerta y los otros lo fueron haciendo lejos del poder que buscaban. Vale la pena comentar que Taibo hace una crítica a los hijos del General Bernardo Reyes. Por supuesto es detenidamente analizada la participación del embajador americano como un factor determinante en el desarrollo de los acontecimientos, nos descubre porqué el embajador tenía rencillas personales con el Presidente Madero. También nos es relatada la valiente participación del embajador cubano, aunque haya resultado insuficiente para evitar, cuando menos, los asesinatos con los que culmina la asonada.

En el capítulo 32, que llama epílogos, seguramente porque es más de uno, nos hace una precisa referencia de lo que resultó con cada uno de los participantes desde las víctimas hasta los asesinos.

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

Por último termina el libro con un comentario muy puntual sobre la bibliografía y recomienda algunas lecturas que le parecen determinantes para el estudio de la Decena Trágica.

Temporada de zopilotes es una obra que nos acerca de manera fácil a un periodo muy complicado de nuestra historia.

Autor: Luis Spota

Título: *La pequeña edad*

Editorial: Grijalbo

Edición: tercera

Pais: México, 1979

Mencionada dentro de la bibliografía comentada en la obra *Tierra de zopilotes* que reseñamos antes. Publicada originalmente en 1964. Con esta obra Spota pensaba escribir una trilogía sobre la Revolución Mexicana, finalmente sólo escribió ésta sobre la Decena Trágica.

Es una obra intimista que se desarrolla en diez capítulos, uno por cada día de los días de la Decena Trágica. Con la palabra a la vez rica y sencilla, el autor consigue una descripción de la situación, ligando los detalles históricos y políticos del problema con las consecuencias que tan terrible acontecimiento acarrea en los personajes.

Los personajes ocupan toda la gama social, desde curas hasta comerciantes, de los militares participantes que ocasionan los daños hasta los trabajadores que sufren las consecuencias, desde niños hasta ancianos.

Un rico comerciante extranjero y su familia son el centro de la trama, en la que van revisando detenidamente las situaciones de un amplio grupo social del principio del siglo XX, y cómo a todos la existencia se les complica terriblemente con las batallas cercanas a la Ciudadela, cómo avanzan día a día los acontecimientos militares, cómo son comentados por los diferentes miembros de la compleja sociedad que conforman los personajes de *La pequeña edad* constituyen una magnífica ligazón. Durante toda la obra se siente el profundo daño que reciben, pero también se adivina cómo los participantes y sus víctimas son unos cuantos, cómo una gran parte de la ciudad y por supuesto del país no resultan alterados, que parece ser lo que sucedió en esta revuelta.

No es una de las obras más famosas de Spota, pero describe unos acontecimientos convulsos de manera extraordinaria y como toda su obra se puede leer de manera muy fácil y siempre resulta enriquecedora.

Dr. Manuel Ramiro H

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". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG 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