



La medicina personalizada no es sólo farmacogenómica

Alberto Lifshitz

La literatura médica —y hasta la popular— se ha visto invadida en los últimos tiempos por la idea de una medicina personalizada, pero haciéndola equivalente a la farmacogenómica. Se la describe como la confección del tratamiento farmacológico de acuerdo con las características individuales de cada paciente, la selección de la terapéutica a la medida de cada persona, de tal modo que no todos los pacientes con una misma enfermedad se atienden igual, sino que se depende de las características individuales de cada caso. No se trata de crear medicamentos o dispositivos que sean únicos para un solo paciente sino de clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a una cierta enfermedad o en su respuesta a un tratamiento específico. Las intervenciones preventivas o terapéuticas se pueden, entonces, concentrar en aquellos que se beneficiarán de ellas, ahorrando gastos y efectos colaterales a los que no tienen posibilidades de que ello ocurra. Hoy, como nunca antes, pueden identificarse marcadores moleculares de la presencia o riesgo de una enfermedad, de susceptibilidad, de protección o de respuesta diferencial al tratamiento.

La terapéutica hasta ahora ha sido genérica, aproximadamente la misma para quienes comparten una misma enfermedad; esta terapéutica es la que se ha mostrado más útil para la más amplia población, con base en las estadísticas que consideran promedios poblacionales y que soslayan las excepciones. La terapéutica se empieza a individualizar a partir, por supuesto, del diagnóstico preciso pero también al considerar las diferencias en edad, peso, superficie corporal, las funciones renal y hepática, la historia de alergia o intolerancia y otras variables.

Hoy se plantean variables adicionales que revolucionarán la terapéutica y que tienen, en efecto, que ver con la farmacogenómica. Los polimorfismos permiten predecir la respuesta terapéutica y la aparición de efectos adversos;

ayudan a decidir el no administrar un cierto fármaco a un paciente porque le hará más daño que bien. En teoría permiten elegir el medicamento adecuado, a la dosis adecuada, con el fraccionamiento y distribución adecuados, por el tiempo adecuado en el paciente adecuado, lo que ha sido siempre el *desideratum*. El asunto es aún naciente, pues aunque se ha descubierto una gran cantidad de marcadores genéticos, la validación clínica de estos marcadores está ocurriendo a una velocidad más lenta, pues enfrenta dificultades económicas y metodológicas y hasta regulatorias. Pero cabe, desde luego, vislumbrar la posibilidad ampliamente imaginada de un carnet personal que enliste las enfermedades a las que el individuo tiene mayor riesgo, aquellas contra las que está genéticamente protegido, y con bases farmacogenómicas, los medicamentos que pueden generarle reacciones adversas, aquellos que originarían respuestas favorables, los que no serán eficaces, además de otras características personales que definan su perfil.

Pero esta identidad entre medicina personalizada y farmacogenómica queda un tanto corta y no le hace justicia a la práctica clínica tradicional, pues en una visión más amplia, una medicina personalizada no sólo se refiere al uso de fármacos para prevenir o tratar enfermedades, sino también a la consideración de la individualidad del paciente en todos los sentidos y no únicamente en el que se refiere a su respuesta potencial a los medicamentos. Es verdad que el que cada paciente es un ser único e irrepetible ha sido frecuentemente dejado de lado en razón de encontrar respuestas que beneficien a mayor número de enfermos. El concepto mismo de enfermedad (en el sentido nosológico) no resulta más que un artificio operativo y didáctico que busca las similitudes entre distintos enfermos pero soslaya las diferencias. La contrastación con el “padecimiento” ilustra las diferencias entre un constructo y el sufrimiento verdadero, entre lo que dicen los textos y lo que padecen los enfermos. El viejo aforismo de que “no hay enfermedades sino enfermos” ilustra el reconocimiento ancestral de que la visión nosológica es artificiosa, sin negarle su valor práctico.

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

La salud pública, no obstante, se tiene que centrar en grandes conjuntos de individuos para los que se aspira a ofrecer respuestas colectivas. El pensamiento clínico, si bien tiende a individualizar a los pacientes, no deja de tener como referentes los grupos de enfermos y suele contrastar las descripciones nosográficas con las características individuales de los dolientes, a veces menospreciando algunas diferencias que surgen en tal intento de analogía, pero hay que partir de la idea de que cualquier generalización tiene un componente mayor o menor de artificio. Antonio Machado decía: “por más vueltas que le doy no hallo manera de sumar individuos”.

La individualización del paciente implica una consideración a sus diferencias, las que pueden ser de muchos tipos: intelectuales, culturales, económicas, de hábitos y costumbres, de creencias y prejuicios, temores, aprensiones, expectativas, deseos y, por supuesto, biológicas. Eludir la consideración de estas diferencias no sólo significa una falta de respeto al paciente sino también un mayor riesgo de fracasos terapéuticos.

El diagnóstico, por ejemplo, se ha centrado en el nombre de la enfermedad (diagnóstico nosológico) lo que resulta a todas luces insuficiente para las decisiones que le suceden. Si utilizamos como ejemplo la diabetes, es obvio que no todos los diabéticos son iguales aunque compartan los criterios diagnósticos y la designación de la enfermedad que los ataca. La decisión terapéutica y el pronóstico apenas se pueden esbozar con el sólo enunciado de la diabetes, pues simplemente se distingue la mellitus de la insípida, la tipo 1 de la tipo 2, la antigua de la reciente, la grave de la leve, la complicada de la que no está, la que

tiene secuelas de la que carece de ellas, la del individuo competente de la del incompetente, la del comprometido de la del indolente, la del que tiene redes sociales de ayuda de la del que carece de ellas, la del pobre de la del rico, la del viejo del joven, la del analfabeta de la del ilustrado, la del asegurado de la de la población abierta, la del que tiene enfermedades asociadas del que carece de ellas, etc.

En otras palabras, dos pacientes con la misma enfermedad pueden acaso compartir la lesión anatómica o el trastorno fisiopatológico, pero obviamente tendrán diferencias en la magnitud, la duración, los órganos involucrados, las enfermedades asociadas, el estado funcional previo, la edad, incluso la respuesta fisiológica, etc. La variabilidad entre pacientes puede ser muy grande, al grado que algunos no tienen ninguna respuesta al medicamento o tienen reacciones adversas graves. Esto se puede deber a las condiciones en que en ese momento se encuentra el organismo, por ejemplo, por mala función renal o hepática, o a diferencias genéticas que imprimen su peculiaridad, no necesariamente en términos de genes sino de unidades más simples, como los polimorfismos de un solo nucleótido o *snips*.

Personalizado es algo adaptado o preparado a las necesidades o deseos de cada persona a la que se destina. Hoy se habla, por ejemplo, de documentos, utensilios, cosméticos, prendas, instrumentos y equipos personalizados. Una medicina personalizada es la que está dirigida a las características individuales del paciente, no sólo en términos del mejor fármaco para él, sino de una serie de recomendaciones y consejos que se adaptan específicamente a sus necesidades.



Uso de antibióticos profilácticos en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal hospitalizados en la unidad de terapia intermedia del Hospital Ángeles del Pedregal. Revisión de dos años

Mariana López Nuche,* Enrique Juan Díaz Greene,** Ignacio de Jesús Monteón Batalla***

RESUMEN

Antecedentes: los antibióticos profilácticos han demostrado disminuir la incidencia de complicaciones quirúrgicas. Actualmente existen guías internacionales para su uso, de acuerdo con el tipo de cirugía, grado de contaminación de la herida y patógenos frecuentes. Sin embargo, la bibliografía reporta que los antibióticos profilácticos no suelen ser adecuados; incluso, prolongar su administración no ha demostrado mayores ventajas y, en cambio, sí favorecen la aparición de infecciones en sitios diferentes al quirúrgico, y mayor índice de resistencia bacteriana y elevación de costos.

Material y método: estudio observacional y retrospectivo de dos años, con una muestra de 75 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intermedia del Hospital Ángeles del Pedregal y a quienes se efectuó cirugía gastrointestinal. Se registraron las variables: edad, sexo, días de estancia hospitalaria, riesgo ASA, antibióticos prescritos con fines profilácticos y la duración de su administración.

Resultados: 57.3% (n=43) correspondió a mujeres y 42.7% (n=32) a hombres. La edad promedio fue de 57 años \pm 19 con estancia media hospitalaria de 9 días \pm 7. El 56% (n=42) de los pacientes tenía indicación de antibióticos profilácticos y 32% (n=24) recibió la profilaxis por el tiempo recomendado. Se reportaron 2 (2.6%) casos de neumonía intrahospitalaria y 2 (2.6%) de sepsis abdominal.

Conclusiones: en poco menos de la mitad de los casos los antibióticos profilácticos se administraron sin que existiera indicación médica para ello; el tiempo de administración no corresponde, en la mayor parte de los casos, a lo recomendado por las guías internacionales.

Palabras clave: antibiótico profiláctico, cirugía gastrointestinal, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Background: The use of prophylactic antibiotics (PAB) in surgery, has demonstrated to reduce the incidence of complications. Nowadays there are international guidelines for the use of PAB, depending on the type of surgery, contamination degree of the wound and bacteria associated. Nevertheless, data shows that the use of PAB is not usually the adequate, even the prolonged use of them haven't shown better benefit, but does increasing: a) the risk of infection at different sites of the surgery's wound, b) the antibiotic resistance and c) costs.

Methods: This is a two years retrospective, observational study. We review the charts of 75 patients that underwent gastrointestinal surgery; these patients required management in the Intensive Care Unit of the Hospital Angeles Pedregal. Variables to study were age, sex, days of hospitalization, anesthetic risk, prophylactic antibiotics used and their time of administration.

Results: 57.3% (n=43) were women, and 42.7% (n=32) were men. The average age was 57 years \pm 19 with a mean of days of hospitalization of 9 days \pm 7. 56% (n=42) of these patients had indication of using PAB, and 32% (n=24) received the prophylaxis recommended time. Two Intrahospital Acquired Pneumonia cases (2.6%) were reported and 2 cases of abdominal sepsis (2.6%).

Conclusions: In less than a half of the cases PAB were administered without specific medical indication. In the most cases studied PAB administration time does not correspond to the data recommended at international guidelines.

Key words: prophylactic antibiotic, gastrointestinal surgery, antibiotic resistance.

* Médico residente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

** Médico internista, profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

*** Médico internista, profesor invitado al curso de especialización en Medicina Interna.
Hospital Angeles del Pedregal.

Correspondencia: Dra. Mariana López Nuche. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055. Colonia Héroes de

Padierna. México 10700, DF. Email: mlopeznuche@yahoo.com
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: junio, 2009.

Este artículo debe citarse como: López NM, Díaz GEJ, Monteón BIJ. Uso de antibióticos profilácticos en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal hospitalizados en la unidad de terapia intermedia del Hospital Ángeles del Pedregal. Revisión de dos años. Med Int Mex 2009;25(5):337-43.

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

La prescripción de antibióticos profilácticos durante el preoperatorio es útil en algunos pacientes porque disminuye la incidencia de infecciones. Sin embargo, su indicación irracional o inadecuada son perjudiciales para el paciente porque incrementan la morbilidad, estancia hospitalaria y los costos. Entre las complicaciones destacan las infecciones del sitio quirúrgico, que ocurren en cerca de 3% de todos los procedimientos; esta cifra se eleva a 20% cuando se trata de cirugías intra-abdominales de urgencia. Otras complicaciones no infecciosas frecuentes son la destrucción tisular, cicatrización defectuosa y las hernias incisionales. El antibiótico profiláctico de elección es el que es seguro, ataca específicamente al patógeno más frecuente (considerando la resistencia), y es de aplicación única una hora a treinta minutos previos a la cirugía (dos horas para vancomicina y fluoroquinolonas) hasta 24 horas posteriores a la misma.¹⁻⁶

Diversos estudios han demostrado que en la práctica médica los antibióticos profilácticos no se indican correctamente ni en la clase de antibiótico, ni en la dosis, ni en el espaciamiento de ésta. Uno de esos estudios es el de tipo prospectivo realizado por Lallemand y colaboradores en el que concluyeron que cerca de 50% de los pacientes no reciben antibióticos profilácticos de acuerdo con las recomendaciones internacionales. De hecho, hay estudios que claramente demuestran que prolongar la administración de antibióticos profilácticos no reduce complicaciones como la infección del sitio quirúrgico, por lo que no se justifica esta práctica.⁷⁻¹⁰

En nuestra institución existe un programa que propone esquemas de antibióticos profilácticos para cirugía, mismos que están pegados en las carpetas de los expedientes clínicos; sin embargo, su aceptación no ha sido satisfactoria.

La repetición de la dosis profiláctica está indicada cuando hay pérdida sanguínea $\geq 1,500$ cc, al ocurrir hemodilución ≥ 15 mL/kg, o si se sobrepasa de 1 a 2 veces la vida media del fármaco. Las cefalosporinas de primera y segunda generación, por ejemplo, son excelentes antibióticos que alcanzan concentraciones tisulares altas con poca toxicidad, sólo que su vida media es muy corta y requieren administrarse más dosis a lo largo de la intervención.^{2,3,11}

Cuando la profilaxis se prolonga por más de 48 h surgen complicaciones, como la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* que resulta del desequilibrio de la flora intestinal por sobreproducción de enterotoxina. Otras complicaciones frecuentes por uso prolongado de antibióticos profilácticos son las infecciones nosocomiales, distintas al sitio quirúrgico,

como neumonía o infección por catéteres, así como adquisición de patógenos multirresistentes.¹²

Estas consideraciones hacen necesaria la atención multidisciplinaria del paciente quirúrgico, en la que deben participar cirujanos, anestesiólogos, médicos internistas y personal de enfermería. De ahí la importancia de la evaluación preoperatoria para identificar los factores de riesgo que pueden modificarse antes de una cirugía: esto puede realizarse con escalas como la propuesta por la American Society of Anesthesiology (ASA). Un riesgo ASA >2 aunado al grado de contaminación quirúrgica y al tiempo quirúrgico prolongado, aumenta el riesgo de infección de la herida.¹³

La valoración preoperatoria se complementa con estudios de electrocardiografía, radiografía de tórax, biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, profilaxis antitrombótica, preparación del intestino, solicitud de productos sanguíneos y antibióticos profilácticos, todo individualizado para cada caso. La aplicación de antibióticos profilácticos antes de la cirugía reduce la incidencia de infecciones; sin embargo, influyen otros factores, como el estado inmunológico y nutricional del paciente, edades en los extremos de la vida, enfermedad vascular periférica, operaciones recientes, infecciones a distancia, inadecuada técnica quirúrgica, entre otros.^{14,15}

Por lo general, los antibióticos profilácticos se proponen como monoterapia, salvo en situaciones donde la sospecha de infecciones sea por múltiples gérmenes, como en el caso de traumatismo penetrante abdominal, cirugía de colon o abdominal de emergencia donde se espera encontrar flora mixta, y que no se cuenta con un fármaco de amplio espectro. La inoculación puede ocurrir durante la cirugía hacia el interior del organismo desde la piel, o hacia el exterior desde el órgano manipulado, o por la piel preparada en forma inadecuada. El riesgo de infección en el sitio quirúrgico es mayor conforme aumenta el grado de contaminación de la herida, aunado a los factores de riesgo que puedan agregarse. La infección ocurre en cualquier área del sitio quirúrgico, cuyas estructuras en orden de superficial a profunda son: piel, tejido celular subcutáneo, tejidos blandos profundos (que incluyen fascia y músculo), y finalmente cavidades y órganos.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en la piel son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus epidermidis*. Mientras que en el intestino delgado, vía biliar colonizada y colon, se aíslan principalmente microorganismos como: *Escherichia coli*,

Klebsiella pneumoniae, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp., *Enterobacter aerogenes*, entre otros.^{1,3,4}

En la actualidad existen diferentes recomendaciones internacionales para la indicación de antibióticos profilácticos en pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente, como los descritos en el cuadro 1; sin embargo, su indicación es clara en la mayor parte de las heridas limpias-contaminadas, contaminadas y las que potencialmente pueden resultar contaminadas. Los antibióticos para operaciones sucias deben considerarse “tratamiento para la infección”, pero no como profilaxis. En el caso de la cirugía biliar de alto riesgo están indicados los antibióticos profilácticos en las siguientes condiciones: diabetes mellitus, edad ≥ 70 años, ictericia obstructiva, litiasis en la vía biliar principal y en quienes previamente se ha manipulado ésta; en el caso de cirugía biliar laparoscópica no suele indicarse este tipo de profilaxis.^{1,16,17}

En la cirugía electiva de colon, en el contexto de ser operación limpia-contaminada, históricamente se ha recurrido a diferentes técnicas de preparación, como por ejemplo, neomicina o eritromicina oral, que reducen la incidencia de infección en 4 a 8%. Sin embargo, esta práctica ha sido sustituida por la aplicación parenteral de antibióticos.¹⁶

La respuesta metabólica es menor cuando se trata de cirugía laparoscópica con respecto a la técnica abierta, lo que se traduce en menor incidencia de complicaciones infecciosas. No sólo las incisiones pequeñas, sino el neumoperitoneo empleado producen efecto inflamatorio en función de la sustancia aplicada y el tiempo de aplicación. Esto ha podido observarse mediante la elevación de marcadores séricos, como la interleucina-6 y proteína C reactiva. No existe un consenso actual sobre uso profiláctico de antibióticos en cirugía laparoscópica, aún cuando se han hecho estudios con asignación al azar y placebo, cuyos resultados no han sido concluyentes en cuanto a menor incidencia de infecciones.^{15,17}

Los objetivos de este estudio son: conocer el uso de antibióticos profilácticos y determinar si existe indicación para profilaxis antimicrobiana en pacientes a quienes se hará cirugía gastrointestinal, y si el tiempo de administración es el recomendado por las guías internacionales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal efectuado en pacientes hospitalizados

en la Unidad de Terapia Intermedia del Hospital Ángeles del Pedregal en un periodo de dos años, comprendido del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre del 2007. Previa aprobación de las Comisiones de Investigación y de Ética en materia de investigación del hospital, en el archivo clínico se realizó la búsqueda de los expedientes de pacientes a quienes se practicó cirugía gastrointestinal.

Los criterios de inclusión al estudio fueron: 1) sexo femenino o masculino, de edad igual o mayor a 15 años; 2) pacientes en quienes se practicó cirugía gastrointestinal previa administración de cualquier tipo de antibiótico y 3) pacientes con estancia hospitalaria mínima posterior al evento quirúrgico de 24 h. Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes receptores de trasplante de cualquier tipo, 2) pacientes con enfermedad hematológica previa de base (linfomas, mieloma, leucemia, agranulocitosis, neutropenia, síndromes mielodisplásicos y linfoproliferativos), 3) pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de infección de cualquier tipo al momento del evento quirúrgico o 48 h previas, 4) cirugías que impliquen heridas sucias, 5) pacientes embarazadas, y 6) expediente clínico incompleto.

Las variables utilizadas fueron cuantitativas y discretas para determinar la edad de la población, días de estancia hospitalaria, riesgo ASA y tiempo de administración del antibiótico. La edad y días de estancia hospitalaria se analizaron con media aritmética y desviación estándar. Las variables cualitativas nominales fueron: sexo, antibióticos prescritos, clase de cirugía, tipo de herida quirúrgica y padecimientos previos. Los resultados se analizaron con frecuencia y porcentaje como medida de resumen.

La información se recolectó en una base de datos y el análisis estadístico se hizo con el programa de SPSS versión 15.

Antes de la intervención quirúrgica los pacientes se asignaron a una de las seis categorías de la escala propuesta por la American Society of Anesthesiology (ASA) para riesgo quirúrgico. Las cirugías se clasificaron según tipo de herida, en: limpia, limpia-contaminada o contaminada. Las diferentes cirugías gastrointestinales se englobaron en una de nueve categorías: 1) esofágica, 2) gastroduodenal, 3) bariátrica, 4) hepatoiliar, 5) hepática, 6) colecistectomía laparoscópica, 7) intestino delgado y apendicular, 8) colorrectal, y 9) otras, donde se incluyen cirugías de páncreas y adherenciólisis.

En *profilaxis antimicrobiana indicada* se administró antibiótico en intervenciones electivas, en caso de ci-

Cuadro 1. Esquemas propuestos para profilaxis en cirugía gastrointestinal

Esofágica y gastro-duodenal	Amoxicilina clavulanato 2/0.2 g *	Metronidazol 500 mg* + gentamicina 240 mg	Sospecha : piperacilina-tazobactam 4/0.5 g*	1
	Cefazolina 1-2 g IV		Suspender tratamiento antisecretor 48 h antes.	2
Bariátrica	Cefuroxima 1-5 g **	Metronidazol 500 mg* + gentamicina 240 mg	En obesidad mórbida dar antibióticos profilácticos en cirugía abierta o laparoscópica. Se sugiere ajuste según peso.	1
Hepatobiliar	Amoxicilina clavulanato 2/0.2 g *	Metronidazol 500 mg* + gentamicina 240 mg	Si hay prótesis biliar o ictericia obstructiva: piperacilina-tazobactam 4/0.5g*	1
	Cefazolina 1-2 g iv		Sólo en paciente de alto riesgo	2
Hepática	Amoxicilina clavulanato 2/0.2 g*	Metronidazol 500 mg* + gentamicina 240 mg		1
Colecistectomía laparoscópica	No indicada		Sólo en paciente de alto riesgo cuando se vierta bilis en la cirugía: amoxicilina-clavulanato 2/0.2 g*	1
			Metronidazol 500 mg* + gentamicina 240 mg	
Intestino delgado y apendicular	Amoxicilina clavulanato 2/0.2 g*	Metronidazol 500 mg* + gentamicina 240 mg		1
	Cefotetán o cefoxitina 1-2 g IV			2
Colorrectal	Amoxicilina clavulanato 2/0.2 g como dosis preoperatoria + amoxicilina clavulanato 1/0.2 g 2 dosis más x 8 h *	Metronidazol 500 mg como dosis preoperatoria y 2 dosis más x 8 h * + gentamicina 240 mg		1
	Oral: Neomicina + eritromicina, o Neomicina + metronidazol parenteral			2,3
	Cefoxitina o cefotetán 1-2 g, o Cefazolina + metronidazol			2,3

En alergia a betalactámicos y cuando el esquema profiláctico de segunda elección no pueda prescribirse por alguna contraindicación, se sugiere como alternativa: vancomicina 1 g (iniciar la profilaxis 120 minutos antes de la cirugía y pasar en 60 minutos)*

* Repetir si el tiempo quirúrgico es mayor de seis horas.

** Repetir si el tiempo quirúrgico es mayor de tres horas.

Fuentes:

Guía de Profilaxis Antibiótica del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Son Dureta (2007) ³

Current Guidelines for Antibiotic Prophylaxis of Surgical Wounds (1998)¹⁸

Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis for Operations Targeted for Surveillance in The National Surgical Infection Prevention Project (2005) ¹⁹

rugías limpias, limpias-contaminadas y contaminadas. En caso de urgencia, sólo cuando se trató de cirugías limpias y limpias-contaminadas, no se contemplan cirugías contaminadas o sucias porque requieren tratamiento de la infección, más que profilaxis. En esta definición tampoco se contempla la colecistectomía laparoscópica.

Se consideran *pacientes de alto riesgo en cirugía biliar con profilaxis indicada* los diabéticos mayores de 70 años de edad, con ictericia obstructiva, litiasis biliar y manipulación previa de la vía biliar.

Se considera *tiempo de administración correcta del antibiótico profiláctico* cuando se indica 60 minutos previos a la cirugía (120 minutos en el caso de fluoroquinolonas), y por un periodo no mayor a 24 horas posteriores a la intervención quirúrgica.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra inicial de 131 pacientes, de los que se excluyeron 56; dos por ser receptores de trasplante hepático, nueve estaban siendo tratados con antibióticos, cinco tenían un foco infeccioso, seis alguna neoplasia o trastorno linfoproliferativo, a 12 se les practicaron hernioplastias umbilical o inguinal, 20 correspondieron a heridas quirúrgicas sucias y los dos restantes no contaban con expediente clínico completo. En el cuadro 2 se muestran las características de la población en estudio (n=75), donde 57.3% (n=43) eran mujeres y 42.7% (n=32) hombres. La edad promedio fue de 57 años ± 19 (DE), con estancia media hospitalaria de 9 días ± 7 (DE). El riesgo ASA más frecuente fue 1, correspondiente a 48% de la población (n=36); es decir, pacientes sanos. El padecimiento previo más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica con 23 casos (30.6%) y, en segundo lugar, diabetes mellitus tipo 2 con 11 (14.6%). El 50.7% (n=38) de las cirugías se catalogaron de urgencia. La herida quirúrgica limpia-contaminada (figura 2) fue la más frecuente en 63 pacientes (85.1%). Del total de la población en estudio 56% (n=42) tenía *profilaxis antimicrobiana indicada*; 32% (n=24) cumplió con el *tiempo de administración correcta del antibiótico profiláctico*. Ningún paciente cumplió con el criterio de *alto riesgo en cirugía biliar con profilaxis indicada*. En el cuadro 3 se muestran los grupos de antibióticos indicados para cada clase de cirugía, en donde destacan las cefalosporinas de tercera generación, como el grupo más prescrito en ciru-

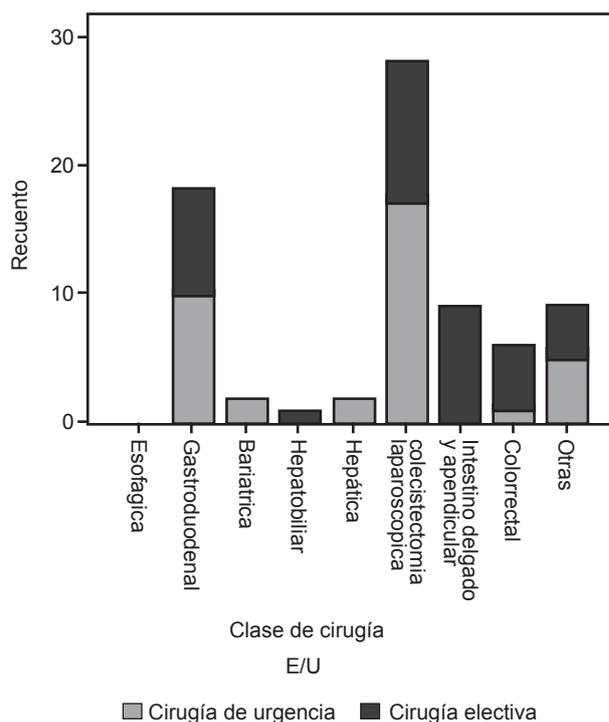


Figura 1. Cirugías electivas y de urgencia.

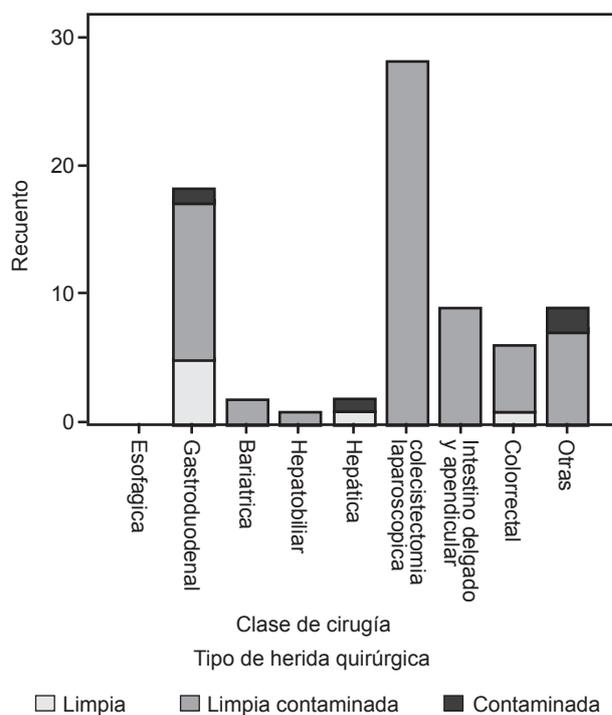


Figura 2. Tipo de herida quirúrgica para cada clase de cirugía.

Cuadro 2. Características de la población en estudio

Variables		
Género (n=75)	Masculino	32 (42.7%)
	Femenino	43 (57.3%)
Edad	Masculino	54.53 ± 20.15
	Femenino	58.97 ± 18.47
Días de estancia hospitalaria		9.2 ± 7
Tipo de cirugía	Urgencia	38 (50.7%)
	Electiva	37 (49.3%)
Escala de riesgo ASA	1	36 (48%)
	2	26 (34.7%)
	3	12 (16%)
	4	1 (1.3%)
	5	0
	6	0
Tipo de herida quirúrgica	Limpia	4 (5.3%)
	Limpia/contaminada	64 (85.3%)
Padecimientos previos	Contaminada	7 (9.3%)
	Hipertensión arterial sistémica	23 (30.6%)
	Diabetes mellitus tipo 2	11 (14.6%)
	Arritmias	8 (10.6%)
	Cardiopatía isquémica	7 (9.3%)
	Hipotiroidismo	6 (8%)
	Ninguna	5 (6.6%)
	Dislipidemia	5 (6.6%)
	EPOC	4 (5.3%)
	Asma	3 (4%)
	Cirrosis hepática	2 (2.6%)
	Enfermedad vascular cerebral	2 (2.6%)
	Demencia senil	2 (2.6%)
	Miocardopatía dilatada	1 (1.3%)
	Enfermedad celiaca	1 (1.3%)
Epilepsia	1 (1.3%)	

ASA: American Society of Anesthesiology, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Datos expresados en media aritmética con desviación estándar (\pm) y n (%).

gías gastroduodenal (n=6), colecistectomía laparoscópica (n=12) y colorrectal (2). Los carbapenémicos se indicaron en 25% (n=5) de los casos, para cada una de las clases de cirugía correspondientes a colecistectomía laparoscópica e intestino delgado y apéndice, respectivamente. Solo se registró una defunción secundaria a tromboembolia pulmonar masiva. Se complicaron dos pacientes con neumonía

intrahospitalaria, en uno de ellos se aisló enterococo, y dos sepsis abdominales, en una de ellas se aisló *Escherichia coli* y en la otra *Enterococcus faecalis*.

DISCUSIÓN

El estudio concluye que cerca de la mitad de los pacientes reciben profilaxis antimicrobiana sin tener indicación médica para ello, como se observó en el caso de colecistectomías laparoscópicas, y que el tiempo de administración de los antibióticos profilácticos no es el recomendado.

Una de las limitaciones de este estudio es que se trata de una muestra pequeña con características especiales, como el hecho de estar ingresados en una Unidad de Terapia Intermedia. Esto hace que los resultados obtenidos no sean generalizados para el resto de la población que ingresa a un hospital. Así mismo, sólo se trata de un estudio observacional y retrospectivo, que no permite establecer una causa-efecto.

Debe considerarse que los antibióticos profilácticos nunca deben sustituir una técnica quirúrgica adecuada, y la elección de estos fármacos debe individualizarse considerando las características del paciente y el riesgo de infección según el tipo de cirugía. La elección del antibiótico profiláctico ideal debe hacerse con base en el microorganismo más frecuente considerando las resistencias prevalentes en el hospital.²⁰

El antibiótico profiláctico ideal es el que demuestra efectividad en estudios con alto nivel de evidencia, con valoración del costo-efectividad, con dosis y duración óptima y con la menor toxicidad. La administración debe hacerse antes de la cirugía, según la vida media del fármaco, para mantener concentraciones tisulares adecuadas durante el procedimiento. No debe incrementarse el espectro en el tratamiento profiláctico porque puede producir problemas de resistencia e implica agregar un riesgo por posibles efectos secundarios. El médico debe prescribir antibióticos con fundamento científico, y nunca como resultado de la influencia de la mercadotecnia de la industria farmacéutica sin validez terapéutica. Debe mantenerse vigilancia microbiológica en los centros hospitalarios, de manera que se conozcan los microorganismos aislados con mayor frecuencia, con sus respectivas resistencias. La actualización y difusión de guías internas para la indicación de antibióticos profilácticos para cada cirugía es muy importante. Deben elaborarlas los comités de vigi-

Cuadro 3. Antibióticos prescritos para cada clase de cirugía

	Gastro duodenal	Bariátrica	Hepa- tobiliar	Hepática	Colecistectomía laparoscópica	Intestino delgado apéndice	Colo- rectal	Otras	Total (n)
C1	2 (40%)	1 (20%)	0	0	2 (40%)	0	0	0	5 (100%)
C2	1 (33.3%)	0	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	3 (100%)
C3	6 (23.1%)	0	0	0	12 (46.2%)	3 (11.5%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)	26 (100%)
C4	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0	2 (100%)
AMG	0	0	0	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	0	4 (100%)
MACR	0	0	0	0	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)
QUIN	3 (37.5%)	0	0	0	3 (37.5%)	0	0	2 (25%)	8 (100%)
CARB	4 (20%)	0	1 (5%)	1 (5%)	5 (25%)	5 (25%)	1 (5%)	3 (15%)	20 (100%)
TIGE	0	0	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	0	2 (100%)
METR	1 (6.3%)	0	0	0	5 (31.3%)	2 (12.5%)	4 (25%)	4 (25%)	16 (100%)

C1: Cefalosporina de primera generación, C2: Cefalosporina de segunda generación, C3: Cefalosporina de tercera generación, C4: Cefalosporina de cuarta generación, AMG: Aminoglucósido, MACR: Macrólido, QUIN: Quinolona, CARB: Carbapenémico, TIGE: Tigeciclina, METR: Metronidazol.

lancia epidemiológica y todo el personal involucrado en la atención de estos pacientes. Este sistema ha demostrado mayor apego a las recomendaciones internacionales que se traducen en prescripción adecuada y racional de los antibióticos profilácticos, con la consecuente reducción de la morbilidad y costos.

REFERENCIAS

- Barie PS, Soumitra R. Surgical site infections. *Surg Clin N Am* 2005;85:1115-35.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in Surgery, 2000. www.sign.ac.uk
- Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Guía de profilaxis antibiótica. Hospital Universitario Son Dureta 2007;1-28.
- Hawn MT, Itani KM, Gray SH, et al. Association of the timely administration of prophylactic antibiotics for major surgical procedures and surgical site infection. *J Am Coll Surg* 2008;206(5):814-19.
- Whitman G, Cowell V, McCullough, et al. Prophylactic antibiotic use: hardwiring of physician behavior, not education, leads to compliance. *J Am Coll Surg* 2008;207(1):88-94.
- Webb A, Flagg R, Fink A. Reducing surgical site infections through a multidisciplinary computerized process for preoperative prophylactic antibiotic administration. *Am J Surg* 2006;192:663-68.
- Lallemant S, Albin C, Huc B, et al. Antibiotic prophylaxis and surgery. Prescription compliance in Franche-Comte with the national reference system. *Ann Chir* 2001;126(5):463-71.
- Malavaud S, Bonnet E, Vigouroux D, et al. Prophylactic antibiotic use in gastro-intestinal surgery: an audit of current practice. *J Chir* 2008;145(6):579-84.
- Zanotto AR, Heineck I, Ferreira MB. Antibiotic prophylaxis in cholecistectomies in a teaching hospital in Brazil. *Ann Pharmacother* 2006;40(11):2003-7.
- Suehiro T, Hirashita T, Araki S, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infection after elective gastric and colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* 2008;(86-87):1636-9.
- Guirao Garriga X, Badía Pérez JM. Profilaxis antibiótica en cirugía. *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Arán, 2006;pp:121-44.
- McDonnell Norms Group. Antibiotic overuse: the influence of social norms. *J Am Coll Surg* 2008;207(2):265-75.
- Culver DH, Horan TC, et al. Surgical wound infections rates by wound class, operative procedure and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:152-7.
- James M, Martinez EA. Antibiotics and perioperative infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22(3):571-84.
- Chang WT, Lee KT, Chuang SC. The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2006;191:721-25.
- Nelson RL, Glenn AM, Song F. Cochrane Database Syst Rev. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery 2009;(1):CD001181.
- Targarona EM, Balagué C, Knook MM, Trías M. Laparoscopic surgery and surgical infection. *Br J Surg* 2000;87:536-44.
- Ronald K-W, Patchen D. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Phys* 1998;57(11):2731-40.
- Bratzler, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005;(189):395-404.
- Slama GT, Amin A, Brunton SA, et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the council for appropriate and rational antibiotic therapy (CARAT) criteria. *Am J Med* 2005;118(7A):1S-6S.

Factores asociados con la mortalidad de ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad

Ángel Julio Romero Cabrera *

RESUMEN

Antecedentes: la neumonía adquirida en la comunidad es más frecuente en ancianos y tiene altas tasas de hospitalización y mortalidad.

Objetivo: identificar los factores asociados con la mortalidad en ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

Pacientes y método: estudio de 40 casos (ancianos con neumonía adquirida en la comunidad fallecidos) e igual número de controles (ancianos con neumonía adquirida en la comunidad egresados vivos, seleccionados al azar). Se obtuvo información demográfica, clínica, radiológica y analítica mediante un formulario a través de la historia clínica. Para medir la fuerza de asociación de las variables escogidas con el desenlace se utilizó razón de momios con intervalo de confianza del 95%. Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística con el programa SPSS versión 10.0. Los resultados se consideraron significativos con $p < 0.05$. Se diseñó un modelo de predicción de la mortalidad con las variables que resultaron significativas.

Resultados: en el análisis univariado se asociaron con la mortalidad: polimorbilidad, polifarmacia, inmovilidad, incontinencia urinaria, deterioro cognitivo (demencia-confusión mental), pulso ≥ 95 x minuto, hipotensión arterial, frecuencia respiratoria ≥ 31 , creatinina sérica elevada y toma bilateral en la radiografía de tórax. Las variables clínicas con mayor fuerza de asociación en el análisis multivariado fueron la polimorbilidad y la confusión mental. La coexistencia de tres o más síndromes geriátricos (polimorbilidad, inmovilización, incontinencia urinaria, demencia y confusión mental) tuvo alta especificidad y alto valor predictivo positivo en su asociación con la mortalidad. De todos estos, la polimorbilidad y el deterioro cognitivo (demencia o confusión mental) tuvieron una especificidad de 93.71% y un valor predictivo positivo de 90.68%.

Conclusiones: la polimorbilidad y el deterioro cognitivo se asociaron con la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad en el anciano hospitalizado.

Palabras clave: anciano, neumonía adquirida en la comunidad, mortalidad.

ABSTRACT

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) is very common in the elderly and has high mortality and hospitalization rates.

Objective: To identify the mortality factors associated among hospitalized elderly with community-acquired pneumonia.

Patients and method: Case-control study Cases: 40 dead elder patients with community-acquired pneumonia, controls: 40 alive elderly with CAP, randomly selected. The information (demographical, clinical, radiographic and analytical) was obtained by a formulary from the clinical records. The association power of selected variables with the outcome was measured by odd ratio (OR) and 95% confidence interval. Multivariate analysis was performed by logistic regression in an SPSS program v. 10.0. Results were considered significant when $p < 0.05$. A mortality predictive model was implemented using variables with significance.

Results: The factors associated with mortality by univariate analysis were polimorbidity, polipharmacy, immobility, urinary incontinence, cognitive impairment (dementia / confusion), pulse ≥ 95 x min, arterial hypotension, respiratory rate ≥ 31 , elevated serum creatinine and bilateral affection in chest X ray. The clinical variables with higher association power in multivariate analysis were polimorbidity and confusion. The presence of three or more geriatric syndromes (polimorbidity, immobility, urinary incontinence, dementia and confusion) had high specificity and a high positive predictive value in association with mortality. From all of these, polimorbidity and cognitive impairment had a 93,71 % specificity and a 90,68 % positive predictive value.

Conclusions: Polimorbidity and cognitive impairment were associated with CAP mortality in hospitalized elderly.

Key words: elderly, community-acquired pneumonia, mortality.

* Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II grado en Medicina Interna y Geriátrica. Profesor auxiliar de Medicina Interna. Investigador auxiliar. Servicio de Medicina Interna y Geriátrica. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía, Cienfuegos, Cuba.

Cuba. E-mail: jromero@gal.sld.cu
Recibido: abril, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Romero CAJ. Factores asociados con la mortalidad de ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. Med Int Mex 2009;25(5):344-51.

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

Correspondencia: Dr. Ángel Julio Romero Cabrera. Calle 57 edificio MINSAP 2 apartamento 13. Entre calle 40 y 42. Cienfuegos 55100

La neumonía es la enfermedad infecciosa de mayor morbilidad y mortalidad en nuestro medio, pero mucho más en los ancianos frágiles, por lo cual desde hace más de un siglo Osler la denominó “la amiga del hombre viejo”, al acompañarlo muchas veces en su lecho de muerte.¹

La neumonía adquirida en la comunidad tiene altas tasas de hospitalización con una mortalidad elevada, que varía en las distintas series entre 21 y 54%.^{2,3}

La neumonía adquirida en la comunidad es más frecuente en personas de edad avanzada e implica mayor mortalidad que en la población joven; su incidencia global es menor de 5 por mil en la población general, pero en los mayores de 75 años puede ser superior a 30 por mil.⁴

En el decenio 1990-99 la mortalidad por influenza y neumonía en la provincia de Cienfuegos, Cuba, ocupó el quinto lugar como causa de muerte en adultos; 71.1 % de estas muertes ocurrieron en el hospital.^{5,6}

El estudio de los factores pronósticos asociados con neumonía adquirida en la comunidad es de tal importancia que en la última década se han efectuado más de 100 estudios y un importante editorial en el *New England Journal of Medicine*.⁷ En ese editorial se señalan los factores de mal pronóstico señalados por la British Thoracic Society como: edad avanzada, ausencia de dolor pleurítico y vómitos, tratamiento previo con digoxina, taquipnea, hipotensión diastólica, confusión mental, leucopenia, leucocitosis y valores elevados de urea sérica.

Si bien esos estudios revelan resultados disímiles, son útiles para identificar pacientes con mayor probabilidad de evolución desfavorable mediante la identificación de factores de riesgo, algunos de ellos modificables y que pueden mejorar el pronóstico de esta enfermedad mortal, azote de los ancianos.

El panorama de la neumonía ha variado desde el decenio de 1980. El advenimiento de nuevos y potentes antibióticos y mejores medidas de soporte y cuidado a estos pacientes ha acrecentado los recursos para enfrentar esta enfermedad. El establecimiento en nuestro hospital de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de Neumonía Adquirida en la Comunidad^{8,9} y de la estratificación de riesgo según clases ha contribuido a la toma de decisiones de mejores opciones terapéuticas.¹⁰

Con base en resultados tan diversos descritos en la bibliografía internacional y la escasez de publicaciones nacionales (sólo un estudio de nuestro hospital trató el

pronóstico de la neumonía pero éste no fue dirigido a ancianos en particular), consideramos necesario estudiar los factores asociados con mal pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano hospitalizado, en virtud de la alta mortalidad en este tipo de pacientes.

El problema de investigación se enunció de la siguiente forma: ¿cuáles son los factores asociados con la mortalidad en ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de Geriátrica del Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía de Cienfuegos?

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de casos y controles efectuado con 40 ancianos (edad \geq 60 años) (casos) fallecidos en el servicio de Geriátrica con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de ese mismo año, y 40 ancianos (controles) egresados vivos de este servicio con este mismo diagnóstico en igual periodo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con uno o más de los siguientes síntomas: tos, expectoración purulenta, fiebre, dificultad respiratoria, algún grado de confusión mental o dolor torácico de origen pleurítico, más los elementos propios del síndrome de condensación inflamatoria parenquimatosa al examen físico. En la radiografía al momento de ingreso se exigió infiltrado pulmonar reciente. Se excluyó a los pacientes que habían estado hospitalizados siete días antes del ingreso objeto de estudio, y quienes tuvieran evidencia clínica o radiológica de edema pulmonar, neoplasia, tuberculosis, absceso pulmonar o trombo embolismo pulmonar.

La información se obtuvo de los datos recogidos de variables demográficas, clínicas, radiológicas y analíticas mediante un formulario (Anexo 1) aplicado a la historia clínica del paciente.

Para la elaboración y análisis estadístico se creó una base de datos con las variables a estudiar. Para medir la fuerza de asociación de las variables escogidas con el desenlace se utilizó razón de momios con intervalo de confianza del 95%. El análisis univariado y la comparación de medias se realizaron con el programa Epidat versión 3.0 (Xunta de Galicia – OPS, Diciembre 2003). Para el análisis multivariado se recurrió a la regresión logística como modelo matemático considerando bloques con el propósito de conocer el peso independiente de cada una de

las variables con el desenlace, realizado por el programa SPSS versión 10.0 (Chicago, IL, EUA). Los resultados se consideraron significativos cuando el valor de *p* fue menor de 0.05. Con los resultados del análisis univariado y multivariado se proponen dos reglas de predicción determinando su especificidad, sensibilidad y valores predictivos positivo y negativo.

Se denominó polimorbilidad al antecedente de tres o más afecciones crónicas. Polifarmacia al antecedente de consumo de tres o más medicamentos de uso prolongado. Y síndromes geriátricos a los padecimientos prácticamente exclusivos de los ancianos, como: inmovilización, caídas, incontinencia urinaria, confusión mental y demencia.

RESULTADOS

La media de edad del total de pacientes incluidos en el estudio (*n* = 80) fue de 79.36 ± 10.22 . La media de edad de los casos (fallecidos, *n* = 40) fue de 83.60 ± 9.63 , algo superior a la de los controles (vivos, *n* = 40) que fue de 75.12 ± 9.05 . No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*p* = 0.35) por lo que ambos grupos resultaron comparables. En cuanto al sexo, también resultaron comparables por incluir ambos grupos la misma cantidad de hombres que de mujeres (22/11).

El cuadro 1 muestra la asociación de variables demográficas, antecedentes de hábitos tóxicos, polimorbilidad,

polifarmacia y tiempo de comienzo de los síntomas con la mortalidad en un análisis univariado. En ese cuadro se muestra cómo la edad avanzada (≥ 85 años) se asoció con mayor mortalidad (RM: 3.14 ; IC 95%: 1.11 -8.82).

La polimorbilidad y la polifarmacia se asociaron de forma importante con la mortalidad con razón de momios de 14.14 (IC 95%: 4.77-41.80) y de 18.50 (IC 95%: 4.86-70.35), respectivamente.

La media del comienzo de los síntomas fue de 3.33 días, por lo que se decidió tomar como punto de corte tres días. El comienzo de los síntomas antes de tres días se asoció con mayor mortalidad con razón de momios de: 5.73 (IC 95%: 1.85-17.64).

El cuadro 2 muestra, en un análisis univariado, la asociación de los síndromes geriátricos con la mortalidad. Los resultados fueron factores pronósticos: inmovilidad (RM: 23.22; IC 95%: 4.9-109.67), incontinencia urinaria (RM: 18.77; IC 95%: 2.31-152.16), y el deterioro cognitivo, constituido por demencia (RM: 5.17; IC 95%: 1.67-15.97) y confusión mental (RM: 13.22; IC 95%: 4.40-39.73).

El cuadro 3 muestra los resultados del análisis univariado de los síntomas y signos en relación con el fallecimiento. La disnea (RM: 6.33 ; IC 95%: 2.05-19.48), estertores crepitantes bilaterales (RM: 24.11; IC 95%: 7.29-79.67), el pulso ≥ 95 x min. (RM: 6.92; IC 95%: 2.37-20.15), hipotensión arterial (RM: 19.00; IC 95%: 4.02-89.61) y frecuencia respiratoria (FR) ≥ 31 x min.

Cuadro 1. Asociación de variables demográficas, antecedentes de hábitos tóxicos, enfermedades previas y tiempo de comienzo de los síntomas con la mortalidad (análisis univariado)

Variable	<i>n</i>	Casos	Controles	RM	IC 95%
Grupos de edades:					
60-74 años	29	8	21	0,22	0,08-0,61
75-84 años	28	16	12	1,56	0,61-3,92
≥ 85 años	23	16	7	3,14	1,11-8,82
Sexo:					
Masculino	44	22	22	1,00	0,41-2,41
Femenino	36	18	18	1,00	0,41-2,41
Hábito de fumar					
Alcohol	54	28	26	1,26	0,49-3,20
Polimorbilidad	14	8	6	1,42	0,44-4,53
Polifarmacia	37	30	7	14,14	4,77-41,80
Polifarmacia	27	24	3	18,50	4,86-70,35
Tiempo de comienzo de los síntomas:					
< 3 días	57	35	22	5,73	1,85-17,64
≥ 3 días	23	5	18	0,17	0,05-0,53

Fuente: Encuestas

Cuadro 2. Asociación de síndromes geriátricos con la mortalidad (análisis univariado)

Variable	n	Casos	Controles	RM	IC 95%
Inmovilidad	24	22	2	23,22	4,91-109,67
Caídas	10	7	3	2,62	0,62-10,94
Incontinencia urinaria	14	13	1	18,77	2,31-152,16
Demencia	22	17	5	5,17	1,67-15,97
Confusión mental	34	28	6	13,22	4,40-39,73

Fuente: Encuestas

Cuadro 3. Asociación de síntomas y signos con la mortalidad (análisis univariado)

Variable	n	Casos	Controles	RM	IC 95%
Tos	71	38	33	4,03	0,78-20,7 (NS)
Expectoración	35	14	21	0,48	0,19-1,19
Escalofríos	11	2	9	0,18	0,03-0,90
Fiebre	55	27	28	0,89	0,34-2,29
Dolor pleurítico	15	6	9	0,60	0,19-1,90
Disnea	56	35	21	6,33	2,05-19,48
Cefalea	6	3	3	1,00	0,18-5,27
Dolor abdominal	4	2	2	1,00	0,13-7,46
Vómitos	9	7	2	4,03	0,78-20,76 (NS)
Diarreas	2	2	0	--	--
Crepitantes bilaterales	54	35	9	24,11	7,29-79,67
Temperatura:					
< 37 °C	25	13	12	1,12	0,43-2,89 (NS)
≥ 37 °C	55	27	28	0,89	0,34-2,29
Pulso:					
< 95 x min	52	18	34	0,14	0,04-0,42
≥ 95 x min	28	22	6	6,92	2,37-20,15
Hipotensión arterial	22	20	2	19,00	4,02-89,61
Frecuencia respiratoria					
≤ 20 x min	32	3	29	0,03	0,00-0,12
21-30 x min	18	7	11	0,55	0,19-1,63
≥ 31 x min	30	30	0	Indefinido	Indefinido

Fuente: Encuestas

(RM: indefinido) fueron las variables que se asociaron de forma significativa con la mortalidad.

El análisis univariado de los hallazgos en las investigaciones iniciales de laboratorio y radiografía de tórax (cuadro 4) mostró asociación con la mortalidad en: creatinina sérica elevada (RM: 9.11; IC 95%: 2.40 – 34.57) y toma bilateral en la radiografía (RM: 10.54 ; IC 95%: 3.72-29.83).

En el análisis multivariado de las variables geriátricas (cuadro 5) resultaron ser predictores independientes de la mortalidad la polimorbilidad (RM: 5.30; IC95%: 1.38-20.62, $p = 0.015$) y la confusión mental (RM: 14.64; IC 95%: 1.45-147.41, $p = 0.023$). Sin embargo, el análisis

multivariado no mostró asociación estadísticamente significativa con la mortalidad de las siguientes variables clínicas y de laboratorio (cuadro 6): pulso ≥ 95 x min., hipotensión, FR ≥ 31 x min., creatinina sérica elevada y la toma bilateral en la radiografía de tórax.

Con las variables geriátricas (polimorbilidad, inmovilidad, incontinencia urinaria, confusión mental y demencia), identificadas en el análisis univariado como asociadas con la mortalidad, se estableció una regla de predicción según los resultados del cuadro 7. La existencia de esos cinco factores tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 90.91% y especificidad de 97.50%. La existencia de tres o más de estos factores también tiene

Cuadro 4. Asociación de las investigaciones iniciales con la mortalidad (análisis univariado)

Variable	n	Casos	Controles	RM	IC 95%
Cuenta de leucocitos:					
Normal	42	15	27	0,28	0,11-0,72
Leucocitosis	31	19	12	2,11	0,84-5,28 (NS)
Leucopenia	7	6	7	6,88	0,78-60,05 (NS)
Hemoglobina:					
Normal	51	22	29	0,46	0,18-1,17
Anemia	24	15	9	2,06	0,77-5,50
Poliglobulia	5	3	2	1,54	0,24-9,75
Creatinina sérica:					
Normal	60	23	37	0,10	0,02-0,41
Elevada	20	17	3	9,11	2,40-34,57
Radiografía de tórax					
Un lóbulo	29	3	26	0,04	0,01-0,16
> 1 lóbulo	14	8	6	1,41	0,44-4,53
Bilateral	37	29	8	10,54	3,72-29,83

Fuente: Encuestas

Cuadro 5. Asociación de variables geriátricas con la mortalidad (análisis multivariado)

Variable	RM	IC 95%	p
Polimorbilidad	5,30	1,38-20,52	0,015 (S)
Inmovilidad	3,62	0,239-54,98	0,353 (NS)
Incontinencia urinaria	1,92	0,94-39,17	0,671 (NS)
Confusión mental	14,64	1,45-147,41	0,023 (S)
Demencia	0,12	0,008-1,88	0,131 (NS)

Fuente: Encuestas.

Cuadro 6. Asociación de variables clínicas y de laboratorio con la mortalidad (análisis multivariado)

Variable	RM	IC 95%	p
Pulso \geq 95 x min.	0,823	0,091-7,41	0,862 (NS)
Hipotensión	12,613	0,660-241,04	0,092 (NS)
Frecuencia respiratoria \geq 31 x min.	0,00	0,00-97,48	0,768 (NS)
Creatinina sérica elevada	0,442	0,04-4,03	0,503 (NS)
Radiografía de tórax bilateral	2,67	0,219-32,74	0,441 (NS)

Fuente: Encuestas.

Cuadro 7. Variables geriátricas como predicción de mortalidad (análisis univariado)

Número de factores	Casos	Controles	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	9	5	22,50	87,50	64,29	53,03
2	7	3	17,50	92,50	70,00	52,86
3	3	0	7,50	100	100	51,95
4	8	1	20,00	97,50	88,89	54,93
5	10	1	25,00	97,50	90,91	56,52

Fuente: Encuestas

alta especificidad (> 97%) y alto valor predictivo positivo (entre 88.8 y 100 %).

El cuadro 8 utiliza las dos variables que resultaron significativas en el análisis multivariado (polimorbilidad y deterioro cognitivo) para predecir la mortalidad. La coexistencia de ambos factores tiene alta especificidad (93.71 %) y alto valor predictivo positivo (90.68 %).

DISCUSIÓN

Con frecuencia, la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad es mayor en los más ancianos.¹¹ En nuestro estudio, aunque no hubo diferencias entre las medias de edades de los casos y los controles sí hubo, en número absoluto, más fallecidos en el grupo de 85 años y más.

La polimorbilidad y la polifarmacia están muy frecuentemente asociadas en los ancianos frágiles pues, de forma general, la primera condición genera la segunda.¹²

En relación con la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano, los artículos revisados^{11,13,14} mencionan la importancia de las enfermedades subyacentes (comorbilidad) para asociarse con peor pronóstico de gravedad de la enfermedad y de muerte.

A pesar de que en nuestro estudio la variable tiempo de comienzo de los síntomas resultó tener asociación con la mortalidad, no se tomó en cuenta para la regresión logística, por el importante sesgo que representa la obtención de este dato a partir de los pacientes, muchos de ellos con confusión mental, por lo que hay que recurrir a sus familiares (sesgo de memoria). La recolección de este dato en la historia clínica no es fidedigna, por omisión o por aproximación de la fecha de comienzo por parte de los médicos de asistencia.

Según García Ordóñez^{15,16} el uso de la edad en los índices pronósticos y la carencia de modelos predictivos para personas ancianas es un problema habitual en investigaciones sobre neumonía adquirida en la comunidad. Quizá estos aspectos desempeñen un papel más relevante en el anciano, como la capacidad funcional, la alteración

cognitiva, el estado nutricional y el soporte social, en muchos estudios quedan subrogados a la variable edad como marcador de “todas las cuestiones geriátricas”.

Nuestro estudio es uno de los pocos que incluye variables geriátricas, como la polimorbilidad, inmovilidad, caídas, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo, que son una medida de la capacidad funcional de los ancianos al expresar un grado objetivo de deterioro físico, mental o ambos. Estas situaciones se asociaron con el resultado adverso en nuestro estudio.

En nuestro estudio, la polimorbilidad y la confusión mental se asociaron de forma independiente con la mortalidad en el análisis multivariado. A este respecto, la revisión de la bibliografía revela resultados disímiles. Así, un estudio caso-control,¹⁷ realizado en 158 pacientes mayores de 75 años con neumonía adquirida en la comunidad, encontró como predictores de mortalidad la temperatura < 37 °C, pulso ≥ 95 x min y la toma bilateral en la radiografía de tórax, mientras la comorbilidad, la confusión mental, la frecuencia respiratoria y la urea elevadas no fueron significativos.

Sin embargo, los estudios de cohorte efectuados para validar diversos índices pronósticos para la neumonía adquirida en la comunidad¹⁸⁻²¹ demostraron su valor para predecir la mortalidad por esta afección, incluidos algunos de los parámetros encontrados en nuestro estudio, como: comorbilidad y confusión mental. Es evidente que los estudios de cohorte tienen mayor fortaleza que los estudios de casos-controles, pero estos últimos son útiles cuando se dispone de pocos pacientes, o los datos a obtener son retrospectivos, como es el caso nuestro en que se obtuvieron de lo registrado en las historias clínicas y, cuando se dispone de poco tiempo para obtener asociaciones.

Las dos reglas de predicción resultantes de nuestro estudio aseguran que tienen alta probabilidad de que un anciano con neumonía adquirida en la comunidad con estos factores fallezca y, también, de identificar correctamente a los que no van a fallecer en ausencia de estos factores (especificidad).

Cuadro 8. Polimorbilidad y deterioro cognitivo como predicción de mortalidad (análisis multivariado)

Número de factores	Casos	Controles	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	12	8	30,00	80,00	60,00	53,33
2	25	2	61,16	93,71	90,68	70,68

Fuente: Encuestas

Limitaciones de este estudio

Como estudio de casos y controles, retrospectivo, pudimos haber tenido sesgos, como el de memoria y el de recolección, para la obtención de algunos datos, como el tiempo de comienzo de los síntomas.

Aunque la diferencia entre la media de la edad de los casos y la de los controles no fue estadísticamente significativa, el número de los más ancianos (≥ 85 años) fue mayor en los fallecidos que en los vivos, lo que pudo haber influido en los resultados, pues los de mayor edad son los más frágiles y con mayor frecuencia de síndromes geriátricos.

El tiempo disponible para la investigación y la dificultad para la obtención del documento clínico del Departamento de Archivo y Estadísticas, limitó la cantidad de casos y controles a estudiar, lo que pudo haber constituido una limitante a la hora de aplicar la regresión logística.

Como estudio retrospectivo no pudimos contar con elementos valiosos de la evaluación geriátrica que habitualmente no se recogen en la historia clínica, como los índices de actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria, variables de indiscutible interés a evaluar como factores pronósticos.

CONCLUSIONES

Aún con las limitaciones señaladas puede concluirse que al evaluar los factores pronósticos asociados con la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad en el anciano hospitalizado, además de variables clínicas, de laboratorio y radiológicas, clásicamente incluidas en los índices pronósticos validados internacionalmente, hay que considerar también las variables geriátricas, como la inmovilidad, la incontinencia urinaria y el deterioro cognitivo, incluidas en nuestro estudio. La coexistencia de tres o más de estas variables tiene alta especificidad y valor predictivo positivo como pronóstico de mortalidad. La polimorbilidad y el deterioro cognitivo fueron los dos factores que se asociaron significativamente con la mortalidad en nuestros pacientes, y como regla predictora, la coexistencia de ambos factores tiene una alta especificidad y alto valor predictivo positivo.

ANEXO 1 Formulario:

Datos demográficos:

1. Edad: _____ años.
2. Sexo: 1. Masculino: _____ 2. Femenino: _____

Datos clínicos:

Hábitos tóxicos: Alcohol: _____ Tabaco: _____
Exfumador: _____ No hábitos Tox.: _____

Enfermedades previas:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1. Sí ___ 2. No ___
Cardiopatía isquémica	1. Sí ___ 2. No ___
Hipertensión arterial	1. Sí ___ 2. No ___
ICC	1. Sí ___ 2. No ___
Bronquiectasia	1. Sí ___ 2. No ___
TB antigua	1. Sí ___ 2. No ___
Diabetes mellitus	1. Sí ___ 2. No ___
Demencia	1. Sí ___ 2. No ___
ECV	1. Sí ___ 2. No ___
Enfermedad de Parkinson	1. Sí ___ 2. No ___
Neoplasia de pulmón	1. Sí ___ 2. No ___
Otros cánceres	1. Sí ___ 2. No ___
IRC	1. Sí ___ 2. No ___
Asma	1. Sí ___ 2. No ___
Cirrosis hepática	1. Sí ___ 2. No ___
Hipotiroidismo	1. Sí ___ 2. No ___
Cirugía reciente	1. Sí ___ 2. No ___
Inmovilización	1. Sí ___ 2. No ___
Caídas	1. Sí ___ 2. No ___
Incontinencia	1. Sí ___ 2. No ___
Psicopatías	1. Sí ___ 2. No ___
Ninguna	1. Sí ___ 2. No ___

Tratamientos previos con

Antihipertensivos	1. Sí ___ 2. No ___
Psicofármacos	1. Sí ___ 2. No ___
Hipoglucemiante	1. Sí ___ 2. No ___
Antianginosos	1. Sí ___ 2. No ___
Antiagregantes	1. Sí ___ 2. No ___
Esteroides	1. Sí ___ 2. No ___
Citostáticos	1. Sí ___ 2. No ___
Antibióticos	1. Sí ___ 2. No ___
Digitálicos	1. Sí ___ 2. No ___
AINE	1. Sí ___ 2. No ___
Antiparkinsonianos	1. Sí ___ 2. No ___
Broncodilatadores	1. Sí ___ 2. No ___
Antiulcerosos	1. Sí ___ 2. No ___
Laxantes	1. Sí ___ 2. No ___
Otros	1. Sí ___ 2. No ___
Tiempo de comienzo de los síntomas:	_____ días

Síntomas respiratorios

- Tos 1. Sí ___ 2. No ___
 Expectोरación 1. Sí ___ 2. No ___
 Fiebre 1. Sí ___ 2. No ___
 Escalofríos 1. Sí ___ 2. No ___
 Dolor torácico 1. Sí ___ 2. No ___
 Disnea 1. Sí ___ 2. No ___
 Otros 1. Sí ___ 2. No ___
 Síntomas extrapulmonares:
 Cefalea 1. Sí ___ 2. No ___
 Dolor abdominal 1. Sí ___ 2. No ___
 Vómitos 1. Sí ___ 2. No ___
 Diarreas 1. Sí ___ 2. No ___
 Otros 1. Sí ___ 2. No ___
 Cuáles: _____

Signos:

1. Temperatura: _____ grados centígrados
2. Frecuencia cardíaca: _____ latidos por min.
3. Frecuencia respiratoria: _____ Resp. Por min.
4. Hipotensión: 1. Sí: _____ 2. No: _____

REFERENCIAS

1. Rajagopalan S. Pulmonary infections. In: Beers MH ed. The Merck Manual of Geriatrics. 3th ed. URL disponible en <http://www.msd.com.mx>. (Revisado: 14-03-07).
2. Cuevas GMC, Saera BM. Factores pronósticos en la neumonía comunitaria grave. *Med Intensiva* 2004;28(8):419-24.
3. Luna CM, Famiglietti A, Abai R, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000;118:1344-54.
4. Fein AM. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999;28:726-29.
5. Quintero Méndez Y. Mortalidad del adulto mayor en tres provincias cubanas (1990-99). Trabajo de terminación de la Especialidad en Medicina Interna. Cienfuegos, 2002. (Observaciones no publicadas).
6. Espinosa A, Quintero Y, Cutiño Y, y col. Mortalidad del adulto en tres provincias cubanas (1990-99). En: Heterogeneidad social en la Cuba actual. Centro de Estudios de Salud y Bienestar Humano. Universidad de La Habana, 2004;pp:163-93.
7. Farr BM. Prognosis and decisions in pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336: 287-89.
8. Guía de Buena Práctica Clínica: Neumonía adquirida en la comunidad. URL disponible en <http://www.gal.sld.cu>. (Revisado en 16-03-07).
9. Guía de Buena Práctica Clínica: Neumonía en el anciano. URL disponible en <http://www.gal.sld.cu>. (Revisado en 16-03-07).
10. Corona LA, Fragoso MC, González I, y col. Valoración del índice de riesgo como instrumento para la estratificación del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en el Departamento de Urgencias. *MEDISUR* 2005; 3(2): 97-111.
11. Meyer KC. Lung infections and aging. *Ageing Res Rev* 2004; 3(1): 55-68.

5. Confusión mental: 1. Sí: _____ 2. No: _____
 6. Estertores crepitantes: 1. Sin crepitantes: _____
 2. En menos de la mitad del hemitorax: _____
 3. En más de la mitad del hemitorax: _____
 4. Bilaterales: _____
- Hallazgos de la radiografía de tórax:
1. Infiltrado en un lóbulo: _____
 2. En más de un lóbulo: _____
 3. Bilateral: _____
 4. Derrame asociado: _____

Datos analíticos:

- Leucocitos: 1. Fórmula normal: _____
 2. Leucopenia: _____
 3. Leucocitosis: _____
- Cifras de Hb: 1. Normal: _____
 2. Anemia: _____
 3. Poliglobulia: _____
- Creatinina sérica: _____ mmol/L

- Desenlace:** 1. Vivo: _____
 2. Fallecido: _____

12. Gottlieb S. Inappropriate drug prescribing in the elderly people is common. *BMJ* 2004;329:367.
13. Marvie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the UCI. *Chest* 2005;127:1260-70.
14. Mendoza H, Tiberio G, Aizpuru F, y col. Neumonía en el anciano. Factores relacionados con la mortalidad durante el episodio y tras el alta hospitalaria. *Med Clin (Barc)* 2004;123: 332-6.
15. García Ordóñez MA. Neumonía en el anciano: un viejo desafío, nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 2006;127(6): 214-5.
16. García Ordóñez MA, Payato-González B. Hospitalización de las neumonías adquiridas en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2003;39: 241.
17. Lim WS, Macfarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community-acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged > 75 yrs. *Eur Respir J* 2001;17:200-5.
18. Barlow G, Nathwant D, Davey P. The CURB-65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007;62: 253-9.
19. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:151-7.
20. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, et al. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing* 2006;35(3): 286-91.
21. Man SY, Lee N, Ip M, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007;62:348-53.

Predictores electrocardiográficos de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave (GOLD IV)

Carlos Cobo Abreu,* María Guadalupe Fabián San Miguel,** María Cecilia García Sancho Figueroa,** Alejandra Ramírez Venegas**

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un padecimiento susceptible de prevención, pero de difícil tratamiento por los efectos extrapulmonares significativos que contribuyen a la gravedad del padecimiento en cada individuo. Su componente pulmonar se caracteriza por limitación al flujo de aire, que no es completamente reversible.

Objetivo: identificar los predictores electrocardiográficos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave (GOLD IV). a

Pacientes y método: pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grado 0, I y grado IV del primero de enero al 31 de diciembre de 2006. Además, un grupo de pacientes con diagnóstico de asma compensado. A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma de reposo con 12 derivaciones, por lo menos 24 horas después de haber sido hospitalizados. En cada electrocardiograma se midió, en la onda P, el eje eléctrico, duración, voltaje e intervalos PR y QRS. Se calcularon los índices de Lewis y de Cabrera.

Resultados: el análisis comparativo de los pacientes con GOLD IV (n=46), GOLD 0 (n=20), GOLD I (n=22) y asma (n=30) mostró que los pacientes con GOLD IV tuvieron hallazgos anormales en el electrocardiograma caracterizados, principalmente, por crecimiento auricular y ventricular derechos, parámetros no encontrados en los pacientes con espirometría normal (GOLD 0), con GOLD I o en pacientes con asma.

Conclusiones: en ausencia de espirometría y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, el electrocardiograma puede contribuir a la estadificación de la enfermedad y, por lo tanto, a evaluar el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: ECG, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is a preventable and treatable disease with some significant extrapulmonary effects that may contribute to the severity in individual patients. Its pulmonary component is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. Our objective was to determine the association of electrocardiographic findings with Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD IV (of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (n=46) in comparison with GOLD 0 (n=20), GOLD I (n=22) and asthma patients (n=30). We analyzed 118 patients. GOLD IV patients shown anomalies in ECG with right heart hypertrophy, which were not observed in GOLD 0 or in patients with asthma. We conclude that in those places without a spirometry in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients, the electrocardiographic changes could be useful to staging of the disease.

Key words: ECG, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, cor pulmonale

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica constituye una de las principales causas de morbilidad crónica, incapacidad y de mortalidad, en países desarrollados y no desarrollados

y está directamente relacionada con la prevalencia de tabaquismo,¹ uso de biomateriales y combustibles en la vivienda,^{2,3} la contaminación ambiental en los diferentes países² y el envejecimiento de la población. En el estudio

* Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, SS.

Correspondencia: Dra. Ma. Guadalupe Fabián San Miguel. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502. México 14080, DF. Correo electrónico: lupitafabian@gmail.com

Recibido: mayo, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Cobo AC, Fabián San Miguel MG, García Sancho FMC, Ramírez VA. Predictores electrocardiográficos de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave (GOLD IV). Med Int Mex 2009;25(5):352-60.

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

de la Carga Global de Enfermedad se ha proyectado que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica será, en el año 2020, la tercera causa de mortalidad en el mundo² y la quinta causa global de días perdidos por discapacidad.³

En México, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica constituye la quinta causa de mortalidad general, con 20,253 muertes en el año 2005, que corresponden a 4.1% del total de muertes en el país.³ De acuerdo con el estudio del Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar en el que se realizó una encuesta de base poblacional en la Ciudad de México, con una muestra al azar seleccionada de viviendas y que incluyó a 1000 sujetos adultos con edad ≥ 40 años, la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue de 7.8%.⁴ En el Consenso Mexicano de EPOC, realizado en 2003, se consideró que en México el principal factor de riesgo es el tabaquismo; sin embargo, la exposición al humo de leña constituye otro factor importante, sobre todo en mujeres residentes en áreas rurales.^{5,6}

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un padecimiento susceptible de prevención, de difícil tratamiento y que tiene efectos extrapulmonares importantes que contribuyen a la gravedad de la enfermedad en cada individuo. Su componente pulmonar se caracteriza por limitación al flujo de aire progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a las partículas o gases nocivos. La limitación crónica al flujo de aire, característica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, está causada por la destrucción de parénquima pulmonar con remodelación de las vías aéreas y enfisema pulmonar.⁴ Un nivel bajo de función pulmonar evaluado por espirometría es el predictor más importante del pronóstico en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁶ En cuanto a los predictores electrocardiográficos de daño cardiovascular, los principales son: el bloqueo de la rama derecha del haz de his y el crecimiento auricular derecho, los cuales tienen un valor pronóstico en la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La secuela cardiaca más grave de la enfermedad pulmonar es la sobrecarga del ventrículo derecho debida a hipertensión pulmonar con cor pulmonale. El cor pulmonale se caracteriza por hipertrofia o crecimiento del ventrículo derecho debido a disminución en la función o estructura pulmonar. Los mecanismos patológicos para

la hipertensión pulmonar son la obliteración de vasos sanguíneos, lesiones mecánicas, inflamación vascular o extravascular primaria y la vasoconstricción hipóxica. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las principales causas de cor pulmonale.⁶ Hay evidencia creciente de que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica implica varias características sistémicas, particularmente en pacientes con enfermedad grave y que éstas pueden tener una repercusión importante en la supervivencia y en las enfermedades concomitantes.^{6,7} En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los padecimientos asociados son atribuibles a una exposición de mayor duración al tabaco y al proceso de envejecimiento.⁶ Los pacientes pueden tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica etapa IV, aún cuando el VEF₁ sea mayor de 30%, siempre y cuando coexistan complicaciones cardíacas. En esta etapa, la calidad de vida del paciente se encuentra muy afectada y las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden ser amenazantes para la vida.⁶

La limitación al flujo de aire se mide con una espirometría, que es la prueba de función pulmonar con mayor disponibilidad y reproducible y el principal método diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁴ De acuerdo con su gravedad, la enfermedad se clasifica en cuatro diferentes estadios según los resultados de la espirometría (cuadro 1). El tratamiento en los extremos de la enfermedad es muy diferente. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica etapa I el manejo es sólo sintomático, con insistencia en la reducción de factores de riesgo. En la etapa IV, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave, el tratamiento es intensivo con broncodilatadores, glucocorticoides inhalados, oxígeno a largo plazo, y atención intrahospitalaria en caso de insuficiencia respiratoria, hasta llegar incluso al trasplante pulmonar. Específicamente, los datos electrocardiográficos de cor pulmonale se han identificado como un predictor de muerte en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave (GOLD IV).⁶

Si bien se ha descrito que la tasa de hospitalización y de mortalidad hospitalaria debida a asma ha disminuido, la tasa de hospitalización debida a enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha incrementado, sobre todo en mujeres.⁶ La supervivencia a cuatro años en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva

Cuadro 1. Clasificación espirométrica de gravedad de la EPOC según el FEV₁ posbroncodilatador¹

Estadio	Características
I: Leve	VEF ₁ /CVF < 0.70; VEF ₁ ≥80% del predicho. Con o sin síntomas (tos, expectoración)
II: Moderada	VEF ₁ /CVF < 0.70; 50% ≤ VEF ₁ <80% del predicho Con o sin síntomas (tos, expectoración, disnea de esfuerzo)
III: Grave	VEF ₁ /CVF < 0.70; 30% ≤ VEF ₁ <50% del predicho Con disnea, capacidad de ejercicio disminuida, fatiga, exacerbaciones repetidas con repercusión en la calidad de vida del paciente
IV: Muy grave	VEF ₁ /CVF <0.70; VEF ₁ <30% del predicho o VEF ₁ <50% insuficiencia respiratoria crónica

VEF₁= Volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF = Capacidad vital forzada; insuficiencia respiratoria: presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) menor que 8.0 kPa (60 mm Hg) con o sin presión parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) mayor que 6.7 kPa (50 mm Hg) con disnea a nivel del mar.

crónica grave es de 75.6%. El riesgo de mortalidad entre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD 0 es significativamente mayor cuando se compara con el riesgo observado en sujetos sanos (RH=1.35, p=03). Los sujetos con etapa GOLD I y GOLD II también muestran mayor mortalidad que los sujetos sin síntomas, con un riesgo de HR=1.30, p=.05 y de HR=1.77, p<.0001 para el primero y segundo grupos, respectivamente.⁶

El objetivo de este estudio fue identificar los predictores electrocardiográficos de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave (GOLD IV).

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron al estudio, de manera consecutiva, pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grado 0, I y grado IV del primero de enero al 31 de diciembre de 2006. En este estudio se utilizó

la clasificación previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que consideraba a una categoría de pacientes etapa 0 o en riesgo, publicada en el año 2001. Esta etapa se definió como pacientes con tos crónica, expectoración y espirometría normal.⁶ Se incluyeron, además, 22 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica GOLD I para compararlos con los pacientes con GOLD 0. Simultáneamente se incluyó al estudio a un grupo de pacientes con diagnóstico de asma compensados, cuyo motivo de hospitalización o de consulta fue haber presentado el primer cuadro clínico de descompensación, definida como limitación al flujo aéreo en gran medida reversible,¹⁴ y que constituyeron el grupo control del estudio.

Evaluación de los pacientes. A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma en reposo, por lo menos 24 horas después de haber sido hospitalizados; es decir, con cierto grado de compensación evaluado con espirometría, oximetría, mediciones de gas arterial, radiografía de tórax y biometría hemática. A los pacientes con asma, GOLD 0, o GOLD I, el electrocardiograma en reposo se realizó cuando existió compensación de la insuficiencia respiratoria. La espirometría, oximetría, mediciones de gases arteriales, radiografía de tórax y biometría hemática se realizaron con técnicas estandarizadas en los distintos departamentos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Los expedientes clínicos y el electrocardiograma los evaluó uno de los investigadores (cardiólogo). En cada electrocardiograma se midió en la onda P el eje eléctrico, así como la duración y el voltaje. Se midió el intervalo PR. En el intervalo QRS se calculó el eje eléctrico, la suma del voltaje en las tres primeras derivaciones; en las precordiales derechas se midió el índice de Cabrera (R/R+S) y el índice de Lewis (R1+S3 - R3+S1). Se midió, además, el espacio QT, con su corrección y las características del ST (normal, o con supra e infradesnivel), y la onda T (el eje de la onda T, y de ser negativa describiendo si fue simétrica o no). Finalmente, se buscó el signo de la derivación DI; este signo se ha descrito en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y consiste en la coexistencia de isobifasismo de la onda P, del QRS y de la onda T.⁶

Análisis estadístico

Las variables evaluadas en cada paciente, según Sodi-Pallares,⁶ fueron:

Eje de P	Valor normal en México = 54 grados; en crecimiento auricular derecho entre 60 y 90 grados
Voltaje de P de 0.2 mv o más	Crecimiento auricular derecho
Duración de P de 0.10 segundos o más	Crecimiento auricular izquierdo
Índice de Cabrera*	R/R+S > 0.5 hipertrofia ventricular derecha o bloqueo de rama derecha del haz de His
Índice de Lewis	(R1+S3)- (R3+S1). Menor de -14 mm = crecimiento ventricular derecho, mayor de +17 mm = crecimiento ventricular izquierdo
Voltaje de QRS	Se realizó con la suma total del voltaje en DI, DII y DIII. Si la suma era menor de 10 mm se considera como complejo de bajo voltaje
El QT corregido	Se calculó según la fórmula QT/raíz cuadrada del RR +/- 0.04 segundos

* Índice de Cabrera: el aumento del espesor de la pared libre del ventrículo derecho determina el aumento en la fuerza del segundo vector del ventrículo derecho, lo que hace que aumente el voltaje de la onda R.

Se consideraron variables independientes: variables clínicas (edad, sexo y frecuencia cardiaca); las variables del electrocardiograma (ritmo, eje de P, voltaje, duración, PR, AQRS, VQRS, QTC, ST, T, QTC, signo DI) y el puntaje de cada paciente en los índices de Cabrera y de Lewis. Se consideraron como variables dependientes a los pacientes de cada uno de los siguientes grupos: grupo 1 (pacientes con EPOC GOLD IV); grupo 2 (pacientes con EPOC GOLD 0), grupo 3 (pacientes con EPOC GOLD I) y el grupo 4 (pacientes con diagnóstico de asma). Se hicieron cinco comparaciones: a) comparación entre los grupos 1,3 y 4; b) comparación de pacientes del grupo 1 *versus* el grupo 2; c) comparación entre los grupos 1 y 3; d) comparación de los grupos 2 y 3 y e) comparación del grupo 3 con los del grupo 2.

Las variables categóricas se analizaron mediante pruebas de la ji al cuadrado o exacta de Fisher y las variables continuas mediante prueba de T de Student o ANOVA. Para identificar los predictores electrocardiográficos de EPOC IV se utilizó el análisis de regresión logística no condicional evaluando como variable dependiente tener EPOC IV *versus* EPOC 0.

RESULTADOS

Se incluyeron 118 pacientes consecutivos en el pabellón de Vías Aéreas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Del total de pacientes, 46 (39.0%) tenían EPOC GOLD IV, 20 (17.0 %) pacientes EPOC GOLD 0, 22 (18.6%) GOLD I y 30 (31.3%) asma. En el grupo de pacientes con asma, 15.8% correspondieron a asma leve persistente, 21.0% a asma moderada persistente y 63.2% a asma severa persistente. En el cuadro 2 se presentan los hallazgos electrocardiográficos de los tres grupos estudiados. La edad, el voltaje y el puntaje en el índice de Cabrera fueron significativamente mayores en los pacientes con GOLD IV, en comparación con los GOLD 0 y el grupo control, el de los pacientes con asma ($p < .001$).

El cuadro 3 muestra la comparación de las características del electrocardiograma de los pacientes con EPOC con GOLD IV *versus* los pacientes con EPOC GOLD 0. El eje y el voltaje de la onda P, el eje eléctrico desviado a la derecha, y el puntaje en el índice de Cabrera fueron significativamente mayores en el primer grupo de pacientes, en comparación con el segundo, respectivamente.

La comparación entre los pacientes con EPOC GOLD IV y los pacientes con asma se muestra en el cuadro 4. En ese cuadro se observa que los primeros fueron de mayor edad, con mayor proporción de hombres y mostraron un voltaje y un puntaje en el índice de Cabrera significativamente mayores que los pacientes con asma. Los resultados de los cuadros 2 y 3 muestran que el electrocardiograma de ingreso permite identificar a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica más grave.

En el cuadro 4 se presenta la comparación entre los pacientes con EPOC GOLD 0 y los pacientes asmáticos, no observándose ninguna diferencia estadísticamente significativa, con excepción de la edad que fue mayor en el primero que en el segundo grupo ($P < .0001$) y el voltaje, el cual fue menor entre los pacientes con EPOC GOLD 0 ($p = .02$).

La comparación entre los pacientes con EPOC GOLD I y EPOC GOLD 0 sólo mostró diferencias significativas en el voltaje y en el índice de Lewis (datos no mostrados).

En el análisis multivariado, el índice de Cabrera fue el único predictor independiente de EPOC GOLD IV cuando se compararon los grupos 1 y 2 ($p = .01$). Cuando se compararon los grupos 1 y 3, los predictores de EPOC GOLD IV fueron la edad mayor de 60 años ($p = .01$) y el voltaje

Cuadro 2. Comparación entre las características de los pacientes con EPOC GOLD-IV, GOLD-0 y pacientes con asma

Variable	Grupo 1 GOLD-IV (n= 46)		Grupo 2 GOLD-0 (n =20)		Grupo 3 Pacientes con asma (n =30)		p
	Media	±DE	Media	±DE	Media	±DE	
Edad en años	70.15	11.50	68.7	10.25	47.76	17.43	<.0001
Sexo masculino [n, (%)]	(28/46)	60.9	(9/20)	45.0	(11/30)	36.7	.1
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	88.34	17.91	80.75	14.17	85.9	17.56	.3
Ritmo no sinusal [n, (%)]	(2/46)	4.3	(0/20)	0	(0/30)	0	.3
Eje de P	57.95	17.59	46.5	15.31	53.0	15.62	.03
Eje >60 [n, (%)]	(6/44)	13.6	(0/20)	0	(1/30)	3.3	.09
Voltaje	.26	.06	.09	.03	.12	.04	<.0001
Duración	.06	.01	.05	.01	.05	.01	.2
PR	.15	.01	.14	.01	.14	.01	.06
AQRS	75.32	53.14	46.5	33.32	46.0	44.72	.01
VQRS	19.36	6.39	18.05	4.07	20.06	4.66	.4
ST	(2/46)	4.3	(0/20)	0	(0/30)	0	.3
T [n, (%)]	(7/46)	15.2	(4/20)	20	(2/30)	6.7	.4
QTC	.02	.02	.46	2.0	.08	.36	.2
Signo DI [n, (%)]	(5/46)	10.9	(0/20)	0	(0/30)	0	.05
Índice de Cabrera	.43	.29	.23	.16	.22	.16	.0002
Índice de Lewis	-2.02	7.08	.75	4.10	.7	6.94	.1

Cuadro 3. Comparación entre pacientes con EPOC GOLD-IV y pacientes con EPOC GOLD-0

Variable	Grupo 1 Pacientes con EPOC GOLD-IV (n= 46)		Grupo 2 Pacientes con EPOC GOLD-0 (n =20)		P
	Media	(±DE)	Media	(±DE)	
Edad en años	70.15	11.50	68.7	10.25	.6
Sexo masculino [n, (%)]	(28/46)	60.9	(9/20)	45.0	.2
Frecuencia cardiaca (Latidos por minuto).	88.34	17.91	80.75	14.17	.09
Ritmo no sinusal [n, (%)]	(2/46)	4.3	(0/20)	0	1.0
Eje de P	57.95	17.59	46.5	15.31	.01
Eje >60 [n, (%)]	(6/44)	13.6	(0/20)	0	.08
Voltaje	.26	.06	.09	.03	<.0001
Duración	.06	.01	.05	.01	.1
PR	.15	.01	.14	.01	.07
AQRS	75.32	53.14	46.5	33.32	.02
VQRS	19.36	6.39	18.05	4.07	.4
ST	(2/46)	4.3	(0/20)	0	1.0
T [n, (%)]	(7/46)	15.2	(4/20)	20	.1
QTC	.02	.02	.46	2.00	.1
Signo DI 6[n, (%)]	(5/46)	10.9	(0/20)	0	.1
Índice de Cabrera	.43	.29	.23	.16	.004
Índice Lewis	-2.02	7.08	.75	4.10	.1

Cuadro 4. Comparación entre pacientes con EPOC GOLD-IV y pacientes con asma

Variable	Grupo 1 Pacientes con EPOC GOLD-IV (n = 46)		Grupo 3 Pacientes con asma. (n =30)		P
	Media	(±DE)	Media	(±DE)	
Edad en años	70.15	11.5	47.76	17.43	<.0001
Sexo masculino [n, (%)]	(28/46)	60.9	(11/30)	36.7	.03
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	88.34	17.91	85.9	17.56	.6
Ritmo no sinusal [n, (%)]	(2/46)	4.3	(0/30)	0	.5
Eje de P	57.95	17.59	53.0	15.62	.2
Eje >60 [n, (%)]	(6/44)	13.6	(1/30)	3.3	.1
Voltaje	.26	.06	.12	.04	<.0001
Duración	.06	.01	.05	.01	.1
PR	.15	.01	.14	.01	.04
AQRS	75.32	53.14	46.0	44.72	.01
VQRS	19.36	6.39	20.06	4.66	.6
ST	(2/46)	4.3	(0/30)	0	.5
T [n, (%)]	(7/46)	15.2	(2/30)	6.7	.5
QTC	.02	.02	.08	.36	.3
Signo DI [n, (%)]	(5/46)	10.9	(0/30)	0	.06
Índice de Cabrera	.43	.29	.22	.16	.0007
Índice de Lewis	-2.02	7.08	.7	6.94	.1

($p < .0001$). La única variable que permitió identificar a los pacientes con EPOC GOLD 0 fue la edad, al compararlos con el grupo de pacientes con asma ($p = .001$).

DISCUSIÓN

En este estudio, el índice de Cabrera fue el único predictor independiente de EPOC GOLD IV cuando se compararon los grupos de GOLD IV *versus* GOLD 0 ($p = .01$).

Cuando se compararon los grupos de GOLD IV *versus* el grupo de pacientes con asma, los predictores de EPOC GOLD IV fueron la edad mayor de 60 años ($p = .01$), el voltaje ($p < .0001$) y el índice de Cabrera. Estos resultados muestran que los pacientes con EPOC GOLD IV tuvieron un electrocardiograma anormal caracterizado principalmente por crecimiento auricular y ventricular derechos, hallazgos que no se observaron en los pacientes con espirometría normal (GOLD 0). Estos hallazgos concuerdan con la fisiopatogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en sus etapas avanzadas.¹⁴

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un padecimiento que afecta profundamente al sistema

cardiovascular y pulmonar. Kilcoyne y colaboradores²⁴ estudiaron a un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia y encontraron por lo menos alguno de los siguientes cambios electrocardiográficos: eje eléctrico a la derecha, T invertidas, bifásicas o planas en las derivaciones precordiales, ST deprimido en DII, DIII y AVF, y bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His.⁶ En este estudio los cambios electrocardiográficos observados estuvieron determinados por la sobrecarga derecha, por lo que es probable que estas alteraciones se encuentren asociadas con la EPOC GOLD IV. En nuestro estudio las alteraciones en el electrocardiograma predijeron la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los cambios en el electrocardiograma descritos en pacientes con enfisema pulmonar son: a) P picuda en DII, DIII y AVF; b) onda P negativa o isodifásica en AVL; c) AQRS promedio a 80 grados; d) en hipertrofia ventricular derecha hay ondas isobifásicas en DI (onda P, QRS y T, signo de DI), y e) disminución del voltaje del QRS. Estos datos en el electrocardiograma son consistentes con el crecimiento auricular y ventricular derechos y bloqueo

incompleto del haz de his.¹⁸ En esta serie de pacientes las alteraciones en el electrocardiograma encontradas con más frecuencia fueron: incremento en el voltaje en la onda P, que traduce crecimiento auricular derecho; eje eléctrico promedio de 75 grados (*versus* 54 grados que es el valor normal en México) y 50% de pacientes con crecimiento ventricular derecho o bloqueo de la misma rama. El crecimiento auricular derecho se observó en prácticamente todos los pacientes con EPOC GOLD IV [(43/46) 93.5% con dos pacientes con fibrilación auricular] en comparación con ningún caso de crecimiento auricular derecho en los pacientes con GOLD 0. Finalmente, el signo de DI estuvo presente en (5/46) 11% de los pacientes GOLD IV. En este estudio no se observaron alteraciones significativas en la repolarización ventricular (ST y onda T).

En conclusión, los pacientes con grado avanzado de la enfermedad (EPOC GOLD IV) cursan con aumento de voltaje de la onda P superior a 0.25 mv, sugerente de crecimiento auricular derecho, con desviación del eje eléctrico a la derecha, e índice de Cabrera positivo para bloqueo de rama derecha del haz de his en comparación con pacientes de la misma edad, pero con diagnóstico de EPOC GOLD 0. En un estudio de cohorte de pacientes con EPOC que evaluó los hallazgos electrocardiográficos como predictores de muerte, encontró que el intervalo máximo QT y la dispersión QT fueron predictores independientes de muerte por todas las causas, por causas cardiovasculares y respiratorias.⁶

El AQRS fue significativamente mayor entre pacientes con estadios tempranos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que en pacientes con asma [media, \pm desviación estándar de 75.32 (\pm 53.14) *versus* 46.0 (\pm 44.72) $p=0.01$]. Esto puede deberse a que en el paciente asmático hay mayor trastorno en la conducción por la retención mayor de aire torácico. El menor voltaje observado en los pacientes con asma también puede atribuirse a esta mayor retención de aire.⁶ También el índice de Cabrera fue significativamente mayor en los pacientes con EPOC GOLD IV en comparación con los pacientes con asma [media, \pm desviación estándar de 0.43 (\pm 0.29) *versus* 0.22 (\pm 0.16) $p=0.0007$] lo cual es significativo para bloqueo de la rama derecha del haz de his. La alteración del índice de Cabrera indica repercusiones en el ventrículo derecho en los pacientes con EPOC GOLD IV.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, considerar el grupo de EPOC GOLD 0 como grupo de

referencia. En los lineamientos recientes de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease de 2006 se señalan las limitaciones de esta etapa 0: “pacientes en riesgo de EPOC” que apareció en el reporte de 2001.¹⁷ En esta nueva revisión publicada en 2007 esta categoría no se incluyó debido a que existe evidencia incompleta de que los individuos que llenan la definición “en riesgo” (tos crónica, producción de expectoración, espirometría normal) evolucionan necesariamente a la etapa GOLD I. A pesar de esto, en esta misma revisión se insiste en la importancia de identificar a los sujetos que padecen tos y expectoración crónicas, porque éstas no son normales.¹⁴ Con esta consideración, el grupo de pacientes con EPOC anteriormente calificado como GOLD 0 pudo no haber sido el grupo de referencia adecuado para un grupo con diagnóstico comprobado de GOLD IV. De hecho, en este estudio, los pacientes con categoría GOLD 0 no difirieron en nada de los pacientes con asma, con excepción de la edad (cuadro 5).

Otra limitación del estudio fue no controlar por otras enfermedades asociadas en estos pacientes, principalmente por las que cursan con insuficiencia cardiaca derecha. Finalmente, la evaluación simultánea del electrocardiograma y de la espirometría no permite evaluar causalidad, por lo que se ignora si la insuficiencia cardiaca derecha precedió o no a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La hipertensión pulmonar leve o moderada puede aparecer tardíamente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica debida a vasoconstricción hipóxica de las arterias pulmonares pequeñas. Uno de los cambios patológicos característicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es en la vasculatura pulmonar.¹⁴ No obstante las limitaciones del estudio, el electrocardiograma se mostró como una herramienta útil en la estadificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave.

CONCLUSIONES

La consecuencia cardiaca más grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la carga sobre el ventrículo derecho debida a hipertensión pulmonar con cor pulmonale. Éste se caracteriza por hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho debida a una alteración primaria de la función pulmonar o de la estructura pulmonar. Los mecanismos patológicos más importantes para hipertensión pulmonar son: obliteración de vasos sanguíneos, lesiones

Cuadro 5. Comparación entre pacientes con GOLD-0 y pacientes con asma

Variable	Grupo 2 Pacientes con EPOC GOLD-0 (n = 20)		Grupo 3 Pacientes con asma (n = 30)		P
	Media	(±DE)	Media	(±DE)	
Edad en años.	68.7	10.25	47.76	17.43	<.0001
Sexo masculino [n, (%)]	(9/20)	45.0	(11/30)	36.7	.6
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	80.75	14.17	85.9	17.56	.3
Ritmo no sinusal [n, (%)]	(0/20)	0	(0/30)	0	NC
Eje de P	46.5	15.31	53.0	15.62	.2
Eje >60 [n, (%)]	(0/20)	0	(1/30)	3.3	.4
Voltaje	.09	.03	.12	.04	.02
Duración	.05	.01	.0	.01	.8
PR	.14	.01	.14	.01	1.0
AQRS	46.5	33.32	46.0	44.72	.9
VQRS	18.05	4.07	20.06	4.66	.1
ST	(0/20)	0	(0/30)	0	NC
T [n, (%)]	(4/20)	20	(2/30)	6.7	.2
QTC	.46	2.009	.08	.36	.3
Signo de DI [n, (%)]	(0/20)	0	(0/30)	0	NC
Índice de Cabrera	.23	.16	.22	.16	.9
Índice de Lewis	.75	4.10	.70	6.94	.9

mecánicas, inflamación vascular primaria o extravascular y vasoconstricción hipóxica. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las principales causas del cor pulmonale crónico. El cor pulmonale crónico es el factor pronóstico más negativo en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹³ En centros de atención médica en los que no sea posible contar con una espirometría al ingreso del paciente, los hallazgos electrocardiográficos permiten clasificar el estadio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sobre todo en pacientes graves, orientando el tratamiento y sugiriendo el pronóstico del paciente.

REFERENCIAS

- Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48:23-9.
- Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen. Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row London WC1B HLD, UK 2004. Disponible en: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
- Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati M, Lopez, AD, Rodgers M, Murray CJ, eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Viegi G, Maio S, Pistelli F, Baldacci S, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: health effects of air pollution. *Respirology* 2006;11:523-32.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27: 397-412.
- Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.
- Secretaría de Salud. Principales causas de mortalidad general, nivel nacional, 2005. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/mortalidad/>
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
- Segundo consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Coordinadores: Raúl H Sansores, Alejandra Ramírez-Venegas. Edición especial del INER y de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, abril de 2003.
- Regalado J, Perez-Padilla R, Sansores R, et al. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in

- rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:901-5.
11. Aoshiba K. Role of alveolar cell apoptosis in COPD. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 629-32.
 12. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-43.
 13. Rasche K, Orth M, Kutscha A, Duchna HW. Pulmonary diseases and heart function. *Internist (Berl)* 2007;48:276-83.
 14. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127S-30S.
 15. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
 16. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
 17. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
 18. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99:1600-5.
 19. Wilson DH, Tucker G, Frith P, et al. Trends in hospital admissions and mortality from asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Australia, 1993-2003. *Med J Aust* 2007; 186:408-11.
 20. Pothirat C, Phetsuk N, Deesomchok A, Liwsrisakun C, et al. Clinical characteristics, management in real world practice and long-term survival among COPD patients of Northern Thailand COPD club members. *J Med Assoc Thai* 2007; 90:653-62.
 21. 2001 Original: Executive Summary, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Disponible en: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp>
 22. Yip JW, Chia BL, Tan WC. The ECG "lead I sign" in cardiac diseasean indicator of coexisting obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J* 1999; 40:281-3.
 23. Sodi-Pallares D, Medrano G, Bisteni A y col. Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo. Editorial del Instituto Nacional de Cardiología, México, 1968;24:299-304.
 24. Kilcoyne MM, Davis AL, Ferrer MI. A dynamic electrocardiographic concept useful in the diagnosis of cor pulmonale. Result of a survey of 200 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1970;42:903-24.
 25. Zulli R, Donati P, Nicosia F, et al. Increased QT dispersion: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* 2006;1:279-86.
 26. Chazan R, Droszcz W. Electrocardiographic changes in patients with airway obstruction. *Pol Arch Med Wewn* 1992; 87:237-41.



El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz

Federico Javier Ortiz Ibarra,* Iyari Morales Méndez, ** Avigail Gil Acevedo, ** Jesús Reyna Figueroa,*** Arturo Benítez, **** Jorge Aldrete Velasco,¹ Diego Luna Lerma²

RESUMEN

Antecedentes: la resistencia bacteriana es uno de los retos clínicos más grandes que hoy prevalen porque va limitando la prescripción de antibióticos que hasta hace poco eran eficaces.

Objetivo: analizar el comportamiento epidemiológico y la susceptibilidad de múltiples microorganismos patógenos aislados entre los años 2004 y 2008 en diversos hospitales en el mundo, frente a los principales antimicrobianos conocidos.

Material y método: revisión y análisis clínico de los resultados del estudio de evaluación y vigilancia epidemiológica de tigeciclina (TEST) del 2004 al 2008, que evaluó la sensibilidad bacteriana de cepas obtenidas de pacientes con distintos procesos infecciosos nosocomiales y de la comunidad, a múltiples antibióticos y su comparación con tigeciclina. Además, se analiza su indicación potencial en otras enfermedades infecciosas.

Resultados: participaron 130 hospitales con 102,829 cultivos positivos de microorganismos patógenos causantes de infecciones intraabdominales, de piel, tejidos blandos y otras. Los resultados, que se presentan en cuadros por continentes y regiones participantes, se analizaron para establecer un panorama globalizado y regionalizado en Latinoamérica y, principalmente en México. Se realiza una correlación clínica de las ventajas y riesgos clínicos potenciales.

Conclusiones: los resultados del programa de vigilancia TEST muestran los porcentajes de susceptibilidad de microorganismos gramnegativos y grampositivos retados, que fue mayor para tigeciclina (98.74 y 99.63%, respectivamente) ventaja que la ubica como una excelente alternativa, como monoterapia, para pacientes con infecciones graves.

Palabras clave: susceptibilidad bacteriana, resistencia bacteriana, tigeciclina.

ABSTRACT

Background: Bacterial resistance is one of the greatest clinical challenges prevalence now is limiting because the prescription of antibiotics that were effective until recently.

Objective: To present an analysis of the epidemiological behavior and susceptibility of diverse pathogenic microorganisms isolated between 2004 and 2008 in various hospitals worldwide before the principal known antimicrobials.

Materials and methods: Review and clinical analysis of the results obtained in the worldwide tigecycline evaluation and epidemiological surveillance trial (TEST) carried out from 2004 to 2008 to evaluate the bacterial sensitivity of strains obtained from patients with different infectious processes, both nosocomial as well as communitarian, to multiple antibiotics compared to tigecycline, in addition to an analysis of its potential use in other infectious pathologies.

Results: The study included the participation of 130 hospitals with a total of 102, 829 cultures positive for the pathogenic microorganisms responsible for intra-abdominal infections, skin infections and soft tissue infections, among others. The results of this trial are presented in tables regionalized for each of the participating continents and regions. An analysis using the results obtained in the worldwide resistance tables was carried out to establish a globalized and regionalized panorama for Latin America, specifically Mexico, as well as a clinical correlation of the potential benefits and risks of the clinical use of tigecycline.

Conclusions: The results observed in TEST show us that in Latin America, and specifically in Mexico, the observed percentages of susceptibility for the principal Gram positive and Gram negative microorganisms challenged exhibit a high susceptibility to tigecycline (98.74 and 99.63%, respectively) indicating this innovative agent is an excellent alternative for the monotherapeutic management of serious infections.

Key words: Bacterial susceptibility, bacterial resistance, tigecycline.

* Subdirector de Investigación Clínica

** Departamento de Infectología e Inmunología.

*** Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**** Gerente anti-infecciosos Wyeth México y Centro América.

¹ Médico internista colegiado

² Subinvestigador clínico, Paracelsus.

Recibido: mayo, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ortiz IFJ, Morales MI, Gil AA, Reyna FJ, y col. El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. Med Int Mex 2009;25(5):361-71.

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

El fenómeno de la resistencia bacteriana en el mundo es uno de los más grandes retos de salud que hoy día enfrenta la comunidad médica. El Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos calcula que las complicaciones asociadas con la resistencia bacteriana suman anualmente entre 4000 y 5000 millones de dólares a los costos de cuidados de la salud.

La importancia de este reto radica, principalmente, en dos elementos; el primero: cada vez más microorganismos patógenos establecen elementos de adaptación a los antibióticos que incrementan las tasas de resistencia en todo el mundo e inician la visión apocalíptica de Marc Lipsitch, que en 1995 profetizara en el *New York Times* el “final de los medicamentos milagrosos”. “La evolución de las cepas resistentes podría, en breve, dejar atrás el desarrollo de nuevos fármacos, dejando a los médicos impotentes para tratar infecciones consideradas antes de rutina”.¹ Otro elemento económico en el que muchas compañías farmacéuticas han girado sus prioridades de investigación, enfocándolas al desarrollo de medicamentos para la atención de enfermedades crónico-degenerativas, ha generado que en las últimas dos décadas el desarrollo de nuevos antimicrobianos haya sido muy limitado.²

Debido en gran medida a lo anterior, hoy se presentan escenarios clínicos de difícil manejo médico, como el incremento en la incidencia de pacientes hospitalizados con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), que en algunos países es superior a 60%, así como a la mayor prevalencia de infecciones por este agente en la comunidad. El creciente número de infecciones hospitalarias asociadas con *Staphylococcus coagulans* negativo resistente a meticilina y a la aparición cada vez más frecuente de cepas con heteroresistencia a vancomicina de este patógeno, fenómeno biológico reportado en nuestro país, así como de los casos de resistencia corroborada a vancomicina y otros glicopéptidos.³⁻⁵

Con igual importancia deben verse las infecciones generadas por el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* resistentes a múltiples fármacos reportadas a nivel mundial, y que además están emergiendo como un problema nacional,⁶⁻⁸ retos que al volorarse en conjunto con las infecciones ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y de otros microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido, así como de metalobetalactamasas hacen que estos temas se

conviertan en una preocupación mundial y de particular interés para la medicina mexicana.

Bajo la premisa de la necesidad de vigilar para actuar, hoy en día los programas activos de vigilancia epidemiológica del comportamiento bacteriano en la generación de resistencias siguen y seguirán siendo las mejores herramientas para la prevención y control de la diseminación de estas cepas resistentes. Estos programas, además de promover el conocimiento del comportamiento biológico de estos patógenos en el ámbito clínico, establecen la utilidad y eficacia de nuevas alternativas antimicrobianas para poder contener la diseminación de estos patógenos en el ámbito hospitalario y en la comunidad, a fin de reducir el alto costo económico que causan en los hospitales y en el sistema de salud del país.

El objetivo de este artículo es analizar el comportamiento epidemiológico y la susceptibilidad de múltiples microorganismos patógenos aislados de 2004 a 2008 en diversos hospitales del mundo, en comparación con los principales antimicrobianos conocidos y la respuesta clínica con tigeciclina en México.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión y análisis clínico de los resultados obtenidos del estudio de evaluación y vigilancia epidemiológica de tigeciclina en el mundo (TEST).⁹ Es un programa revisado y con múltiples publicaciones¹⁰⁻¹³ de los datos observados de 2004 a 2008. Estos resultados son parte de un estudio multicéntrico internacional (África, Europa, Latinoamérica y Norteamérica) disponibles en la internet.⁹

El análisis y correlación clínica corresponden a los resultados de un ensayo prospectivo para evaluar la sensibilidad bacteriana de cepas patógenas obtenidas de pacientes con distintos procesos infecciosos nosocomiales y de la comunidad, que incluyó infecciones de piel y tejidos blandos, intraabdominales y neumonías adquiridas en la comunidad; en estas tres últimas tiene indicación aprobada la tigeciclina.

Los criterios de inclusión al programa TEST fueron: microorganismos recuperados de aislamientos consecutivos de pacientes con infección clínicamente documentada; sólo se permitió un aislamiento por paciente.

El diseño estableció una muestra de 200 cepas por centro, por año, con una distribución de aislamiento con el siguiente esquema (cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Microorganismos grampositivos

Número	Cepas	Observaciones
15	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
15	<i>Enterococcus spp</i>	Se incluyeron 14 especies potencialmente recuperables
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	Se incluyeron cepas meticilino sensibles y meticilino resistentes
10	<i>Streptococcus agalactiae</i>	

Cuadro 2. Microorganismos gramnegativos

Número	Cepas	Observaciones
15	<i>Haemophilus influenzae</i>	
15	<i>Acinetobacter spp</i>	Se incluyeron 11 especies potencialmente recuperables
25	<i>Escherichia coli</i>	
25	<i>Enterobacter spp</i>	Se incluyeron 15 especies potencialmente recuperables
20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
10	<i>Serratia spp</i>	Se incluyeron ocho especies potencialmente recuperables
25	<i>Klebsiella spp</i>	Se incluyeron 11 especies potencialmente recuperables

En cada uno de los centros participantes, el laboratorio de microbiología local estableció la identificación hasta el nivel de especie. Posterior a ésta, en cada sitio se realizaron ensayos de concentraciones mínimas inhibitorias, determinadas de acuerdo con la metodología del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, NCCLS (por sus siglas en inglés),¹⁴ utilizando para este fin paneles de microdilución en caldo para microorganismos grampositivos y gramnegativos (Microscan,[®] Dade Behring, Sacramento, CA, EUA).

Las cepas identificadas en cada centro así como la información demográfica obtenida, se enviaron a un laboratorio de referencia (Laboratorios de Microbiología de Estudios Internacionales, una división de International Health Management Associates, Inc. Schaumburg, IL, EUA), utilizando el formulario de recolección de datos

OptiScan,[®] que forma parte del sistema de reconocimiento óptico de caracteres, lo que permitió su inclusión en una base de datos centralizada.

Todas las determinaciones se realizaron con un caldo Mueller-Hinton, excepto las especies de *Streptococcus* que se cultivaron en caldo Mueller-Hinton suplementado con eritrocitos lisados de sangre de caballo; para el ensayo de *Haemophilus influenzae* se utilizó medio específico.

Los paneles se incubaron en aerobiosis a 35°C de 16 a 20 h. En el caso de *Streptococcus spp* y *Haemophilus influenzae*, los paneles se incubaron en las mismas condiciones de 20 a 24 h. Para *Enterococcus spp* en presencia de vancomicina y *Staphylococcus aureus* en presencia de vancomicina u oxacilina, los paneles se incubaron durante 24 h.

El control de calidad se llevó a cabo por cada sitio todos los días de la prueba. Las cepas control utilizadas se mencionan en el cuadro 3.

Cuadro 3. Cepas control

Grampositivos	Gramnegativos
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 y 35218
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 y 49247
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853

El grupo de antibióticos utilizados en los ensayos fue: amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem, meropenem, levofloxacina, linezolid, minociclina, penicilina, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, vancomicina, cefoxitina, clindamicina y metronidazol.

Todos los microorganismos incluidos se enviaron por mensajería aérea especializada al laboratorio de referencia para la confirmación de la identificación y de los patrones de sensibilidad y resistencia.

Los resultados de estos estudios se presentan en forma amplia en tablas regionalizadas de cada uno de los continentes y regiones participantes. Los resultados observados en las tablas de resistencia mundial se analizaron para establecer un resumen que permitiera conocer un panorama globalizado y regionalizado en Latinoamérica, principalmente de México; además de establecer la correlación clínica de las ventajas y riesgos potenciales de los mismos.

RESULTADOS

Participaron 130 hospitales, para un total de 102,829 cultivos positivos de microorganismos patógenos causantes de infecciones intraabdominales, de piel y tejidos blandos.

El cuadro 4 muestra el número de contribuciones de aislamientos por Continente o región de estudio.

En el cuadro 4 puede apreciarse que la mayor parte se obtuvo en el Norte de América seguido de Europa y Asia Pacífico; Latinoamérica contribuyó con 9,612 microorganismos patógenos, de ellos 1,204 aislados en México.

Cuadro 4. Número de aislamientos por continente o región

Continente o región	Cantidad de aislamientos
Norteamérica (EUA y Canadá)	54,343
Europa	27,596
Asia Pacífico	9,125
África	2,153
Latinoamérica (no incluye México)	8,408
México	1,204
Total	102,829

En el cuadro 5 se presenta, en forma modificada, la distribución por región de las principales cepas recuperadas; esta distribución reúne los principales patógenos reportados en infecciones graves de todos los hospitales participantes.

En el cuadro 6 se analizan, en conjunto, los porcentajes de susceptibilidad reportados por el estudio TEST en cuatro de los continentes incluidos y su comparación con

Cuadro 5. Distribución por región de cepas recuperadas

Microorganismo	África	Asia Pacífico	Europa	Norteamérica	Latino América	México
<i>Acinetobacter</i>	175	776	2,178	3,899	636	162
<i>Enterobacter</i>	264	1,220	3,707	6,948	1,221	-
<i>Enterococcus</i>	189	790	2,287	4,737	586	229
<i>Escherichia coli</i>	301	1,325	3,969	7,862	1,337	154
<i>Haemophilus</i>	138	559	1,874	3,499	447	-
<i>Klebsiella</i>	319	1,268	3,813	7,587	1,218	142
<i>Pseudomonas</i>	251	1,093	3,097	6,241	834	252
<i>Serratia</i>	109	474	1,489	2,908	512	-
<i>Staphylococcus</i>	297	1,200	3,734	7,692	1,255	145
<i>Streptococcus</i>	110	420	1,448	2,970	362	120
SUBTOTAL	2,153	9,125	27,596	54,343	8408	1204
Total	102,829					

las cepas estudiadas en México, elementos que permiten presentar un panorama comparativo del comportamiento de las sensibilidades de los patógenos recuperados a los principales antibióticos utilizados y recomendados internacionalmente para tratamiento de infecciones graves.

Los porcentajes globales de susceptibilidad más altos fueron los reportados para tigeciclina y linezolid; sin embargo, esta observación debe tomarse con cautela. Si bien la tigeciclina se aprobó contra la mayor parte de los agentes grampositivos y gramnegativos, linezolid por su espectro limitado, sólo fue retado contra patógenos grampositivos, por lo que para esta revisión se decidió presentar por separado, en los cuadros 7 y 8, a los dos grupos bacterianos.

Los resultados de los cuadros 7 y 8 muestran la susceptibilidad encontrada para los múltiples géneros bacterianos estudiados. Al separarse el análisis de los gramnegativos, tigeciclina tuvo la más alta sensibilidad de todos los antibióticos probados, con el porcentaje de respuesta más bajo de 89.79% en Europa y el más alto de 97.46% en la región Asia Pacífico, seguida de meropenem con susceptibilidad de 84.12% para África y 92.71% para Europa.

En el análisis global de los microorganismos grampositivos muestreados se observó que tigeciclina tuvo los porcentajes más altos de susceptibilidad, con cifras superiores a 99.37%, seguida de linezolid, con 98.44%.

En relación con los microorganismos incluidos en México (1,204 cepas aisladas de infecciones graves), la susceptibilidad global observada en general a tigeciclina se consideró una opción adecuada, porque alcanza cifras superiores a 98.7% para grampositivos y gramnegativos, con diferencias significativas. Cuando la comparación

Cuadro 6. Porcentaje de susceptibilidad global por región estudiada (continúa abajo)

	Norteamérica			África			Asia Pacífico			Europa*	
	S %	I %	R %	S %	I %	R %	S %	I %	R %	S %	
Antimicrobiano											
Amikacina	95.93	1.58	2.5	87.81	4.37	7.82	86.91	1.75	11.34	94.47	
Amox/clav	52.77	6.81	40.42	51.4	9.31	39.29	49.42	8.65	41.93	57.63	
Ampicilina	43.57	2.47	53.96	29.24	3.07	67.69	25.45	3.32	71.22	32	
Cefepime	89.22	3.21	7.57	77.71	4.75	17.53	77.42	4.59	17.99	87.38	
Ceftazidima	79.12	3.71	17.16	69.7	5.64	24.67	67.92	6.55	25.54	78.54	
Ceftriaxona	80.57	7.65	11.78	65.38	9.11	25.51	60.6	9.73	29.67	72.17	
Imipenem	97.77	0.44	1.78	90.63	1.4	7.97	89.8	1.71	8.49	94.84	
Meropenem	94.55	0.73	4.73	85.68	1.49	12.83	88.57	2.13	9.3	93.69	
Levofloxacina	74.37	1.94	23.69	74.36	5.02	20.62	69.63	4.21	26.16	78.21	
Linezolid	97.95	1.88	0.17	99.83	0.17	0	98.46	1.54	0	98.89	
Minociclina	81.84	11.72	6.44	59.87	14.77	25.36	66.3	12.59	21.11	70.67	
Penicilina	76.46	0	23.54	51.34	0	48.66	43.82	0.04	56.14	51.99	
Pip/taz	86.78	5.88	7.34	79.18	4.31	16.5	77.69	5.85	16.46	84.33	
Tigeciclina	97.97	1.41	0.62	97.92	1.2	0.88	98.27	1.33	0.4	94.42	
Vancomicina	78.68	0.8	20.52	100	0	0	97.34	0.37	2.28	98.42	
Cefoxitina										88.19	
Clindamicina										73.96	
Metronidazol										99.76	

* En el grupo europeo se incluyeron otros géneros bacterianos que no se contemplaron en este análisis para homogenizar la muestra

Cuadro 6. Porcentaje de susceptibilidad global por región estudiada (continuación)

	Latinoamérica			México				
	I %	R %	S %	I %	R %	S %	I %	R %
Antimicrobiano								
Amikacina	1.62	3.91	79.56	5.72	14.72	82.5	4.47	13.03
Amox/clav	6.7	35.67	43.77	9.45	46.77	46.49	11.51	42
Ampicilina	4.38	63.62	25.83	3.03	71.14	24.78	5.03	70.19
Cefepime	4.45	8.17	69.27	7.82	22.91	74.86	8	17.14
Ceftazidima	4.89	16.57	59.04	8.8	32.16	57.29	13.09	29.62
Ceftriaxona	9.5	18.33	55.09	8.78	36.14	58.8	8.05	33.15
Imipenem	1.39	3.77	85.19	3.08	11.73	84.96	2.64	12.4
Meropenem	1.75	4.56	83.56	2.85	13.59	87.13	2.61	10.26
Levofloxacina	3.5	18.29	62.48	4.05	33.47	62.14	3.84	34.02
Linezolid	1.11	0	98.78	1.19	0.04	98.55	1.3	0.14
Minociclina	10.11	19.22	65.86	11.08	23.06	62.91	11.87	25.22
Penicilina	0.89	47.13	45.98	0	54.02	49.86	0	50.14
Pip/taz	4.34	11.33	69.36	6.55	24.09	75.09	6.02	18.9
Tigeciclina	3.78	1.79	98.32	1.32	0.36	98.74	0.99	0.27
Vancomicina	0.16	1.42	96.29	0.33	3.37	97.83	0.29	1.88
Cefoxitina	9.17	2.64						
Clindamicina	5.81	20.22						
Metronidazol	0	0.24						

Cuadro 7. Porcentaje de susceptibilidad de microorganismos gramnegativos

	África			Asia Pacífico			Europa			Latinoamérica		
	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R
Amikacina	85.84	4.80	9.35	85.53	1.83	12.64	93.36	1.80	4.84	76.07	6.67	17.26
Amox/clav	44.87	9.1	46	45.39	8.45	46.16	49.78	6.79	43.43	42.16	8.92	48.92
Ampicilina	22.95	5.1	71.95	19.88	5.25	74.87	25.49	6.62	67.89	20.71	4.58	74.71
Cefepime	78.46	4.49	17.04	78.41	4.21	17.38	87.15	4.59	8.26	70.52	7.42	22.06
Ceftazidima	69.27	5.37	25.36	67.95	6.38	25.67	78.11	4.95	16.94	58.05	8.57	33.38
Ceftriaxona	63.73	9.95	26.32	60.40	10.37	29.23	69.64	10.68	19.68	54.84	9.26	35.90
Imipenem	93.12	0.76	6.12	92.29	1.81	5.90	95.39	1.50	3.11	89.57	2.85	7.58
Meropenem	84.12	1.54	14.34	89.04	2.13	8.83	92.71	2.06	5.23	84.68	2.74	12.58
Levofloxacin	75.23	6.92	17.85	74.04	5.21	20.75	80.76	4.36	14.88	64.76	4.99	30.25
Minociclina	64.82	11.74	23.44	71.31	10.87	17.82	73.95	9.37	16.68	68.71	9.76	21.53
Pip/taz	80.10	4.53	15.37	79.81	6.44	13.75	83.73	5.28	10.99	71.63	7.38	20.99
Tigeciclina	97.08	1.76	1.16	97.46	1.83	0.71	89.79	7.33	2.88	96.61	2.6	0.79

Cuadro 8. Porcentaje de susceptibilidad de microorganismos grampositivos

	África			Asia Pacífico			Europa			Latinoamérica		
	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R
Amox/clav	75.76	0	24.24	66.92	0	33.08	83.24	0	16.76	57.93	0	42.07
Ampicilina	67.14	0	32.85	59.72	0	40.28	65.27	0.04	34.69	63.94	0	36.06
Ceftriaxona	87.04	2.02	10.96	81.5	4.12	14.38	89.32	3.7	6.98	77.53	3.18	19.29
Imipenem	74.29	4.76	20.95	71.27	0.9	27.83	89.87	0.72	9.41	59.55	3.72	36.73
Meropenem	90.89	0.26	8.85	89.05	1.32	9.63	94.32	1.29	4.39	82.91	2.51	14.58
Levofloxacin	79.72	0.4	19.88	69.06	1.50	29.44	77.31	1.36	21.33	72.29	1.69	26.02
Linezolid	99.82	0.18	0	98.44	1.56	0	98.79	1.21	0	98.65	1.31	0.04
Minociclina	43.32	21.87	34.81	50.34	15.63	34.03	56.06	12.90	31.04	57.26	14.79	27.95
Penicilina	66.75	0	33.25	59.05	0.08	40.87	64.07	0.04	35.89	62.9	0	37.1
Pip/taz	76.77	0	23.23	69.17	0	30.83	84.65	0	15.35	59.86	0	40.14
Tigeciclina	100	0	0	99.37	0.63	0	99.95	0.04	0.01	99.74	0.26	0
Vancomicina	100	0	0	97.24	0.44	2.32	98.26	0.19	1.55	95.91	0.37	3.72

se realizó contra imipenem y meropenem, que mostraron porcentajes de susceptibilidad global de 84.96% y 87.13%, respectivamente, en comparación con una susceptibilidad global de 98.74% para tigeciclina, también se observó que la susceptibilidad encontrada para los géneros de *Staphylococcus*, incluido los meticilino resistentes y *Enterococcus*, fue de 100% para tigeciclina, lo que ubica a este nuevo antibiótico como opción en el

tratamiento de infecciones graves por estos patógenos (cuadro 9).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de un estudio de vigilancia epidemiológica sobre procesos infecciosos y resistencia bacteriana aportan evidencia clínico-bacteriológica con-

Cuadro 9. Porcentaje de susceptibilidad global de tigeciclina versus carbapenems

Antimicrobiano	código	No	% Suscept	% I	% Res
Imipenem	IPM	46605	94.04	1.65	4.31
Meropenem	MEM	47970	91.46	2	6.53
Tigeciclina	TIG	79484	98.08	1.49	0.43

sistente que permite la prescripción más racional, segura y eficaz de los antimicrobianos. Uno de los puntos importantes del análisis que debe realizarse de los resultados observados en un estudio de vigilancia epidemiológica sobre resistencias bacterianas, es la interpretación y correlación clínica que estas cifras implican, porque es fundamental comprender que la acumulación de la información obtenida debe tener como finalidad reflejarse clínicamente en una buena toma de decisiones en la atención del paciente con un reto infeccioso, por lo que de los datos observados se contemplan opciones y alternativas para la prescripción razonada y segura en padecimientos infecciosos.

Infecciones intraabdominales

La infección intraabdominal comprende una gran variedad de procesos inflamatorios del peritoneo y de los órganos de la cavidad abdominal, con diversos escenarios clínicos que van desde un absceso localizado a una peritonitis, donde la sepsis intraabdominal es una de las principales y más temidas complicaciones.

Los procesos infecciosos intraabdominales se deben a cambios en la estructura y función del intestino, que permiten el paso de organismos aerobios gramnegativos, grampositivos y anaerobios, a la cavidad intraabdominal. Este tipo de padecimiento afecta a todos los grupos de edad y tiene repercusiones en la calidad de vida y en la economía de las instituciones del sector salud.

En el contexto de la sepsis intraabdominal, ésta puede dividirse en primaria, que es el tipo menos frecuente y donde el origen suele contemplar un proceso de diseminación hematógena o de translocación bacteriana, y la sepsis intraabdominal posoperatoria o secundaria, que se manifiesta en alrededor de 2% de los pacientes operados; se llega a cifras tan altas como 23% de los sujetos operados inicialmente por una infección intraabdominal localizada. Esta complicación es muy temida porque las tasas de mortalidad después de una laparotomía de repetición por sepsis intraabdominal pueden ser superiores a 30%.

Se ha pretendido establecer un predominio específico de los organismos que participan en la infección intraabdominal según el segmento intestinal o víscera lesionada. Por ejemplo, si la lesión es en la primera porción del duodeno, predominarán los estreptococos y los lactobacilos. Si la lesión se ubica en una porción baja del intestino grueso, las enterobacterias, los *Enterococcus* y los microorganismos

anaerobios, como *Bacteroides fragilis*, *Peptoestreptococos* y *Clostridium*, son los agentes principalmente involucrados. Hoy día estas premisas pueden no ser tan reales: la génesis de la infección intraabdominal tiene un comportamiento polimicrobiano y esta microbiota puede modificarse por tratamientos previos con antibióticos o por la misma enfermedad de base.

La selección inicial del antibiótico en la terapéutica antimicrobiana es extraordinariamente importante en estos pacientes; la prescripción inapropiada se asocia con retraso del tratamiento específico y una consecuente complicación en la evolución clínica del proceso infeccioso, con mayor estancia hospitalaria e incremento en el riesgo de muerte.

Las recomendaciones internacionales aconsejan la prescripción de fármacos de amplio espectro en monoterapia o como tratamiento combinado. Sin embargo, la creciente aparición de microorganismos resistentes a los esquemas convencionales resalta la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para estos casos.

Los resultados observados en el programa de vigilancia TEST muestran cómo en Latinoamérica y, principalmente, en México, los porcentajes de susceptibilidad a los principales microorganismos gramnegativos involucrados en la génesis de la infección intraabdominal que fueron probados contra diversos antibióticos que forman parte de la recomendación terapéutica tienen elevada susceptibilidad a tigeciclina (98.74%) a diferencia de 84.96% para imipenem-cilastatina, de 74.86% para cefepime, y 55.29% para ceftazidima (cuadro 5).

Para el grupo de bacterias grampositivas, tigeciclina muestra una susceptibilidad de 99.63% para *Enterococcus* y *Streptococcus* spp y de 100% para *Staphylococcus*, similar a las cifras reportadas con vancomicina y linezolid que mostraron susceptibilidades de 100 y 98.55%, respectivamente. Estos resultados ubican a tigeciclina como una excelente alternativa, como monoterapia, en el tratamiento de infecciones intraabdominales.

Existen estudios clínicos controlados que demostraron en una población de 1,642 pacientes con sepsis intraabdominal, que la eficacia clínica de tigeciclina fue de 86.1%, similar a la observada con imipenem-cilastatina (86.2%).¹⁵⁻¹⁷ La eficacia probada de 89.8% contra 400 cepas de *Bacteroides* spp, patógeno anaerobio generalmente involucrado en infecciones intraabdominales,¹⁸ fortalece la decisión de prescribir tigeciclina

como monoterapia frente al reto polimicrobiano de esta infección.

Otra ventaja adicional que puede contemplarse con la tigeciclina, es su utilidad en casos de infección intra-abdominal asociada a intervención laparoscópica, donde sumado a los agentes tradicionales esperados del tubo digestivo, la participación adicional de microorganismos grampositivos, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp, para los que la eficacia de tigeciclina está demostrada, permiten su prescripción con un espectro ampliado de eficacia.

Una de las condiciones clínicas, asociada como complicación del procedimiento a sepsis intraabdominal o de la herida quirúrgica, es la resección laparoscópica del apéndice cecal, sobre todo cuando éste está perforado. En estos casos se aíslan *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli* en el líquido peritoneal y en la herida quirúrgica, para los que la eficacia terapéutica de tigeciclina está demostrada.

También se ha observado infección de la herida quirúrgica en apendicectomías laparoscópicas entre 0.81 a 2.8%, en comparación con apendicetomías abiertas con límites de 1 a 7.24%; sin embargo, el absceso apendicular tiene una frecuencia superior a la observada en cirugías abiertas. Esta diferencia se considera entre 1.84% en comparación con 0.83%, debido probablemente a mayor riesgo de difusión mecánica de las bacterias ocasionado por el dióxido de carbono durante el neumoperitoneo, aunado a la posibilidad de que este gas favorezca el desarrollo de bacterias anaerobias.¹⁹

Uso potencial en cirugía de trauma

Las infecciones son la segunda causa de muerte en pacientes traumatizados y responsables hasta de 80% de las muertes posteriores al traumatismo. Los pacientes politraumatizados con alguna infección tienen cinco veces mayor riesgo de morir que los que no tienen infección. La incidencia de infección en este grupo de pacientes varía de 9 a 36%, con una mortalidad aproximada de 1.5%.

La infección en estos pacientes puede ser en múltiples sitios y la mayor parte son intrahospitalarias. Las heridas traumáticas primero son colonizadas por *Streptococcus* y *Staphylococcus*, y posteriormente por anaerobios.

La incidencia de absceso intraabdominal en traumatismo penetrante de abdomen tiene un rango entre 3 y 50%, dependiendo del tamaño del inóculo y de la bacteria que la haya contaminado. Los principales factores de riesgo

reportados son: lesión orgánica múltiple, lesión pancreatoduodenal y la técnica de empaquetamiento abdominal para control de hemorragia. También se ha documentado que en pacientes con heridas por proyectiles de arma de fuego, el proyectil mismo puede ser un coadyuvante en la formación de abscesos.

En las heridas penetrantes de abdomen, principalmente las que lesionan al colon o al intestino delgado, la formación de abscesos está dada por la microflora, principalmente por *Bacteroides fragilis*, enterococos y bacilos gramnegativos.²⁰

En un estudio realizado en 35 pacientes con traumatismo abdominal severo, 22 de ellos con traumatismo penetrante y 13 con traumatismo cerrado y que tuvieron que ser intervenidos mediante cirugía laparoscópica para empaquetamiento abdominal, se planteó la hipótesis de que en este procedimiento quirúrgico el riesgo de contaminación a la cavidad abdominal era alto, lo que podría originar infecciones intraabdominales secundarias.²¹ En todos los pacientes se tomaron cultivos de sangre, esputo, orina, de catéteres venosos centrales, heridas, abscesos y drenajes diversos. Siete de los 35 pacientes fallecieron antes de concluir el estudio. Los cultivos de la herida del empaquetamiento abdominal fueron negativos en nueve pacientes. En ocho de ellos se aislaron especies de *Staphylococcus*, en siete pacientes la recuperación microbiológica correspondió a *Acinetobacter* y a *Enterococcus* en dos de ellos. De los cultivos tomados en otros sitios diferentes a la herida, los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, de las heridas quirúrgicas abdominales se reportó crecimiento bacteriano en 20 de 29 cultivos. Los organismos más comunes fueron *Staphylococcus* spp y *Acinetobacter*, documentados en 40 y 30%, respectivamente, seguidos de *Enterobacter*. Este perfil reportado muestra que, a excepción de los casos donde *Pseudomonas aeruginosa* se encuentre implicada como el patógeno responsable, de acuerdo con los porcentajes de susceptibilidad observados en el estudio TEST, tigeciclina en un esquema de monoterapia adecuado por su espectro y eficacia demostrada contra los patógenos comúnmente implicados en estas infecciones.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Se considera que existe una infección complicada de piel y tejidos blandos cuando ésta implica el tejido profun-

do, cuando requiere intervención quirúrgica o cuando el paciente tiene, concomitantemente, procesos crónico degenerativos o que complican la evolución del proceso infeccioso, como la diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica o neuropatía periférica, etc. Entre éstas se incluyen: celulitis infecciosas, fascitis necrosante, mionecrosis y el pie diabético.

A pesar de que en el paciente inmunocompetente la causa predominante es por participación de cocos grampositivos, principalmente *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, en pacientes con elementos de inmunocompromiso moderado o agudo estas infecciones se caracterizan por deberse a una causa polimicrobiana, con participación de bacterias grampositivas, gramnegativas y microorganismos anaerobios. Esta combinación, aunada a una respuesta inmunitaria deficiente, es lo que impone un reto de prescripción antimicrobiana. El incremento de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y la emergencia de *Staphylococcus* resistentes a vancomicina, han demandado la necesidad de contar con nuevos tratamientos de primera línea que proporcionen eficacia y seguridad frente a estos patógenos.

Los resultados observados en el programa TEST muestran, a través del tiempo de vigilancia, que tigeciclina tiene una excelente actividad contra los principales microorganismos aislados de infecciones de piel y tejidos blandos, con cifras cercanas a 100% para la cobertura de *Staphylococcus*, incluidos los meticilino resistentes y *Streptococcus* que, sumado a los porcentajes elevados de cobertura contra *Enterococcus* resistentes a vancomicina, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y bacterias anaerobias, la ubican como una alternativa, como monoterapia antibiótica, en estos pacientes.

Estas inferencias microbiológicas son consistentes con los resultados de estudios clínicos controlados multicéntricos que evaluaron la utilidad de tigeciclina en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, que permitió incluir a 1,057 pacientes asignados al azar a un esquema de tigeciclina *versus* la combinación de vancomicina-aztreonam.²² Los resultados de este estudio mostraron una respuesta muy similar, con una tasa de eficacia clínica de 86.5% para tigeciclina frente a 88.6% del esquema vancomicina-aztreonam. De igual forma, la valoración de la erradicación microbiológica fue de 86.3 *versus* 86.4% respectivamente, sin que en alguna de las dos evaluaciones se encontrara diferencia significativa.²²

Se reportaron resultados similares al comparar tigeciclina con un esquema de imipenem-cilastatina, donde la respuesta clínica fue de 91.3% para pacientes tratados con tigeciclina *versus* 89.9% para los que recibieron imipenem-cilastatina. En este mismo estudio, la tasa de éxito microbiológico fue 91.3% para los pacientes tratados con tigeciclina y 89.9% en los tratados con imipenem-cilastatina.^{23,24}

Cirugía ginecológica

La histerectomía es un procedimiento ginecológico mayor que se realiza frecuentemente. En esta intervención se reporta a las infecciones como una de las complicaciones más frecuentes, con incidencia de 10.5% en histerectomía abdominal, 13.0% en la vaginal y 9.0% en la laparoscópica.²⁵

Debido a que la infección quirúrgica en ginecología proviene primariamente de la diseminación ascendente de bacterias procedentes de la vagina, diversos estudios han demostrado, a través de distintas técnicas de recuperación microbiológica, el perfil infeccioso a tratar. Un estudio realizado por Culligan y colaboradores, en donde se tomaron cultivos vaginales y en el transoperatorio en 31 pacientes a quienes se realizó histerectomía, permitió determinar conteo bacteriano y tipo de espectro microbiológico implicado.²⁶

Los hallazgos mostraron una recuperación de agentes, como lactobacilos en 87%, anaerobios en 45%, *Staphylococcus coagulasa-negativo* en 58%, *Escherichia coli* en 42%, *Staphylococcus aureus* en 16% y *Streptococcus A* hemolítico en 23%.

La infección de heridas quirúrgicas en procedimientos de endoscopia ginecológica es poco común. La mayor parte son dehiscencias de herida con mínima secreción que ceden con lavado mecánico, analgésicos y antibióticos. La fascitis necrosante grave es muy rara; no obstante, el perfil etiológico es muy similar al observado en los casos de histerectomía vaginal, por lo que con base en este patrón infeccioso de acuerdo con los resultados encontrados por el TEST, la cobertura esperada con tigeciclina para este espectro en nuestro país es superior a 98%, lo que la ubica como una buena opción terapéutica en este campo quirúrgico.²⁷

Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad es, hoy día, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del paciente adulto. Se estima que en Estados Unidos, cada

año, alrededor de seis millones de personas sufren esta enfermedad y aproximadamente 20% de ellas se hospitalizan. Entre los principales agentes involucrados, *Streptococcus pneumoniae* sigue considerándose el principal patógeno etiológico, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y en los casos graves se ha observado la participación de *Staphylococcus aureus* y algunas enterobacterias, como *Klebsiella pneumoniae*.

Hace poco se reportaron los resultados del análisis de dos estudios clínicos controlados, multicéntricos, de fase III para conocer la eficacia de tigeciclina comparada contra levofloxacina en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Se incluyeron pacientes de 116 centros hospitalarios de Estados Unidos, México, Sudamérica, Europa, África y Asia.

Los resultados mostraron que de 846 pacientes incluidos, 424 recibieron tigeciclina y 422 levofloxacina. La eficacia clínica encontrada fue de 89% para tigeciclina y de 86.3% para levofloxacina. La eficacia microbiológica observada para tigeciclina fue de 100% para *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus parainfluenzae*, de 94% para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* y de 82.4% para *Haemophilus influenzae*.²⁸ Estos resultados exhiben a la tigeciclina como una opción eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere atención intrahospitalaria.

Uno de los puntos débiles de tigeciclina es su muy pobre actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que su indicación clínica ante la sospecha o corroboración de este agente debe evitarse. Cuando el proceso infeccioso es polimicrobiano no está contraindicado agregar un agente antipseudomónico al tratamiento con tigeciclina porque la no inducción, modificación o alteración del citocromo P450 permite, en este caso en particular, adicionarlo.

Infecciones en pacientes quemados

Las infecciones en pacientes quemados suelen ser causadas por microorganismos multirresistentes. En un estudio *in vitro*, F. Timurkaynak y colaboradores analizaron 47 aislamientos provenientes de infecciones de 118 pacientes hospitalizados en la unidad de quemados del 2003 al 2006. Entre las bacterias resistentes al menos a seis antibióticos de amplio espectro estaban: *Staphylococcus* resistente a meticilina y *Enterococcus* resistente a ampicilina, 36% de

las muestras se obtuvieron de la piel, 30% de heridas, 25% de sangre y 9% de otras muestras (por ejemplo, catéter, aspiración traqueal y orina). Las concentraciones inhibitorias mínimas fueron de 2, 0.25 y 1.5 mg/L, y las tasas de susceptibilidad fueron de 99.4, 93.6, 85.5% para *Acinetobacter baumannii*, enterococcus y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, respectivamente. Este estudio concluyó que tigeciclina muestra actividad *in vitro* contra aislamientos clínicos multirresistentes de pacientes quemados; es un tratamiento promisorio en este tipo de infecciones.²⁹

Tigeciclina

Tigeciclina es el derivado 9-t-butilglicilamina de minociclina, una nueva clase terapéutica de las gliciliclinas.

Este nuevo antimicrobiano se obtiene de la adición de un aminoácido glicina en la novena posición del eje de la minociclina. Tigeciclina es un antibiótico de amplio espectro extendido, con alcance para microorganismos grampositivos y gramnegativos. Tiene ventajas porque es estable frente a una cantidad importante de mecanismos de resistencia, como la producción de β -lactamasas, incluidas las de espectro extendido. Es estable a mecanismos hiperproductores de AmpC y a la unión de proteínas o alteraciones en la ADN girasa. También es estable frente a genes de resistencia *van*. La tigeciclina se desarrolló, específicamente, para vencer los dos mecanismos principales de resistencia a tetraciclina, como la protección ribosómica y el de bombas de reflujo.

Es el primer compuesto antibacteriano del grupo de las gliciliclinas; fue aceptado por la FDA en el 2005 para indicarlo en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales.³⁰

Una de las ventajas de la tigeciclina es que sus propiedades no se afectan a mayor edad del paciente o por enfermedad renal y tampoco requiere ajuste de dosis en ambas circunstancias.³¹ Tigeciclina es bien tolerada. La náusea y el vómito son las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con este fármaco, pero generalmente no requieren suspenderlo.

Su administración es por vía intravenosa con un esquema de dosificación recomendado de 100 mg inicialmente, seguido de 50 mg cada 12 horas durante 5 a 14 días. La FDA lo aprobó para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales y, recientemente, para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.^{32,33}

REFERENCIAS

1. Lipschit M. Fears growing over bacteria resistant to antibiotics. *New York Times* 1995 12 Sep. C1.
2. Wenzel RP. The antibiotic pipeline-challenges, cost and values. *N Eng J Med* 2004;351:523-26.
3. Weber JT. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005;41:S269-S72.
4. Tenover FC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
5. Reyna FJ, Ramírez LA, Villeda GG, et al. Primer informe de *Staphylococcus haemolyticus* con susceptibilidad reducida a vancomicina aislado de un paciente con neuroinfección neonatal en una institución mexicana. *Gac Med Mex* 2007;143:165-67.
6. Cornejo P, Velázquez A. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Pública de México* 2005;47(4):288-93.
7. Paredes P, Rivera MC, Duran PE, et al. Estudio bacteriológico del paciente con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México. *Med Int Mex* 2006;22:172-82.
8. Tinoco JC, Sifuentes O, Donis H y col. Tasas de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp, aisladas de hemocultivos. Programa de Resistencia bacteriana en México. *Enf Infecc Microbiol* 2002;22:81.
9. <http://www.testsurveillance.com/index.php?key=097b78da12a02f6a2c80e7c65e60e768>.
10. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Stevens TM, y col. Evaluación *in vitro* de tigeciclina y compuestos comparativos en 3,049 aislados clínicos: 2001 a 2002. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2005;51:291-95.
11. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, y col. Actividad *in vitro* de tigeciclina contra 3,989 aislados clínicos gramnegativos y grampositivos del Estudio de Evaluación y Vigilancia de Tigeciclina en EU. (Programa TEST; 2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:172-79.
12. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, et al. Actividad *in vitro* de tigeciclina contra 6,792 aislados clínicos gramnegativos y grampositivos del Estudio de Evaluación y Vigilancia de Tigeciclina Mundial (Programa TEST; 2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:215-27.
13. Rossi F, García P, Ronzon B, et al. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and *in vitro* activity of the Glycylcycline Tigecycline and others antibiotics. *BJID* 2008;12:405-15.
14. National Committee for clinical Laboratory standards, 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5, vol 20. National Committee for clinical Laboratory standards. Wayne. Pa.
15. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem-cilastatin in patient with complicated intrabdominal infections. *BMC Infectious Diseases* 2005;5:88-93.
16. Babinchack T, Grosse EE, Dartois N, et al. The efficacy and safety of Tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Analysis of pooled clinical trials data. *CID* 2005;41:S354-67.
17. Mallick R, Sun S, Schell S. Predictors of efficacy and health resource utilization in treatment of complicated intra-abdominal infections. Evidence for pooled clinical studies comparing Tigecycline with Imipenem-cilastatin. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8(2):159-72.
18. Betriu C, Culebras E, Gómez M, et al. Activity *in vitro* of Tigecycline versus *Bacteroides* species. *Journal of Antimicrob Chemother* 2005;56:349-52.
19. Cortez UM, Herrera CG. Complicaciones de la apendicectomía laparoscópica. En: *Complicaciones en cirugía laparoscópica y toracoscópica*. México: Alfil, 2007;p:138.
20. Mathur P. Infections in traumatized patients: a growing medico-surgical concern. *Indian J Med Microbiol* 2008;26(3):212-16.
21. Granchi TS, Abikhaled JA, Hirshberg A, et al. Patterns of microbiology in intra-abdominal packing for trauma. *J Trauma* 2004;56:45-51.
22. Russell GP, Green SL, Klin SR, et al. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for the complicated skin and skin structure infections in hospitalized patient. *Clin Therapeutics* 2004;26:704-14.
23. Sacchidanand S, Penn R, Embil J, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized double blind trial. *Inter J Infect Dis* 2005;9:251-61.
24. Breedt J, Teras J, Gardovskis J. Safety and efficacy of tigecycline in the treatment of skin and skin structure infections. Results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin- aztreonam. *Antimicrob agents Chemother* 2005;49:4658-66.
25. Mäkinen J, Johansson J, Tomas C, et al. Morbidity of 10,110 hysterectomies by type of approach. *Human Rep* 2001;16(7):1473-78.
26. Culligan P, Heit M, Blackwell L. Bacterial colony counts during vaginal surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:161-65.
27. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, et al. Actividad de tigeciclina examinada contra 26,474 aislados de infecciones del torrente sanguíneo: una recolección de seis continentes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:181-86.
28. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in the community-acquired pneumonia. *Diag Microbiol Infect Dis* 2008;61(3):329-38.
29. Timurkaynak FA, Arslan HA, Kurt AO, et al. *In vitro* activity of tigecycline against resistant microorganisms isolated from burn patients. *Burns* 2008;34:1033-36.
30. Frampton JE, Curran MP. Tigeciclina. *Drugs* 2005;65:2623-35.
31. Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micallizi M, et al. Effects of age and gender of the pharmacokinetics of single dose tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1656-59.
32. Muralidharan G, Micallizi M, Speth J, et al. Pharmacokinetics of tigecycline Alters single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:220-29
33. Dilip N. Tigeciclina: evidencia clínica y posicionamiento en el formulario. *International Journals of Antimicrobial Agents* 2005;25:185-92.

Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdoba,** Luis Daniel Carrillo Córdoba ***

RESUMEN

Las estatinas son fármacos que se prescriben para el control de la hiperlipidemia y se las considera útiles en la prevención de eventos cardiovasculares. Cada vez hay más pruebas acerca de sus ventajas en la prevención y tratamiento de la sepsis. Se les atribuyen efectos pleiotrópicos antiinflamatorios e inmunomoduladores, inhiben la síntesis de productos de la vía del mevalonato, como isoprenoides y geranylgeranilada. Además, modifican las interacciones intercelulares y la quimiotaxis celular del sistema inmunológico. Las estatinas reducen la liberación de citocinas y proteínas de fase aguda y han demostrado tener propiedades antioxidantes. Con todas estas propiedades, las estatinas se consideran coadyuvantes en el tratamiento de pacientes con sepsis. La gran evidencia existente apoya esta hipótesis en diferentes modelos experimentales y en estudios clínicos. Se requieren más estudios prospectivos y ensayos controlados con asignación al azar que permitan concluir que las estatinas son útiles en el tratamiento de infecciones y sepsis.

Palabras clave: estatinas, sepsis, respuesta inflamatoria sistémica, infección.

ABSTRACT

Statins are currently used for hyperlipidaemia control and considered useful for protection from cardiovascular events. In addition, there is increasing evidence for the potential use of statins in preventing and treating sepsis. Statins have been attributed anti-inflammatory and immunomodulatory pleiotropic effects. They inhibit the synthesis of products of mevalonate pathway such as isoprenoids and geranylgeranylpyrophosphate. In addition, they modify the intercellular interactions and the cellular chemotaxis of the immune system. Furthermore, statins reduce the release of cytokines and acute-phase proteins and demonstrate antioxidant properties. Having all these properties, statins have been suggested as an adjunct in the treatment of patients with sepsis. The majority of the existing evidence seems to support this hypothesis in different experimental models and clinic studies. There is a need for prospective studies and randomized controlled trials in order to draw a safe conclusion regarding the consideration of statins as useful complementary agents in the treatment of sepsis and infection.

Key words: Statins, sepsis, systemic inflammatory response, infection.

La sepsis y el choque séptico son frecuentes. En Estados Unidos su prevalencia es de 2.3 casos por cada 100 altas hospitalarias, lo que representa cerca de 750,000 casos anuales, de los que 68% requiere tratamiento en una unidad de terapia intensiva. La prevalencia de sepsis grave en unidades de

terapia intensiva de Inglaterra, Gales e Irlanda es de 27.1%. Diferentes encuestas epidemiológicas han determinado que la sepsis grave tiene una elevada mortalidad que va de 30 a 50%, lo que representa 500,000 muertes por año o 1,400 por día en el mundo, con una tasa de crecimiento de 1.5% por año.^{1,2,3}

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, que se inicia con la activación de receptores Toll, y se traduce en un estado proinflamatorio e hipercoagulable que, de no controlarse, lleva a la disfunción orgánica múltiple. La sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a unidades de terapia intensiva, a pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y las estrategias terapéuticas desarrolladas. La campaña para incrementar la supervivencia en sepsis se diseñó con la finalidad de hacer paquetes para el manejo de la sepsis que se clasifican de acuerdo con su implantación en los que se inician en las primeras seis horas del diagnóstico y los de las siguientes 18 horas para, posteriormente, hacer un seguimiento estrecho y un abordaje terapéutico dinámico de acuerdo con la evo-

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

** Interno de pregrado. Facultad de Medicina. Grupo NUCE, UNAM

*** Pregrado. Facultad de Medicina. Grupo NUCE, UNAM

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150 colonia Toriello Guerra. México 14050, DF. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido: marzo, 2009 Aceptado: julio, 2009

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Carrillo CJR, Carrillo CLD. Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. Med Int Mex 2009;25(5):372-8.

La versión completa de este artículo está disponible en:

www.nietoeditores.com.mx

lución del enfermo. A pesar de que se ha demostrado que su implantación y buena aplicación reduce hasta en 25% la mortalidad, aún no se ha aceptado de manera universal y no hay apego a todas las recomendaciones.⁴⁻⁷

Por la complejidad fisiopatológica y molecular de la sepsis, el bloqueo de una sola vía es insuficiente para modular y revertir el proceso proinflamatorio y procoagulante, por lo que el abordaje multimodal que bloquea diferentes vías de señalización es una estrategia promisoriosa. El agente ideal sería el que tuviera efectos pleiotrópicos sobre la cascada molecular proinflamatoria-procoagulante, fuera barato, de fácil acceso, con buen perfil costo-efectividad y riesgo-beneficio. En este sentido, las estatinas son una prometedora opción en el tratamiento de los enfermos con sepsis y pudieran ser la bala mágica que buscamos todos los interesados en la sepsis. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con las indicaciones de las estatinas como parte de la atención integral de pacientes con sepsis grave y choque séptico.

ANTECEDENTES

De acuerdo con la fisiopatología y las bases moleculares de la sepsis, las estatinas son una nueva opción terapéutica por sus funciones pleiotrópicas sobre la inflamación, coagulación, endotelio y vías de señalización intra e intercelular. La sepsis y las disfunciones orgánicas asociadas son resultado de un estado proinflamatorio e hipercoagulable agudo, cuya modulación biológica por medio de estatinas repercute en la fisiopatología y evolución clínica por diversos mecanismos, entre los que destacan la regulación a la baja en la síntesis de citocinas, preferentemente de las interleucinas 1, 6 y 8 y factor de necrosis tumoral, concentraciones séricas de proteína C-reactiva, quimiocinas, como la proteína monocítica quimioatrayente-1 y RANTES (*regulated upon activation normal T cells expressed and secreted*), activación de células T mediada por superantígenos, moléculas de adhesión (CD11a, CD11b, CD18 y VLA4), proliferación y diferenciación linfocitaria, sintetasa inducible de óxido nítrico, óxido nítrico, producción de especies reactivas de oxígeno por los polimorfonucleares, lo que da como resultado un efecto antiinflamatorio, activación directa del sistema hemoxigenasa (antioxidante), interferencia en la interacción de los leucocitos con el endotelio e inhibición directa del complejo mayor de histocompatibilidad.^{8,9,10} (Figura 1)

ESTATINAS COMO INMUNOMODULADORAS

Las estatinas son una clase de medicamentos hipolipemiantes que inhiben a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa. Esta enzima cataliza la conversión del hidroximetilglutaril CoA a mevalonato, un paso metabólico limitante del metabolismo del colesterol, que se traduce en disminución de las concentraciones de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteína B y triglicéridos.

Las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las estatinas son la base para su implantación en la atención del paciente con sepsis grave. El farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato, entre los que destacan en sepsis las subfamilias farnesilada Ras y geranilgeranilada Rho, Rac y Cdc42, son productos metabólicos no esteroides del mevalonato que modifican la señalización intracelular a través de la isoprenilación de diferentes proteínas de membrana, como la proteína G heterodimérica, lamininas nucleares, proteínas de unión GTP y el sistema de proteincinasa activador del factor nuclear κ B, el que al traslocar al interior del núcleo induce la activación de genes que median la síntesis de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, proteínas de reconocimiento inmunitario y apoptosis. Por su función moduladora sobre la respuesta inmunitaria y la inflamación, el mevalonato es finamente regulado por numerosos mecanismos pre y postranscripcionales, con balance enzimático secuencial por la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) sintetasa y la HMG-CoA reductasa. Al inhibir a la HMG-CoA reductasa, las estatinas disminuyen la disponibilidad del farnesilpirofosfato y del geranilgeranilpirofosfato y, por tanto, reducen la isoprenilación proteica y los mecanismos de señalización intracelular que conducen a la modulación de la inflamación, activación endotelial, función leucocitaria y sistema de coagulación. También activan el sistema de proteincinasa B (Akt), que deriva en mejor microcirculación al inducir a la sintetasa constitutiva de óxido nítrico e inhibir la apoptosis de células endoteliales y regular el metabolismo celular.¹¹⁻¹⁴

Los efectos de las estatinas en la inflamación, coagulación y función endotelial relevantes a la sepsis son los siguientes:

a) Inflamación: disminuyen significativamente la adhesión, rolamiento y transigración de los leucocitos

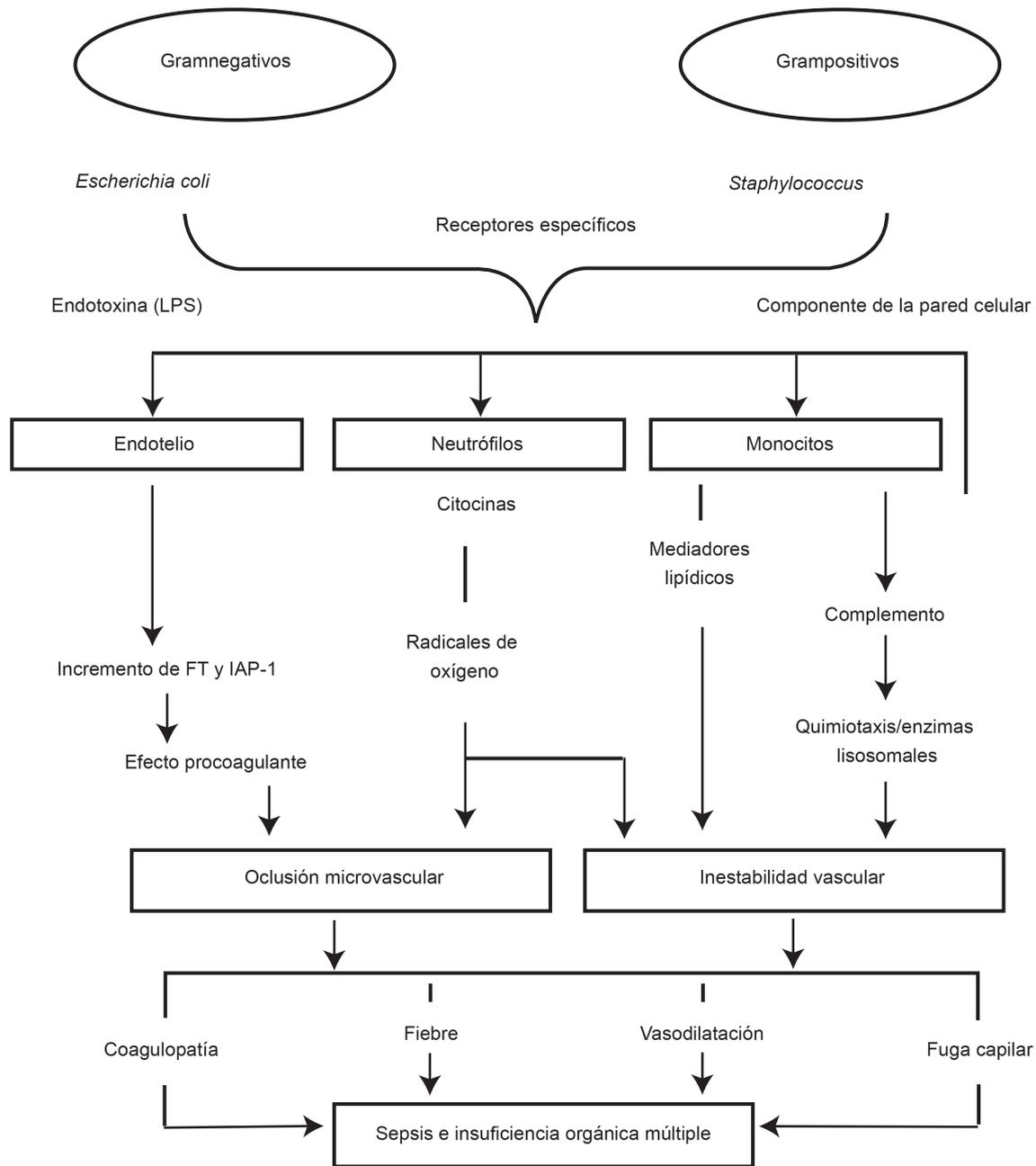


Figura 1. Fisiopatología de la sepsis

en la microcirculación. Inhiben la expresión de las moléculas de adhesión P-selectina, CD18 y C11b. Atenuan la expresión de los receptores Toll 2 y 4 en la superficie de monocitos estimulados con lipopolisacárido. Su efecto antiinflamatorio se potencia por su capacidad para disminuir la síntesis de IL-6, IL-8, FNT alfa y de proteína C reactiva

por hepatocitos estimulados con IL-6. Otro mecanismo propuesto como modulador del proceso proinflamatorio en sepsis es el incremento en el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad, lo que promueve la internalización de lipopolisacárido unido a lipoproteínas, lo que reduce las concentraciones de lipopolisacáridos y la

activación del factor nuclear KB. Otra función importante de las estatinas es su efecto antioxidante relacionado con la inhibición de radicales superóxido por los monocitos y la inactivación del NADH (Nicotinamin-Adenin-Dinucleótico-Fosfato).¹⁵⁻¹⁹

b) Coagulación: mejoran la función plaquetaria y disminuyen la acción procoagulante en sepsis debido a que reducen la agregación plaquetaria, la conversión de protrombina a trombina y las concentraciones de fibrinógeno, estimulando la fibrinólisis por activación del activador tisular del fibrinógeno e inhibiendo la expresión del factor tisular.^{20,21,22}

c) Endotelio: incrementan la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico, que se ha asociado con efecto antiinflamatorio local y reducción en la expresión de moléculas de adhesión. Reducen la expresión de factores de transcripción citosólico, en especial del factor nuclear KB e incrementan el número de células endoteliales progenitoras.^{23,24,25}

Efectos moleculares de las estatinas en sepsis

Los efectos moleculares de las estatinas en sepsis se caracterizan por:

- a) Disminuir la intensidad de la respuesta inflamatoria al inhibir a integrinas leucocitarias involucradas en la recirculación de linfocitos, trasmigración de leucocitos y activación de células T.
- b) Inhibir los isoprenoides, precursores no esteroides del colesterol, que tienen acción en las vías de traducción de señales que regulan la migración y proliferación celular.
- c) Inhibir la síntesis de proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda, lo que repercute en la expresión de la respuesta inflamatoria.
- d) Bloquear el proceso inflamatorio inducido por la endotoxina de *Escherichia coli* y por la toxina alfa de *Staphylococcus aureus*.
- e) Reducir la actividad del complemento *in vitro* y en modelos animales y humanos.
- f) Sus propiedades antioxidantes que inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II inducido por interferón gamma. Estudios *in vitro* han demostrado que las estatinas disminuyen la activación del FN-κB al aumentar la expresión de su inhibidor.²⁶⁻³¹ (Cuadro 1)

Cuadro 1. Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de las estatinas en sepsis

Señal inflamatoria celular y expresión genética

Aumento de la actividad del inhibidor del factor nuclear-κB
Disminución del factor nuclear-κB, proteína activadora-1
Activación del receptor activador de peroxisoma
Disminución de la expresión genética mediada por lipopolisacáridos

Interacción leucocito-endotelio

Disminución de la proteína quimiotáctica del monocito, regulación de la sobreactivación en la expresión y secreción de células T, interleucina-8
Disminución del reclutamiento inducido por exotoxina
Disminución de la selectina P
Disminución del receptor CD11a, CD18, integrina alfa-beta
Bloqueo directo del antígeno de función leucocitaria-1

Citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda

Disminución de la interleucina 1, FNT-α, interleucina-6
Disminución de la PCR

Actividad de células T

Inhibición directa del complejo mayor de histocompatibilidad clase II

Coagulación y fibrinólisis

Disminución de la expresión del factor tisular
Disminución del factor de von Willebrand
Incremento de la actividad de la trombosmodulina
Disminución del inhibidor del plasminógeno tisular (PT) e incremento de la actividad del activador del PT

Función enzimática

Incremento de la ON sintetasa constitutiva y disminución de la ON sintetasa inducible
Incremento de la ciclooxigenasa-2

Efecto antioxidante

Incremento de la superóxido dismutasa constitutiva endotelial
Incremento de la hemoxigenasa-1

ON = óxido nítrico.

Estudios que evalúan el efecto de las estatinas en sepsis

Los efectos moleculares de las estatinas en múltiples vías de señalización en sepsis son las bases científicas en las que se fundamentan los estudios de intervención con estatinas en modelos experimentales en animales y clínicos en humanos.

a) Estudios en animales: en diversos modelos de sepsis murina, como el de ligadura-punción del ciego y el de sepsis inducida por infusión de lipopolisacárido se ha demostrado que las estatinas reducen significativamente

la mortalidad, la síntesis y concentraciones de citocinas y óxido nítrico y preservan la microcirculación. Estos eventos se asocian con mayor estabilidad hemodinámica y mejor función cardíaca.³²⁻³⁴

b) Estudios en humanos: las estatinas son efectivas y seguras para reducir significativamente la respuesta inflamatoria sistémica asociada con síndromes coronarios agudos y cirugía de revascularización coronaria. En este sentido, la atorvastatina es más potente y efectiva que la fluvastatina, lovastatina y pravastatina. En un estudio doble ciego, con asignación al azar y controlado con placebo la atorvastatina a dosis de 20 mg/día tres semanas antes de la cirugía cardiovascular redujo de manera significativa la síntesis y concentraciones de IL-6, IL-8 y la adhesión de polimorfonucleares al endotelio vascular.^{34,35} Este efecto antiinflamatorio y protector también se ha demostrado en enfermos con insuficiencia renal aguda, en los que tendrán una cirugía mayor y en neumonía.^{36,37}

Se han efectuado diferentes estudios que demuestran que las estatinas reducen el riesgo de infección, sepsis y la mortalidad asociada. Entre estos destaca el de Almog,³⁸ estudio prospectivo y observacional que incluyó a 11,490 enfermos con aterosclerosis y en el que se evaluó el riesgo de infección. El 50% de los enfermos recibía tratamiento con estatinas. Se encontró que los enfermos tratados con estatinas tenían menor riesgo de infección y el riesgo relativo de muerte en ese grupo fue de 0.22 (95% IC 0.17-0.28). El grupo con estatinas tuvo mortalidad de 0.9%, a diferencia del grupo que no tomaba estatinas, en el que fue de 4.1%. Frost³⁹ demostró que los enfermos con neumopatía obstructiva crónica que recibieron estatinas tuvieron menor incidencia de infecciones por influenza y disminución significativa de la mortalidad, con razón de momios de 0.49 (95% IC 0.26-0.76). Steiner⁴⁰ demostró que el pretratamiento con simvastatina reduce la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos en voluntarios sanos. En un estudio observacional, en el que se incluyeron 141,487 enfermos, Hackman⁴¹ y colaboradores demostraron que las estatinas reducen de manera significativa el riesgo de sepsis (riesgo relativo 0.81; 95% IC 0.72-0.90), sepsis grave 0.83; 0.70-0.97) y choque séptico (0.75; 0.61-0.93).

Un estudio de cohorte retrospectivo analizó 438 pacientes que requirieron hospitalización por un episodio de bacteriemia entre 2000 y 2003. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron

estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) durante su hospitalización (10.6% vs 23.1%, $p = 0.022$), más evidente en los pacientes que continuaron con estatinas después del diagnóstico de bacteriemia (1.8% vs 23.1%, $p = 0.002$).⁴² Un análisis retrospectivo evaluó 388 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por bacilos aerobios gramnegativos o *Staphylococcus aureus*. Se observó reducción significativa en la mortalidad total (6 vs 28%, $p = 0.002$) y mortalidad atribuible (3 vs 20%, $p = 0.010$) entre el grupo que recibió estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) desde su admisión hospitalaria vs el grupo que no las recibía.⁴³

Hace poco, Thomsen⁴⁴ realizó un estudio poblacional con 29,900 enfermos adultos hospitalizados con neumonía. Dividió en dos grandes grupos a los enfermos, en uno a los que recibían desde antes de su ingreso estatinas y en el otro a los que no. De los enfermos con neumonía 1,371 (4.6%) eran consumidores crónicos de estatinas. La mortalidad en este grupo fue de 10.3% mientras que en el grupo que no las recibía de 15.7% a los 30 días y de 16.8 vs 22.4% a los 90 días. Esta diferencia se mantuvo posterior a varios subanálisis, por sus resultados los autores concluyen que las estatinas disminuyen la mortalidad atribuible a neumonía. Este mismo grupo analiza la mortalidad en una gran cohorte de enfermos con bacteremia durante su hospitalización e ingestión de estatinas. En el análisis de mortalidad a 180 días, los enfermos que recibían estatinas antes de su internamiento tuvieron una mortalidad de 8.4 vs 17.5% de los que no las tomaban.⁴⁵ En un modelo *in vivo* y *ex vivo* de disfunción cardíaca inducido por toxina alfa de *Staphylococcus aureus* Buerke⁴⁶ y colaboradores demostraron que la simvastatina disminuye la apoptosis y necrosis de miocitos inducida por la endotoxina, además de mejorar el estado hemodinámico, la perfusión coronaria y la eficiencia miocárdica.

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia científica actual se ha establecido que existe relación entre estatinas y disminución del riesgo de infección, sepsis y mortalidad atribuible a éstas, pero hay que tomar en cuenta que de acuerdo con los resultados publicados por Falagas,⁴⁷ veinte trabajos publicados en relación con este tema 13 eran retrospectivos, 9 evaluaron estatinas en enfermos con sepsis, bacteriemia o disfunción orgánica múltiple, 4 en neumonía adquirida en la

comunidad, uno en infecciones adquiridas en la unidad de terapia intensiva, 2 en otras infecciones bacterianas y 4 en infecciones virales. La metodología seguida en cada estudio es diferente y las poblaciones son heterogéneas. Por este motivo es importante evaluar la evidencia con un riguroso criterio científico y analítico y, de esta manera, dar una correcta interpretación a los resultados, punto de vista apoyado por Chua⁴⁸ y Gao.⁴⁹ Para esclarecer la incertidumbre científica prevalente en este interesante y trascendental tema, se están desarrollando diferentes protocolos prospectivos, controlados y con asignación al azar en los que se está investigando la repercusión de las estatinas en la disminución del riesgo de sepsis y en su mortalidad. Los resultados de estos trabajos serán fundamentales para corroborar o descartar la evidencia acumulada y, de esta manera, tener las bases necesarias para incluir a las estatinas en la atención de los enfermos con infecciones graves y sepsis.

REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Padkin AM, Goldfrad CM, Brady ARM, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-38.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
4. Carrillo ER, Rivera BS, Carrillo CJ, Carrillo CD. Estatinas, ¿alternativa terapéutica en sepsis? *Gac Med Mex* 143; 6: 499-503
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
6. Durthaler JM, Ernst FR, Johnston JA. Managing severe sepsis: a national survey of current practices. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:45-53.
7. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;21(299): 2294-303.
8. Carrillo-Esper R. Estatinas en sepsis. *Cir Ciruj* 2008;76:99-100.
9. Mach F. Statins as immunomodulators. *Transplant Immunol* 2002;9:197-200.
10. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-68.
11. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-19.
12. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
13. Zingarelli B. Nuclear factor-kb. *Crit Care Med* 2005;33:414-16.
14. Kwak B, Mullhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
15. Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004;103:4188-94.
16. Romano M, Diomedea L, Sironi M. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000;80:1095-100.
17. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11bdependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212-17.
18. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
19. Durant R, Klouche K, Delbosc S. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. *Shock* 2004;22:34-39.
20. Mayer J, Eller T, Brauer P. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992;64:196-201.
21. Steiner SM, Speidi WS, Pleiner JM. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111:1841-46.
22. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003;63:1821-54.
23. Laufs U, Endres M, Custodis F. Suppression of endothelial nitric oxide production alter withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation* 2000;102:3104-10.
24. Laufs U, La Fata V, Plutzky JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductasa inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
25. Macin SM, Perna ER, Farias EF. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149:451-57.
26. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
27. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med* 2001;345:1419-21.
28. Jialal I, Stein D, Balis D. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-35.
29. Rice JB, Stoll LL, Li WG. Low level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1576-82.
30. Pruefer D, Makowski J, Schnell M. Simvastatin inhibits inflammatory properties of Staphylococcus aureus alpha-toxin. *Circulation* 2002;106:2104-10.
31. Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Circ Res* 2002;91:696-700.

32. Ando H, Takamura T, Ota T, et al. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1043-46.
33. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, et al. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 2006;69:1535-42.
34. Merx MW, Liehn EA, Graf JM. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 2005;112:117-24.
35. Chello M, Patti G, Candura D. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care* 2006;34:660-67.
36. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, et al. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *Br Med J* 2006;333:999-1001.
37. Spitzer AL, Harris HW. Evidence-base Surgical Hypothesis. Statins attenuate sepsis. *Surgery* 2006; 139:283-87.
38. Almog Y, Novack V, Eisinger M, et al. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35:372-78.
39. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-12.
40. Steiner S, Speidi WS, Pleiner J. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111;1841-46.
41. Hackman DG, Mamdani M, Li P. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413-18.
42. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, et al. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32:75-79.
43. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1352-60.
44. Thomsen RW, Riis A, Forum JB, et al. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med* 2008;168(27):2081-87.
45. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnson SP, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34:1080-86.
46. Buerke U, Carter JM, Schlitt A, et al. Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy. *Shock* 2008;29:497-503.
47. Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PJ. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:774-85.
48. Chua D, Tsanq RS, Kuo IF. The role of statin therapy in sepsis. *Ann Pharmacother* 2007;41:647-52.
49. Gao F, Linhartava L, Johnston A, Thickett DR. Statins and Sepsis. *BJA* 2008;100:288-98.

Efectos médicos del aguacate

Mario Alvizouri Muñoz,* Alvaro Rodríguez Barrón*

RESUMEN

Esta revisión da a conocer los estudios efectuados en la Unidad de Investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Michoacán, en conejo y humanos, durante los últimos diez años. El único antecedente reportado es el de WC Grant, quien señala que el aguacate previene la aterosclerosis experimental; el aceite de aguacate no induce aterosclerosis; el aguacate induce un cambio muy importante en los ácidos grasos del suero; el aguacate induce descenso del colesterol total, del colesterol de baja densidad y de los triglicéridos, con aumento del colesterol de alta densidad con cambio relevante del índice aterogénico; el aguacate no induce obesidad; la dosis diaria recomendada es de 1 a 2 g por kilogramo de peso.

Palabras clave: aguacate, aceite de aguacate, aterosclerosis, ácidos grasos.

ABSTRACT

The objective of this revision is to promote the knowledge of the studies that have been done in the Unidad de Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva", of Morelia City, Michoacán, during last ten years in the rabbit. This can be summarized as follows: The avocado can prevent the experimental atherosclerosis; the avocado does not induced atherosclerosis; the avocado provokes a very important change in the seric fatty acids; the avocado induces decreases of total cholesterol, low density cholesterol and tryglicerides with increase in high density cholesterol and very important change in the atherogenic index; avocado does not induce obesity; the daily recommended dose of avocado is from 1 to 2 g per kilogram in humans.

Key words: avocado, oil avocado, atherosclerosis, fatty acids.

Este artículo no es una revisión exhaustiva del tema, sino una monografía basada en los trabajos realizados en la Unidad de Investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva, de la ciudad de Morelia, Michoacán, y en otros estudios de diferentes autores. Desconocemos si existe algún sitio especialmente dedicado al estudio del aguacate. Los artículos publicados referentes al estudio clínico y morfológico del aguacate no llegan a 20; sin embargo, desde el punto de vista bioquímico, llegan a 176.

Aceite de aguacate

En el curso de la vida siempre hay mucho que aprender y, a veces, este aprendizaje ocurre en lugares y con personas

* Unidad de Investigación Dr. Mario Alvizouri . Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México

Correspondencia: Mario Alvizouri M. Email: alvizouri1407@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Alvizouri MM, Rodríguez BA. Efectos médicos del aguacate. Med Int Mex 2009;25(5):379-85. Recibido: enero, 2009. Aceptado: abril, 2009. La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.nietoeditores.com.mx

inesperadas. En los ranchos aguacateros los peones saben que los cerdos sueltos en las huertas gustan de comer el aguacate caído, lo que les evita la compra de alimento comercial. Los peones han aprendido que estos cerdos rinden poca manteca, y en su lugar producen aceite, por lo cual el comprador castiga el precio. Ante esta circunstancia, los peones saben que si durante unos días, aproximadamente 30, aumentan la cantidad de alimento comercial, entonces el cerdo vuelve a producir manteca.

Con este antecedente, en ocasión de una comida efectuada en la casa de uno de los peones, el autor al estar comiendo carne de puerco observó que un chico se acercó a tomar con la mano un bote de lámina con manteca líquida de cerdo, la cual por lógica es muy caliente, le gritó ¡te vas a quemar!; sin embargo, el chico no hizo caso, tomó el bote con manteca líquida ¡y no se quemó! Ante esta circunstancia, le pedí el bote al chico y, efectivamente, dicho bote no estaba caliente, estaba a la temperatura ambiente entre los 20 y 25 °C. Esta circunstancia me llamó mucho la atención y considerando mis conocimientos elementales de química recordé que en forma genérica las grasas saturadas son sólidas y las insaturadas líquidas. Como consecuencia pensé que el aguacate, que contiene

grasa abundante (alrededor del 20%) podría ser el causante de este cambio. Con esta idea en mente llevé una muestra de esta manteca líquida para análisis de ácidos grasos mediante cromatografía de gases. Simultáneamente se hizo el mismo análisis en manteca comercial, en manteca de cerdo alimentado con aguacate y en aceite de aguacate. La manteca comercial mostró un nivel alto de ácidos grasos saturados, en contraste con la manteca de cerdo alimentado con aguacate que mostró nivel bajo de ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos de la manteca líquida resultaron muy similares a los del aceite de aguacate, ricos ambos en ácido oleico, que es insaturado. Posteriormente se repitió este mismo estudio en otras muestras de manteca líquida de cerdos alimentados con aguacate, cuyos resultados se encuentran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Contenido de ácidos grasos en manteca comercial, grasa líquida de cerdo tratado con aguacate 20 g/kg de peso y aceite de aguacate

<i>Ácidos grasos</i>	<i>Manteca comercial</i>	<i>Manteca de cerdo alimentado con aguacate</i>	<i>Aceite de aguacate</i>
Caprílico	0	0	0
Cáprico	0	0.509	0
Láurico	0	0.773	0
Mirístico	1.425	0.98	0.250
Palmítico	26.1	18.38	17.68
Palmitoleico	2.41	6.24	7.23
Margárico	0.1	0.277	0
Esteárico	12.94	4.702	1.11
Oleico	50.09	57.665	61.62
Linoleico	4.5	9.609	12.09
Linolénico	0	0.504	0
Rel insat./sat.	1.4	2.89	4.25

El cuadro 1 ilustra que en el cerdo que ha ingerido aguacate se producen cambios muy importantes de los ácidos grasos. Disminuyen algunos ácidos grasos saturados, como el mirístico, palmítico y esteárico; y aumentan los ácidos grasos insaturados, como el palmitoleico, oleico, linoleico y linolénico. Esto produce un cambio muy importante en la relación ácidos grasos insaturados con los saturados, con aumento importante de los insaturados. Esto explica el cambio de consistencia de la grasa del cerdo que ha sido calentada, la que al enfriarse permanece líquida. En el cuadro 1 también se aprecia que la manteca líquida del cerdo tiene gran semejanza con el aceite de aguacate, lo que indica que los cambios observados en el cerdo son

inducidos por dicho aceite. Este cambio es muy importante en la membrana celular, puesto que los ácidos grasos insaturados son más fluidos y hacen más fácil el paso de diferentes sustancias a través de la membrana celular.

La enseñanza proporcionada por los peones de los ranchos aguacateros y la observación de la manteca líquida, cuyo nombre correcto debe ser aceite de cerdo, fueron el motivo para iniciar hace ya más de 10 años una serie de estudios con aguacate en la especie humana, como en el cerdo y el conejo.

Las primeras experiencias en el cerdo, como el cambio de composición en la grasa, con gran aumento de los ácidos oleico y linoleico, hicieron pensar que el aguacate podría ser capaz de inducir cambios en la especie humana. Buscando en la bibliografía médica se encontró un antecedente referente al efecto del aguacate en el colesterol. Grant,¹ en 1960, encontró que el aguacate es capaz de disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol en pacientes hiperlipidémicos.

Durante mucho tiempo, en instituciones dedicadas a la cardiología, se prohibió la ingestión de aguacate porque prevalecía la idea de que era un alimento con abundantes lípidos, lo que es muy cierto; que es de origen tropical, que también es cierto; por tanto, era aterogénico, porque se le comparaba con el aceite de coco, perjudicial para los pacientes cardiopatas y diabéticos. Esta idea carece de sustento porque no había un estudio serio para corroborar la composición de los lípidos del aguacate; sin embargo, esta idea persistió durante mucho tiempo y aún persiste entre muchos cardiólogos.

El aguacate previene la aterosclerosis

Uno de los primeros estudios que se hicieron en la Unidad de Investigación del Hospital General de Morelia, Michoacán, fue tratar de conocer si el aguacate, por sí mismo, es capaz de inducir aterosclerosis en el conejo;² para esto a un grupo de conejos se les administró aceite crudo de aguacate mezclado con el alimento en proporción del 12%. Al mismo tiempo se inició otro grupo de conejos a los que se les administró aceite de coco al 12% mezclado con el alimento habitual. Al tercer grupo de conejos se le dio el alimento normal sin agregarle algún aceite, el cual se utilizó como testigo. Este experimento duró 18 meses, tiempo suficiente para inducir aterosclerosis en el conejo. Este estudio tuvo los siguientes resultados:

- 1) El aceite de aguacate no indujo aterosclerosis en el conejo, en cambio el aceite de coco indujo aterosclerosis intensa en 18 meses.
- 2) En el humano el aceite de aguacate^{3,4} indujo descenso del colesterol total y de baja densidad (LDL) y elevó el colesterol de alta densidad (HDL), lo cual dio como consecuencia gran mejoría del índice aterogénico.
- 3) El aceite de coco elevó las concentraciones de colesterol total y LDL y, por tanto, el índice aterogénico empeoró notablemente.

Esta serie de experimentos demostró que el aceite de aguacate no es capaz de inducir aterosclerosis; en cambio, el aceite de coco induce aterosclerosis intensa. Esto hizo pensar que el aguacate podría influir en la evolución de la aterosclerosis; en un grupo de conejos se indujo aterosclerosis mediante la administración de colesterol al 0.5%³. A una tercera parte de los conejos ateroscleróticos se le suprimió la administración de colesterol. Los de los otros dos tercios siguieron recibiendo colesterol al 0.5%. De éstos, una tercera parte, en calidad de tratamiento, recibió aceite de aguacate en proporción del 10%. El experimento mostró que en los conejos en los que se suprimió el colesterol, la aterosclerosis desapareció por completo en seis meses. En cambio, en los que se siguió administrando colesterol, presentaron el mismo grado de aterosclerosis, tanto en los que recibieron aceite de aguacate, como en los que sólo recibieron colesterol. Se concluyó que el aceite de aguacate no tuvo ningún efecto en la aterosclerosis establecida.

Composición del aguacate

Como parte de estos estudios se analizó la pulpa del aguacate, el aceite de aguacate y el aceite de olivo, y se encontró que la composición es prácticamente igual en los tres, los cuales contienen una gran cantidad de ácido oleico y de linoleico en segundo lugar (cuadro 2).

Reactividad vascular

El aumento de colesterol sérico, como el que se induce experimentalmente en conejos, conduce a la aterosclerosis, en consecuencia, alteraciones importantes de la pared arterial con cambios funcionales, también muy importantes. Entre estos cambios se encuentra la reactividad vascular referente a la contracción y relajación arterial.³ Para conocer los cambios que el aguacate pudiera producir, se hizo un experimento en 40 conejos machos durante dos meses, los cuales se dividieron en cuatro grupos:

Cuadro 2. Comparación del contenido de ácidos grasos en pulpa de aguacate, aceite crudo de aguacate, aceite refinado de aguacate y aceite de olivo

<i>Acidos grasos</i>	<i>Pulpa de aguacate</i>	<i>Aceite crudo de aguacate</i>	<i>Aceite refinado de aguacate</i>	<i>Aceite refinado de olivo</i>
Caprílico	0	0	0.02	
Cáprico	0.02	0	0.01	
Láurico	0	0	0.20	
Mirístico	0.06	0.25	0.11	0.07
Palmítico	13.96	17.68	11.18	10.81
Palmitoleico	5.72	7.23	5.21	0.06
Margárico	0	0	0.08	3.23
Esteárico	0.41	1.11	1.65	21.41
Oleico	56.18	61.62	54.10	53.99
Linoleico	16.31	12.09	20.35	7.25
Gama-linoleico	0	0	0.12	0.31
Linoléico	1.39	0	0.48	0.26
Araquídico	0.14	?	0.15	0.14
Araquidónico	0	?	0.21	0.19
Eicosapentaenoico	0	?	0.51	0.12
Behénico	0	?	0.15	0.14
Docosahexanoico	0.66	?	0.06	0.03

Grupo Tratamiento

1. Testigo, recibió alimento especial para conejos
2. El mismo alimento más aceite de aguacate mezclado con el alimento al 10%
3. El mismo alimento más colesterol mezclado con el alimento en proporción del 0.5%
4. El mismo alimento con colesterol más aceite de aguacate al 10%

Después de dos meses de tratamiento se sacrificaron los conejos para disecar la arteria femoral y examinar la aorta. Los fragmentos de arteria se cortaron en anillos de 4 mm, se montaron en cámaras de órgano aislado para evaluar la reactividad vascular exponiendo los segmentos de arteria a noradrenalina, como estimulante de la contracción y después de acetilcolina para inducir relajación. Además, se hizo estudio histológico de la aorta y determinación del contenido de colesterol.

Grupo Reactividad vascular

1. Testigo. Registro de la contracción y relajación normales.
2. Contracción más intensa y relajación también más intensa que el grupo testigo.

3. Mucho menor contracción que el grupo testigo y relajación prácticamente nula.
4. Mostró menor contracción que todos los grupos y relajación nula.

Los resultados indican que el aceite de aguacate es capaz de aumentar la contracción y relajación de la arteria normal. Con la administración de colesterol aumenta la contracción y se nulifica la relajación sin que el aguacate ofrezca mejoría alguna de estas alteraciones. A los dos meses de tratamiento las arterias de conejo (femorales, aorta) no presentaron signos morfológicos de aterosclerosis; sin embargo, se elevó el contenido de colesterol en la aorta, fue menor en los animales que recibieron aguacate y colesterol de manera simultánea.

En la especie humana

Al mismo tiempo que se experimentaba en conejos, se hacían algunos experimentos en la especie humana. El primer experimento consistió en utilizar voluntarios sanos,⁴ jóvenes estudiantes de medicina que comían en el hospital. Se les daba dieta abundante en vegetales, sin llegar a ser vegetariana, puesto que se les daba carne con una característica: a esta se le quitaba toda la grasa, leche descremada y productos sin grasa. Se les prohibió comer carne de puerco, jamón y mantequilla. A esta dieta baja en grasas de origen animal se le agrega un aguacate diario de 200 a 250 g y distribuido en las tres comidas al día. Enseguida se muestra la dieta recomendada. La experiencia nos ha enseñado que gran parte de las personas a quienes se les pide que coman un aguacate diario pronto se cansan y dejan de ingerirlo. Con ese motivo se procedió a administrar sólo medio aguacate diario,¹¹ en cantidad de 2 g por kg de peso, lo cual implica la administración diaria de 120 g, en pacientes de 60 kg de peso. En un grupo de voluntarios sanos se observó que esta dosis fue suficiente para inducir disminución del colesterol total, del LDL y de triglicéridos con aumento de HDL, igual que lo que se ha observado con un aguacate diario.

Dieta recomendable para pacientes con elevación de colesterol

Alimentos prohibidos

Leche bronca y sus derivados como:

- Crema
- Mantequilla
- Margarina

- Toda clase de quesos
- Helados de crema
- Nata de leche
- Carnes grasosas como:
 - Carne de puerco
 - Jamón
 - Tocino
- Carnes frías (charcutería)
 - Huevo frito, cocido o con alimentos capeados
 - Manteca para freír alimentos (sólo utilizar aceite vegetal)

Alimentos recomendables

- Toda clase de frutas
- Toda clase de verduras
- Carne de pavo (guajolote)
- Carne de pollo sin piel
- Pescado (pero no mariscos como camarones y langosta)
- Cereales como: frijoles, arroz, lentejas, elote, hojuelas de maíz, etc.
- Pan
- Leche descremada
- Medio aguacate de tamaño mediano repartido en el transcurso del día, de aproximadamente 120 gramos.

A los 14 días con esta dieta (sin aguacate) se observó que las concentraciones de colesterol disminuyeron en todas sus formas: bajó el colesterol total y simultáneamente las otras formas de colesterol (LDL y HDL), por lo que el índice aterogénico no presentó ninguna variación.

Cuando se administró aguacate, 200 a 250 g/d, se observaron algunas variaciones: elevación de HDL, modificó favorablemente el índice aterogénico. Otro cambio importante observado con la administración del aguacate fue el descenso de triglicéridos.

Luego de conocer estos resultados se procedió a realizar otro estudio en 30 pacientes hipercolesterolémicos,⁵ a quienes sólo se dio la dieta pobre en grasas animales que les produjo descenso del colesterol total y de las otras formas de colesterol, sin cambio en el índice aterogénico, con aumento de triglicéridos. Cuando a esta dieta se le agregó aguacate, se observó lo mismo que con los voluntarios sanos: aumento del HDL y descenso de colesterol total, LDL y triglicéridos, y cambió favorablemente el índice aterogénico.

En resumen, el consumo de aguacate, junto con una dieta pobre en grasa animal, es capaz de inducir cambios favorables en el índice aterogénico por elevación de HDL y descenso de LDL y de triglicéridos, lo cual representa un cambio muy importante.

En el diabético

En el paciente diabético el aguacate ha inducido algunos efectos favorables. Carranza⁶ observó la disminución en el consumo de agentes hipoglicemiantes orales y, quizá más importante, decremento de la agregación plaquetaria y, por tanto, disminución del riesgo de trombosis.

El aceite de olivo tiene efectos similares al del aguacate. Garg y colaboradores,⁷ en diabéticos no insulino dependientes tratados con aceite de olivo durante 28 días, observaron disminución de las concentraciones séricas de glucosa, reducción de la necesidad de insulina, disminución de las concentraciones de triglicéridos y de VLDL (colesterol de muy baja densidad). La lipoproteínas de alta densidad se elevaron sin cambios en el colesterol total y las LDL. Este efecto se atribuye a que el aceite de olivo, como el aceite de aguacate, contienen gran cantidad de ácido oleico. En análisis cromatográficos efectuados en nuestra Unidad de Investigación se han determinado concentraciones de ácidos grasos, como se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 3. Comparación de los ácidos grasos del aceite de aguacate y del aceite de olivo

Ácido graso	Aceite de aguacate %	Aceite de olivo %
Mirístico	0.25	0
Palmítico	17.68	12.10
Palmitoleico	7.23	1.39
Margárico	0	0.11
Esteárico	1.11	1.84
Oleico	61.62	72.98
Linoleico	12.09	10.22
Linolénico	0	0.63
Ácidos grasos insaturados	80.94	85.22
Ácidos grasos saturados	19.02	14.05
Relación insaturados-saturados	4.25	6.06

Lerman y sus colaboradores,⁸ en pacientes diabéticos no insulino dependientes, reportaron mejoría del perfil lipídico y control glucémico adecuado, mediante la administración de dos dietas ricas en ácido oleico, una con aguacate y otra con aceite de olivo, en comparación con

una dieta rica en hidratos de carbono, de acuerdo con las normas de la American Diabetes Association.

López y colaboradores⁹ reportaron el efecto de una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados, administrada mediante aguacate en pacientes con colesterol normal, con hiperlipidemia, con hipertrigliceridemia y con diabetes mellitus no insulino dependiente. En todos los grupos, a los siete días se observó descenso del colesterol total, del LDL y de triglicéridos, con aumento de HDL y mejoría del índice aterogénico.

Aceite de aguacate

El aceite de aguacate es difícil de conseguir, principalmente cuando se trata de aceite crudo para fines experimentales, porque el aceite refinado está sujeto a un proceso de altas temperaturas que podrían hacer cambiar los ácidos grasos. El aceite de aguacate ha sido proporcionado como una galantería de una fábrica llamada Aboleo, de Morelia, Michoacán.

El efecto del aceite de aguacate en la obesidad

En el curso de nuestros experimentos se observó que con la dieta administrada, ninguna persona subía de peso; además, como dato interesante, las damas, que constituyen la mayoría de nuestras pacientes, nos indicaron que habían bajado ligeramente de peso, lo cual se corroboró fácilmente porque cada semana se pesaron y eso se registró. Sin embargo, la observación más importante, desde el punto de vista femenino, fue la de que muchas señoras nos indicaron que tanto en la falda como en el pantalón habían tenido que hacer un ajuste, porque ¡habían disminuido la talla!

Antes de este hallazgo decidimos reunir un grupo de damas con sobrepeso, 20 para ser precisos, quienes aceptaron llevar una dieta de reducción con aguacate. Este experimento duró dos meses, durante el cual todas las voluntarias estuvieron tomando sus alimentos en el comedor de la Unidad de Investigación del Hospital General de Morelia, Michoacán. Este es un lugar muy modesto que se presta para la amistad y la convivencia, a donde acuden las voluntarias a tomar sus tres alimentos diarios y que nos permiten estar seguros que las interesadas ingieren la dieta establecida, incluida la cantidad adecuada de aguacate, uno diario de tamaño mediano, de aproximadamente 200 a 250 g.

Los resultados obtenidos fueron muy buenos, se observó que con esta dieta todas las voluntarias bajaron de peso hasta 7 kg en dos meses. Esto desmiente la opinión

general del público y de los médicos, en el sentido de que como el aguacate contiene mucho aceite provoca aumento de peso. Tanto al inicio como al final del estudio se midió la cintura y la cadera, y fue precisamente en estas zonas donde más reducción hubo.

Efecto en el cerdo¹⁰

Respecto a los depósitos de lípidos, quizá el experimento más ilustrativo se hizo con los cerdos alimentados con aguacate y alfalfa, con supresión del alimento comercial. La mayor cantidad de aguacate proporcionada en cerdos de 90 kg fue de 60 g por kg por día, resultando en un total de 5.4 kg /día por animal, equivalente a 21.6 aguacates de 250 g cada uno diariamente, además de alfalfa *ad libitum*. A pesar de esta cantidad de aguacate ingerida, los cerdos no tuvieron aumento en la cantidad de grasa, ni aumento de peso en dos meses. Esto indica que el aguacate no es un alimento que engorde. De esta cantidad de aguacate, 75% corresponde a la pulpa, el resto a la semilla y a la cáscara; por tanto, el peso de la pulpa administrada fue de 4.05 kg. La pulpa del aguacate contiene 18% de aceite. Durante los meses de mayo a junio esta cantidad aumenta hasta 25%, dando al aguacate un sabor a mantequilla, verdaderamente delicioso, y un color amarillo de la pulpa.

Los experimentos en cerdos se hicieron en la Facultad de Medicina Veterinaria, sección La Posta Zoológica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, con la cooperación personal del director de la Facultad Dr. Marcos Sánchez, y del Dr. Manuel Flores, jefe de La Posta. Se hicieron algunos experimentos en cerdos para conocer de manera científica el efecto del aguacate en éstos. Se utilizaron 40 cerdos, de uno y otro sexo, que se alimentaron con aguacate, a dosis de 20, 40 y 60 mg/kg de peso, más alfalfa *ad libitum* y disminución o supresión del alimento comercial durante dos meses. Al término de dos meses se observaron cambios muy importantes:

- 1) El espesor de la grasa del lomo disminuyó mucho en comparación del grupo control.
- 2) La grasa del lomo tiene apariencia normal; sin embargo, cuando se calienta, para convertirse en manteca ésta pierde su consistencia a temperatura ambiente y se convierte en aceite en todos los grupos del experimento.
- 3) Aumentó la proporción de ácidos grasos insaturados, lo cual explica porqué la grasa se hace líquida.
- 4) La longitud de la canal fue menor que en el grupo control, lo cual implica falta de crecimiento.

- 5) En el perfil de lípidos séricos se observó disminución de LDL y aumento de HDL, al igual que en la especie humana, con mejoría de los índices aterogénicos.
- 6) El colesterol en la carne disminuyó en forma muy importante, hasta en 50%.

El motivo de la disminución en el consumo de carne de cerdo por la población ha sido la alta concentración de colesterol. Según esta experiencia, la administración de aguacate aunada a disminución o supresión del alimento comercial, es capaz de reducir considerablemente el contenido de colesterol en la carne y permite ofrecer carne de cerdo baja en colesterol. Esto hace pensar que si el aguacate es capaz de disminuir el colesterol del suero y de la carne, es muy probable la disminución de colesterol en otros tejidos, como las arterias, el músculo cardíaco, el hígado, la vesícula biliar, el cerebro, etcétera.

Los cambios observados en el cerdo coinciden con los apreciados en el hombre, con la administración de aguacate: descenso de colesterol total, LDL y triglicéridos. El colesterol HDL se eleva en el cerdo como en personas sanas y en pacientes con alteraciones del colesterol. El índice aterogénico también mostró cambios en el cerdo. Esto hace pensar que si el aguacate es capaz de inducir los mismos cambios en los lípidos séricos del hombre y del cerdo, es probable que también se modifique el contenido de colesterol del músculo y de otros tejidos, como las arterias; sin embargo, ésta es sólo una hipótesis, sólo una posibilidad, pero de mucho interés, ya que el aguacate sería capaz, teóricamente, de remover el contenido de colesterol de la pared arterial y servir como tratamiento de la aterosclerosis. Esta hipótesis resulta sumamente interesante y vale la pena experimentarla.

Aguacate y estatinas

En los últimos años se han desarrollado de manera importante las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa), las cuales limitan la síntesis de colesterol en el hígado y en el suero, inducen descenso del colesterol total, del colesterol de baja densidad y de los triglicéridos, con elevación del colesterol de alta densidad. Las estatinas tienen otros múltiples efectos que se traducen en mejoría del estado clínico.

En estudios realizados en nuestra Unidad de Investigación en los últimos años se ha demostrado que la ingestión diaria de aguacate, junto con una dieta baja en grasas de origen ani-

mal, tiene efectos muy similares a los de las estatinas, por lo que se hizo un estudio comparativo del costo del tratamiento con estatinas y el costo del tratamiento con aguacate.¹¹ De esta comparación se concluyó que los efectos del aguacate y de las estatinas en los triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL, son muy similares, pero el costo del tratamiento con aguacate es muchísimo más barato que cualquier estatina, según el precio del aguacate en el curso del año.

CONCLUSIONES

Hasta donde nuestros estudios han avanzado, puede concluirse que el aguacate:

- 1) Previene la aterosclerosis experimental.
- 2) En experimentos en animales, el aceite de aguacate no induce aterosclerosis, como ocurre con el aceite de coco.
- 3) No cura la aterosclerosis ya inducida.
- 4) Induce aumento muy notable de los ácidos grasos insaturados, de tal manera que la manteca de cerdo se hace líquida a temperatura ambiente.
- 5) En el suero de personas sanas y pacientes con hipercolesterolemia disminuye el colesterol total, el colesterol de baja densidad y los triglicéridos, con aumento de colesterol de alta densidad (HDL) y cambio muy favorable del índice aterogénico.
- 6) Induce disminución del colesterol total y de LDL en las dislipidemias fenotipo II y IV.
- 7) En el cerdo impide la obesidad, el aumento de peso y, en forma muy importante, disminuye el contenido de colesterol de la carne (puerco *light*).
- 8) Se ha encontrado que la dosis diaria de aguacate para inducir cambios en el suero es de 2 g por kg por día (equivalente a medio aguacate diario, según el peso de la persona).
- 9) El aguacate tiene efectos médicos similares a las estatinas, y es mucho más barato.
- 10) En pacientes, estimula el endotelio, lo cual se manifiesta mediante vasodilatación arterial muy importante (de la arteria humeral).
- 11) El aguacate induce un cambio muy importante en los ácidos grasos séricos, de tal manera que aumentan los ácidos grasos insaturados y disminuyen los saturados, con disminución muy importante del índice aterogénico.
- 12) El aceite de aguacate no induce la formación de cálculos ni en el conejo ni en el hamster.

REFERENCIAS

1. Grant WC. Influence of avocado on serum cholesterol. *New Eng J Med* 1960;314:745-48.
2. Alvizouri M, Rodríguez A. El aceite de aguacate en la inducción de aterosclerosis experimental. *Rev Mex Atero Prev Cardiol* 2001;40:37-41.
3. Alvizouri M, Corral A, Roríguez A, Chávez F. El aceite de aguacate en la prevención de aterosclerosis experimental inducida con colesterol. *Med Int de Mex* 2003;19:67-72.
4. Alvizouri M, Carranza J, Chávez F, Amescua JL. Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels. *Archs Med Res* 1992;23:163-67.
5. Carranza J, Alvizouri M, Alvarado MR, y col. Efectos del aguacate sobre los niveles de lípidos séricos en pacientes con dislipidemias fenotipos II y IV. *Arc Inst Cardiol Mex* 1995;65:342-48.
6. Carranza J, Alvizouri M, Herrera J, et al. Effects of a vegetarian diet enriched with avocado in hypercholesterolemic patients. *Arch Med Res* 1997;28:537-41.
7. Garg A, Bonanome A, Grundy S, et al. Comparison of high carbohydrate diet with a high-monounsaturated fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1998;319:829-34.
8. Lerman I, Ichazo S, Zamora J. Effect of a high monounsaturated fatty diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:311-15.
9. López I, Frati A, Hernández B, et al. Monounsaturated fatty acid (avocado) rich diet for mild hipercolesterolemia. *Arch Med Res* 1996;27:519-23.
10. Alvizouri M, Rodríguez A, Flores M, y col. Efecto del aguacate en el cerdo. Enviado para publicación.
11. Alvizouri M, Galván P, Carranza J, y col. Comparación del efecto de las estatinas con el aguacate en los lípidos séricos y en el precio que paga el paciente. *Med Int Mex* 2002;18:297-300.

Función cognitiva y factores cardiometabólicos en diabetes mellitus tipo 2

Amin Cervantes-Arriaga, ^{*,**} Juan Calleja-Castillo, ^{*,***} Mayela Rodríguez-Violante ^{*,***}

RESUMEN

Antecedentes: el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es un fenómeno bien reconocido; sin embargo, su causa es compleja debido a la diversidad de mecanismos fisiopatológicos potencialmente involucrados y a la alta prevalencia de comorbilidades, como: hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia que, a su vez, pueden asociarse con alteraciones cognitivas y vasculares.

Material y método: revisión de la evidencia reciente acerca de los factores de riesgo relacionados con el decremento de la función cognitiva en la población diabética. Los factores revisados incluyen no sólo la glucemia y resistencia a la insulina sino también obesidad, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Resultados: el deterioro en la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus parece estar primordialmente relacionado con el control glucémico.

Conclusión: al momento, la evidencia sugiere un origen multifactorial del que destacan el descontrol crónico de la glucemia y como su marcador la HbA1c; sin embargo, para la detección oportuna se requiere atención integral de las comorbilidades y evaluaciones regulares de la función cognitiva.

Palabras clave: deterioro cognitivo, función cognitiva, diabetes mellitus, hiperglucemia, factores de riesgo

ABSTRACT

Background: Cognitive decline in diabetes mellitus type 2 is well recognized; its etiology is complex due to the diversity of physiopathologic mechanisms potentially involved as well as the high prevalence of comorbidity including hypertension, obesity and dyslipidemia.

Material and Method: In the review we present recent evidence regarding risk factors related with cognitive decline in diabetic population. Risk factors reviewed included glycemic control, insulin resistance but also obesity, hypertension and metabolic syndrome.

Results: Cognitive decline in diabetic patients appear to be mainly related with glycemic control.

Conclusion: Current evidence suggests a multifactorial etiology with uncontrolled chronic glycemia and HbA1c as a marker standing out. Nevertheless, an integral treatment of comorbidities and regular evaluations of cognitive function are required.

Key words: Cognitive decline, cognitive function, diabetes mellitus, hyperglycemia, risk factors.

Los factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo son diversos e incluyen: edad, género, antecedentes familiares, grado de escolaridad y otros casi siempre relacionados con enfermedad cardio y cerebrovascular que favorecen alteraciones por hipoperfusión, desmielinización y lesiones isquémicas subcorticales de sustancia blanca. Entre los factores cerebrocardiovasculares destacan: diabetes

mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, hiperhomocisteinemia y concentraciones elevadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad.¹

También se conocen otros factores predictivos de evolución del decremento de funciones cognitivas e, incluso, mortalidad, entre los que destacan: la edad, APOE4, manifestaciones de enfermedad macrovascular y diabetes mellitus.²

Las personas con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de decremento de la función cognitiva. El deterioro cognitivo leve se denomina encefalopatía diabética o disfunción cognitiva diabética e, incluso, se ha diferenciado en encefalopatía diabética primaria y secundaria. La primaria causada por hiperglucemia y alteración en la acción de la insulina, relacionada con el tiempo de evolución de la hiperglucemia y se asocia con pérdida neuronal apoptótica y deterioro cognitivo; en contraparte, la encefalopatía diabética secundaria parece ser resultado de enfermedad microvascular subyacente o consecuencia de hipoglucemia.^{3,4} En la actualidad existe mayor interés en el deterioro cognitivo debido al avance reciente en

* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

** Medicina Interna.

*** Neurología.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.

Correspondencia: Dr. Amin Cervantes Arriaga. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Av. Insurgentes Sur 3877, colonia La Fama, México 14269, DF. Correo electrónico: acervantes@innn.edu.mx

Recibido: junio, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Cervantes-Arriaga A, Calleja-Castillo J, Rodríguez-Violante M. Función cognitiva y factores cardiometabólicos en diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2009;25(5):386-92.

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

técnicas de imagen y en pruebas neurocognitivas; sin embargo, aún se conoce poco su fisiopatología.⁵

Función cognitiva en diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con alteraciones en las funciones cerebrales que, a su vez, implican: deterioro cognitivo, demencia, depresión y enfermedad cerebrovascular.⁶ El deterioro cognitivo también puede ser consecuencia de depresión, hipertensión y enfermedad cardíaca y cerebrovascular.^{7,8} Las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor tasa de declinación de funciones cognitivas e incremento de hasta 15 veces en el riesgo de deterioro cognitivo e, incluso, demencia.⁹⁻¹⁴ La mayor parte de los estudios indica que las alteraciones cognitivas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 involucran múltiples factores mediante igual número de mecanismos fisiopatológicos que incluyen, principalmente, glucemia, perfil de lípidos, presión arterial, insulinemia, medicamentos hipoglucemiantes y complicaciones crónicas micro y macrovasculares.¹⁵

Se ha sugerido que existe un efecto directo de la regulación de glucosa (-2.58 95% IC -5.0 a -0.1) en el desempeño cognitivo de pacientes con diabetes mellitus distinto a un efecto secundario a enfermedad macrovascular;¹⁶ aunque se ha propuesto que la hiperglucemia aguda se asocia también con una leve disfunción cognitiva.^{17,18}

El deterioro cognitivo asociado con diabetes mellitus tipo 2, al parecer, sólo se modifica por el estado de tabaquismo¹⁹ porque no se ha encontrado ninguna otra relación con respecto a factores del estilo de vida. La optimización del control glucémico con hipoglucemiantes orales mejora la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, independientemente del mecanismo de acción del fármaco;^{20,21,22} sin embargo, otros estudios no han demostrado mejoría alguna en la función cognitiva enseguida del control, por lo que también se sugiere que esto podría estar relacionado con el tipo específico de hipoglucemiante oral.²³

Desde el punto de vista neuropsicológico se ha descrito que el patrón de deterioro cognitivo en personas con diabetes mellitus sugiere una disfunción frontal subcortical, como se observa en la enfermedad de pequeño vaso cerebral.²⁴ Los dominios afectados con mayor frecuencia en el diabético tipo 2 incluyen: atención, función ejecutiva, memoria verbal y velocidad de procesamiento, principalmente, respetando funciones visuoespaciales, de atención, semánticas y de lenguaje.^{25,26}

Mecanismos fisiopatológicos

En estudios clínicos y en modelos animales se ha documentado que la diabetes mellitus induce trastornos cognitivos y alteraciones en la potenciación a largo plazo en el hipocampo y que esta potenciación es regulada por propiedades intrínsecas de los receptores de glutamato, particularmente del subtipo NMDA.²⁷ También se ha estudiado la relación entre diabetes mellitus y cambios en la cognición a través de alteraciones en la estructura y función de la barrera hematoencefálica.²⁸ Los mecanismos fisiopatológicos también se encuentran en relación con los factores de riesgo que se exponen en las siguientes secciones.

Factores de riesgo

Se ha descrito que el control inadecuado medido mediante HbA1c es el factor más vinculado con el deterioro cognitivo.²⁹ Una revisión sistemática reciente encontró que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de demencia en comparación con los no diabéticos con un riesgo relativo entre 1.26 y 2.83, aunque el riesgo relativo de demencia vascular está entre 2 a 2.6, mientras que el riesgo de Alzheimer está entre 1.3 y 2.³⁰ (Figura 1)

Roberts y colaboradores compararon sujetos con deterioro cognitivo leve y sujetos con función cognitiva normal y encontraron que la frecuencia de diabetes mellitus era similar en ambos grupos (RM 1.16; 95% CI 0.85-1.57); sin embargo, el deterioro cognitivo ajustado para edad, género y escolaridad se vinculó con inicio de la diabetes antes de los 65 años (RM, 2.20; 95% CI, 1.29-3.73), duración de diabetes mellitus de 10 años o más (RM, 1.76; 95% CI, 1.16-2.68), tratamiento con insulina (RM, 2.01; 95% CI, 1.22-3.31) y complicaciones de diabetes mellitus (RM, 1.80; 95% CI, 1.13-2.89).³¹

Finalmente, Bruce y sus colaboradores³² analizaron 205 pacientes con diabetes mellitus con un seguimiento de año y medio. Luego de controlar para edad y educación mediante regresión logística múltiple se encontró que la razón albúmina-creatinina en orina predecía deterioro en la función cognitiva (RM 1.37, 95% CI 1.05-1.78, P = 0.021), mientras que el tratamiento con inhibidor de la ECA o bloqueador de receptores de angiotensina otorgaba un efecto protector (RM 0.28 [0.12-0.65], P = 0.003).³² El estudio ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study) pretende determinar si el tratamiento intensivo a largo plazo tiene mayor repercusión que el convencional en el decremento de la función cognitiva.³³

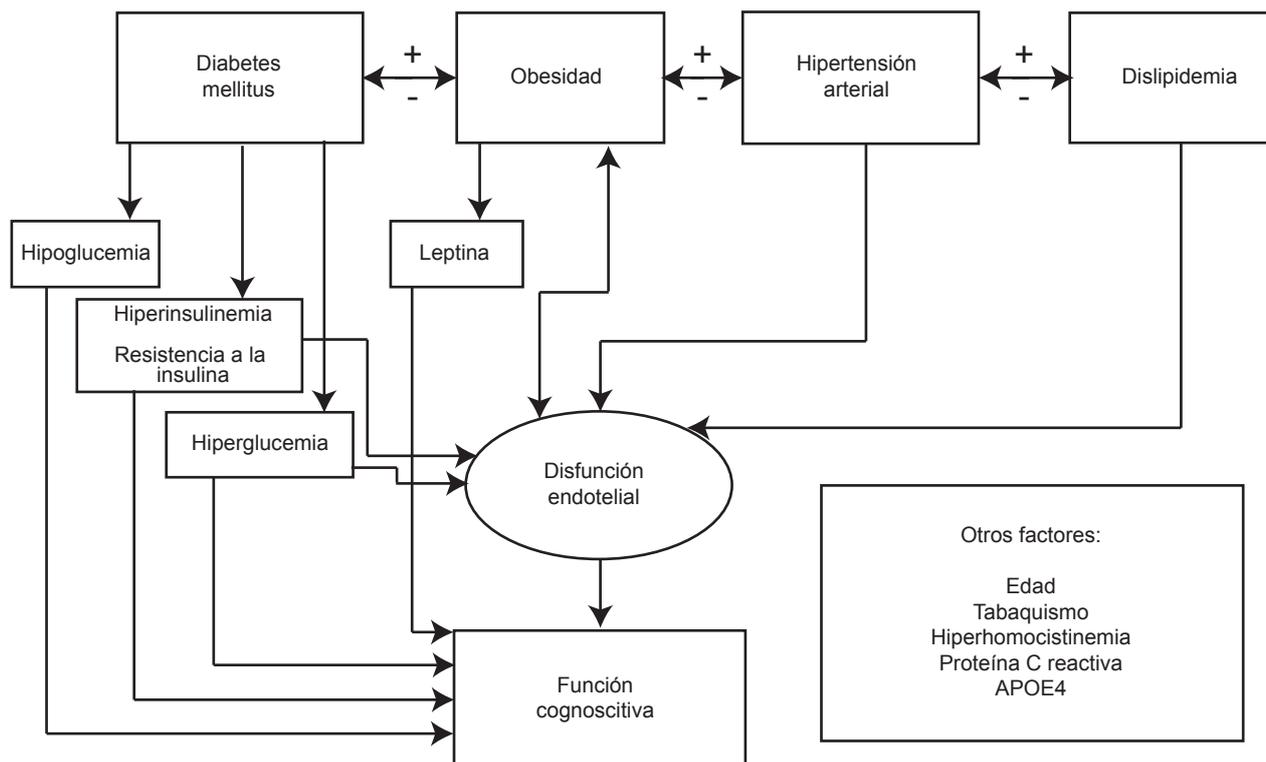


Figura 1. Los factores de riesgo potencialmente impliados en la fisiopatología del deterioro cognitivo en el síndrome metabólico incluyen: hipertensión arterial y dislipidemia a través de disfunción endotelial, obesidad mediante disfunción endotelial o a través de la leptina y diabetes mellitus. Esta última mediada por uno o varios de los siguientes factores: hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hipoglucemia, además de los efectos de estos mismos en la disfunción endotelial.

Además de los factores metabólicos debe considerarse la esfera neuropsiquiátrica porque se ha descrito una asociación entre la depresión y el control glucémico; es decir, la depresión se relaciona con mal control.³⁴ También existen reportes de alteraciones en estudios de imagen en depresión, particularmente lesiones de sustancia blanca.³⁵

Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen, particularmente la imagen por resonancia magnética de encéfalo, tienen un papel primordial en los estudios clínicos de la función cognitiva en diabéticos debido a la alta prevalencia de infartos lacunares y corticales, así como de atrofia cortical³⁶ en estos pacientes en comparación con población no diabética. También se ha reportado que la diabetes no asocia lesiones focales o atrofia subcortical; en estos casos existe una interacción con hipertensión arterial.³⁷

Por estudios de resonancia magnética se ha descrito una correlación entre la función cognitiva y el control metabólico en personas con diabetes mellitus tipo 2 ca-

racterizada por una relación inversamente proporcional entre la función cognitiva y las lesiones de sustancia blanca, atrofia e infartos en asociación con la duración de la diabetes y la HbA1c.³⁸ Se ha reportado una correlación negativa entre el puntaje de minimental y las lesiones de sustancia blanca en el lóbulo parietal e hiperintensidades en el tálamo.³⁹ También se ha encontrado una correlación negativa entre el grado de atrofia hipocampal y el puntaje del minimental, esta correlación es incluso mayor que la encontrada con lesiones profundas de sustancia blanca e hiperintensidades periventriculares.⁴⁰ Otro estudio encontró asociación entre edad y antecedente de evento vascular cerebral con lesiones de sustancia blanca periventriculares, mientras que las lesiones profundas de sustancia blanca se relacionaron con: edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus.⁴¹ En lo referente a atrofia cerebral se ha descrito que la diabetes mellitus se asocia con mayor atrofia cerebral (RM 1.63 95% IC 1.19 a 2.24), con incremento de la razón de momios de 1.07 (95% IC 1.02 - 1.10) por cada 10 mg/dL de aumento en la glucosa en ayuno.

A pesar de las descripciones anteriores, un estudio reciente concluyó que las alteraciones en las mediciones por resonancia magnética son equívocas en lo referente a su asociación con el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mientras que la HbA1c y la duración de la diabetes sí muestran una asociación significativa.⁴²

Abordaje integral de la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Debido al gran número de factores potencialmente involucrados en el decremento de las funciones cognitivas en la diabetes mellitus se requieren estudios que incluyan una batería de pruebas neuropsicológicas, de laboratorio (con hemoglobina glucosilada), insulina, perfil de lípidos y resonancia magnética, de preferencia con análisis volumétrico. Un estudio controlado con dichas características reportó menor gravedad de las lesiones en la resonancia magnética con estatinas, mientras que como factor de riesgo se encontró a la hipertensión arterial e insulina basal; sin embargo, sus aportaciones no parecen ser clínicamente relevantes concluyéndose en lo multifactorial del deterioro cognitivo en diabetes mellitus tipo 2.⁴³

Una revisión sistemática, que incluyó estudios longitudinales y transversales de función cognitiva y factores de riesgo, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad encontró que la diabetes y la hipertensión arterial están claramente vinculadas con decrementos en la función cognitiva. Los resultados son menos consistentes con la obesidad y dislipidemia. La mediana del tamaño de efecto para todos estos factores de riesgo fue de -0.3.⁴⁴ El deterioro se documentó en todos los dominios cognitivos; sin embargo, los más consistentes fueron en memoria y flexibilidad mental. Estos estudios se critican debido a su abordaje de asociaciones mediante análisis estadístico de independencia entre los factores, la diabetes mellitus y la función cognitiva y no por causalidad de las asociaciones.⁴⁵

Función cognitiva en pacientes con resistencia a la insulina

Está demostrado que la insulina y el receptor de insulina participan de manera importante en la función cognitiva; sin embargo, se desconocen los mecanismos precisos.⁴⁶ Con base en la evidencia actual se sugiere que las alteraciones vinculadas con la resistencia a la

insulina y la disfunción endotelial pudieran jugar un papel relevante en el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁴⁷ Las concentraciones tóxicas de insulina afectan negativamente la función neuronal y supervivencia y se ha demostrado que la elevación de la concentración de insulina periférica incrementa de forma aguda su concentración en el líquido cefalorraquídeo.⁴⁸

En el sistema nervioso central la insulina y los receptores de insulina se encuentran en regiones específicas, con funciones dependientes de la localización; los mecanismos son distintos a la regulación directa de la glucosa periférica. El binomio insulina-receptor de insulina en el hipotálamo participa en la homeostasis del gasto energético y los que se localizan en el hipocampo y corteza cerebral se relacionan con funciones cognitivas.⁴⁹

Se han descrito reducciones en el volumen del hipocampo en pacientes con diabetes y con resistencia a la insulina.⁵⁰ Estudios experimentales han demostrado menor estrés apoptogénico en ratas con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con las tipo 1. Por esto la pérdida neuronal hipocampal es mayor en las segundas. También se encontró que la actividad de apoptosis predomina en el tipo 1 es la caspasa-dependiente, mientras que en la diabetes mellitus tipo 2 ésta es mediada por PARP (caspasa independiente).⁵¹ Otros estudios experimentales efectuados en ratas han demostrado que la administración de insulina mejora la función cognitiva, mientras que la hiperglucemia produce cambios neuroanatómicos y neuroquímicos en el hipocampo, así como alteraciones en los transportadores de glucosa sensibles a insulina.⁵²

Un estudio concluyó que las concentraciones elevadas de insulina pueden estar relacionadas con un pobre desempeño cognitivo, aun en personas no diabéticas.⁵³ También se ha reportado que los pacientes diabéticos tratados con insulina tienen peor función cognitiva en comparación con sujetos sanos e, incluso, diabéticos no tratados con insulina.⁵⁴ También se describió que las alteraciones cognitivas asociadas con características subcorticales se vinculan con resistencia a la insulina; esta correlación no existió en ausencia de manifestaciones subcorticales.⁵⁵

Función cognitiva en pacientes con intolerancia a los carbohidratos

La intolerancia a los carbohidratos es parte del espectro de la resistencia a la insulina y diabetes mellitus, pero con

criterios diagnósticos precisos. Como tal, también se ha relacionado con deterioro cognitivo leve, particularmente en mujeres;⁵⁶ aunque al parecer estas alteraciones son más importantes en las personas con diabetes mellitus establecida quizá por el tiempo de exposición a la hiperglucemia. En contraparte, otros estudios no han demostrado relación entre la intolerancia a los carbohidratos y la cognición.⁵⁷

Función cognitiva en obesidad

La leptina actúa, principalmente, en el hipotálamo para regular la ingestión de alimentos y gasto energético; también actúa en el hipocampo, donde facilita la inducción de la potenciación de largo plazo y promueve la transmisión mediada por receptores NMDA, lo que sugiere que la leptina juega un papel en el aprendizaje y la memoria. En estados de diabetes mellitus en la barrera hematoencefálica se genera resistencia a la leptina que, en teoría, puede afectar las funciones cognitivas.⁵⁸ En sujetos con obesidad se ha demostrado mayor efecto en la función cognitiva en relación con el género, y es mayor en hombres.⁵⁹

Función cognitiva en hipertensión arterial

La elevación de las cifras de presión arterial se asocia con alteraciones en la función cognitiva.⁶⁰ La hipertensión se relaciona con decremento más rápido en tareas de razonamiento lógico, mientras que en la diabetes mellitus el decremento más evidente es en la velocidad de procesamiento.⁶¹

Entre el desempeño cognitivo y la asociación de diabetes mellitus e hipertensión arterial, en comparación con cada enfermedad aislada, el decremento en la función es mayor para la primera.^{62,63} Este deterioro cognitivo, vinculado con la hipertensión arterial, involucra regiones prefrontales.⁶⁴

Función cognitiva en hipoglucemia

La hipoglucemia aguda deteriora de inmediato la cognición, con recuperación mucho más lenta; los efectos de la hipoglucemia crónica aún no son bien conocidos.⁶⁵

Función cognitiva y síndrome metabólico

El síndrome metabólico incluye en su definición a la obesidad visceral, hipertrigliceridemia, alteración de glucosa en ayuno, hipertensión arterial y disminución del colesterol de alta densidad. Los componentes del síndrome metabólico se han asociado con decremento de las funciones cognitivas, aunque aún se desconocen los mecanismos precisos y algunos investigadores se han enfocado a la

asociación del síndrome metabólico como entidad global y no por sus componentes de forma independiente.^{66,67} En una cohorte de población china sin deterioro cognitivo, ni enfermedad cardiovascular, ni cerebrovascular, se encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 26.3%, que se asoció con riesgo de deterioro cognitivo (RM 1.42, IC 95% [1.01-1.98]) tras seguimiento de 1 a 2 años.⁶⁸

También se ha encontrado asociación entre el síndrome metabólico y la función cognitiva en una población caracterizada por no tener diabetes mellitus ni historia de enfermedad cardiovascular; el único factor de riesgo independiente que correlacionó con la cognición fue la hipertensión arterial ($b = -0.15$, $p = 0.04$).⁶⁹ En forma opuesta se ha reportado que en personas mayores de 85 años de edad el síndrome metabólico no se vincula con disminución de la función cognitiva; de hecho, van den Berg encontró desaceleración del decremento de la misma en este grupo de edad.⁷⁰ Un estudio más reciente reportó una correlación positiva entre el síndrome metabólico y el desempeño cognitivo mediante la prueba mental abreviada de Hodkinson; al estratificar, la asociación fue mayor en el grupo etario mayor de 80 años y en mujeres.⁷¹

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con mayor riesgo de deterioro cognitivo leve. Los estudios disponibles en la actualidad sugieren que el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus involucra múltiples factores con igual número de mecanismos fisiopatológicos, como: edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, descontrol glucémico, insulina basal, resistencia a la insulina, hipoglucemiantes orales, enfermedades asociadas como: hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. La enfermedad cerebral vascular isquémica también se vincula con deterioro cognitivo leve y, a su vez, comparte factores de riesgo con la diabetes mellitus, lo que dificulta discernir si estos factores pueden, por sí mismos, conducir a deterioro cognitivo por mecanismos independientes al daño vascular. Por lo anterior, es deseable que la evaluación incluya estudios de neuroimagen para descartar de manera confiable la enfermedad de pequeño vaso y otros marcadores de daño vascular, como: albuminuria, doppler intra y extracraneal.

Un problema adicional es la pobre estandarización de las pruebas neuropsicológicas en el diseño de los

estudios que dificulta el análisis de los resultados y la comparabilidad de los mismos. En términos generales, la mayor parte de los estudios utilizan el MMSE y COGNISTAT, pero difieren en la selección del resto de pruebas.

CONCLUSIÓN

En adultos mayores el deterioro cognitivo debe considerarse una comorbilidad importante de la diabetes. Al momento, la evidencia sugiere un origen multifactorial en el que destacan el descontrol crónico de la glucemia y su marcador, la HbA1c; sin embargo, se requiere un manejo integral de las comorbilidades y evaluaciones regulares de la función cognitiva.

REFERENCIAS

- Cicconetti P, Riolo N, Priami C, et al. Risk factors for cognitive impairment. *Recenti Prog Med* 2004;95(11):535-45.
- Tilvis RS, Kahonen-Vare MH, Jolkkonen J, et al. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2004;59(3):268-74.
- Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia and central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):187-97.
- Biessels GJ, Kerksen A, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. *Prim Care Diabetes* 2007;1:187-93.
- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:494-511.
- Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Brocker P, Taillia H. The brain on the elderly diabetic patient. *Diabetes Metab* 2005;31(2):5S92-5S97.
- Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):26-30.
- Launer LJ. Diabetes and brain aging: epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2005;5(1):59-63.
- Cuckierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes -systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48(12):2460-9.
- Shneider BM, Goldbourt U, Silverman JN, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004;63(10):1902-7.
- Hassing LB, Grant MD, Hofer SM, et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(4):599-607.
- Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):567-72.
- Arvantiakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61(5):661-6.
- Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):169-75.
- Liang XC, Guo SS, Hagino N. Current status of clinical and experimental researches on cognitive impairment in diabetes. *Chin J Integr Med* 2006;12(1):68-74.
- Gallacher JE, Pickering J, Elwood PV, et al. Glucoregulation has greater impact on cognitive performance than macrovascular disease in men with type 2 diabetes: data from the Caerphilly study. *Eur J Epidemiol* 2005;20(9):761-8.
- Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):71-7.
- Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10):2335-40.
- Arvantiakis Z, Wilson RS, Li Y, et al. Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care* 2006;29(3):560-5.
- Ryan CM, Freed MI, Rood JA, et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(2):345-51.
- Strachan MW. Insulin and cognitive function in humans: experimental data and therapeutic considerations. *Biochem Soc Trans* 2005;33(5):1037-40.
- De la Monte SM, Wands Jr. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):45-61.
- Mussell M, Hewer W, Kulzer B, Bergis K. Effects of improved glycemic control. *Diabet Med* 2004;21(11):1253-6.
- Qiao QW, Lyn PL, Hibberd P, et al. Executive dysfunction in homebound older people with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(3):496-501.
- Kouta Y, Sakurai T, Yokono K. Cognitive dysfunction and dementia associated with elderly diabetes. *Nippon Rinsho* 2006;64(1):119-23.
- Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(8):1044-80.
- Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):177-86.
- Huber JD. Diabetes, cognitive function, and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2008;14:1594-600.
- Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006; 29:1794-99.
- Barrou Z, Lemaire A, Boddaert J, Verny M. Diabetes mellitus and cognition: is there a link? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2008;6:189-98.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJ, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008;65:1066-73.
- Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2103-7.

33. Williamson JD, Miller ME, Bryan RN, et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 2007;99(12A):112i-122i
34. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):113-22.
35. Jorm AF, Anstey KJ, Christensen H, et al. MRI hyperintensities and depressive symptoms in a community sample of individuals 60-64 years old. *Am J Psychiatry* 2005;162:699-705.
36. Biessels GJ, Koffeman A, Scheltens P. Diabetes and cognitive impairment: Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J Neurol* 2005;253(4):477-82.
37. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the cardiovascular determinants of dementia (CASCADE) study. *Diabetes* 2004;53(3):687-92.
38. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(4):1106-13.
39. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, et al. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus in Japanese elderly. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(5):376-84.
40. Teral S. A neuroradiological study on the influence of cerebral atrophy and white matter lesion on cognitive function in the elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2004;41(5):521-7.
41. Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(3):274-9.
42. Van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, et al. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007;36:164-70.
43. Manschot SM, Biessel GJ, de Valk H, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2388-97.
44. Van den Berg E, Kloppenberg RP, Kessels R, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta* 2008; In Press
45. Van den Berg E, Kessels RPC, Kappelle LJ, et al. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: Vascular and metabolic determinants. *Drugs Today* 2006;42:741.
46. Dou JT, Chen M, Dufour F, et al. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005;12(6):646-55.
47. Starr VL, Convit A. Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:638-42.
48. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:438-47.
49. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):71-81.
50. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):31-5.
51. Li ZG, Zhang W, Sima AA. The role of impaired insulin/GF action in primary diabetic encephalopathy. *Brain Res* 2005;1037(1-2):12-24.
52. Reagan LP. Neuronal insulin signal transduction mechanisms in diabetes phenotypes. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):56-9.
53. Okereke O, Hankinson SE, Hu FE, Grostein F. Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1651-6.
54. Mogi N, Umegaki H, Hattori A, et al. Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18(1):42-6.
55. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, et al. Insulin resistance in cognitive impairment: the in CHIANTI study. *Arch Neurol* 2005;62(7):1067-72.
56. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63(4):658-63.
57. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005;65(10):1597-603.
58. Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. *Peptides* 2006;27(6):1420-5.
59. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, Dagostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging* 2005;26 (suppl 1):11-6.
60. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II Study. *J Clin Epidemiol* 2005;58(12):1308-15.
61. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, et al. Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced training for independent and vital elderly cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(7):1154-61.
62. Pavliuk VN, Hyman DJ, Dood R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;24(1-2):42-50.
63. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing* 2004;33(4):355-61.
64. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, et al. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens* 2005;7(10):598-604.
65. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(5):493-503.
66. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev* 2007;8:409-18
67. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:167-71.
68. Ho RC, Niti M, Yap KB, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in chinese older adults: results from the Singapore longitudinal Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:519-22.
69. Gatto NM, Henderson VW, St John JA, et al. Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes. *Neuropsychol Cogn* 2008;15:627-41.
70. Van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, et al. *Neurology* 2007; 69:979-85
71. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, et al. Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age. *Clin Nutr* 2008; 27:747-54.

Fundamentos para la implantación del portafolio académico como otro elemento en la evaluación del residente

Federico Rodríguez Weber,* Luis Pedraza Moctezuma**

RESUMEN

Como todo, los sistemas educativos están sujetos a modificaciones y adaptaciones de acuerdo con la moda, los recursos y los tiempos. Así, la incorporación de los portafolios electrónicos y sus variantes a los recursos existentes en la formación de residentes permite otra opción de evaluación del proceso formativo de los residentes en medicina interna o en cualquier otro campo y aporta, al mismo tiempo, elementos de evaluación de los docentes y de los cursos en las diferentes sedes.

Palabras clave: portafolios electrónicos, evaluación.

ABSTRACT

Educational systems are subject to changes and adaptations according to fashion, to the resources and to time, and the incorporation of electronic portfolios and their variants to existing resources in the training of residents allow us to have another resource for evaluating the training of residents in internal medicine or in any other field, and provides at the same time elements of evaluation of teachers and courses in different subjects.

Key words: Electronic portfolios , evaluation.

Desde el punto de vista histórico, el uso del portafolio se inició a mediados del decenio de 1980, al principio por artistas, arquitectos, fotógrafos, diseñadores, etc. En el portafolios se mostraba, a través de documentación en papel, la colección de trabajos del autor o ejemplos de lo que sabía hacer. En 1991 Paulson escribió “Portfolios: Stories of knowing”, donde insiste que un portafolio es una colección de trabajos del estudiante que refleja el progreso, esfuerzo y logros del individuo.¹

Judith Arter (1995) publicó un artículo titulado “Portfolios for Assessment and Instruction”, donde subraya que el portafolio electrónico es una herramienta para tener evidencia del desarrollo del individuo, evalúa sus competencias y permite motivar e involucrar al estudiante en su propio aprendizaje.²

Su aplicación en el proceso de enseñanza de la medicina y sus ramas ha permitido reconocer diferentes tipos de portafolios, como por ejemplo: *a)* de trabajo: que es una colección general y deliberada de evidencias de acuerdo con objetivos de trabajo específicos. Es una forma de comprobar las acciones realizadas por los alumnos. *b)* De exhibición: contiene una selección de los mejores trabajos. Lo que se busca es la demostración de los mayores avances realizados en un proceso de formación. *c)* De evaluación diagnóstica: implica la documentación del aprendizaje y permite la retroalimentación del desempeño del alumno. Facilita la toma de decisiones con base en el logro de los objetivos curriculares.³

La existencia de diferentes tipos de portafolios no impide que puedan combinarse y reorganizarse de acuerdo con las necesidades y situaciones específicas, para cada institución, para cada especialidad y para cada residente.⁴

* Jefe de la División de Enseñanza Médica del Hospital Angeles del Pedregal. Profesor adjunto del Curso de Especialidad en Medicina Interna del Hospital Angeles del Pedregal. Profesor Titular Curso de Propedéutica Clínica.

** Profesor de Informática Clínica.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Hospital Angeles del Pedregal. División de Enseñanza Médica. Camino a Santa Teresa y Periférico Sur. México XXXX, DF. Correo electrónico: Recibido: mayo, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez WF, Pedraza ML. Fundamentos para la implantación del portafolio académico como otro elemento en la evaluación del residente. Med Int Mex 2009;25(5):393-4

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

En el proceso dinámico de las mejoras curriculares en las diferentes especialidades se han tomado en cuenta los conocimientos, habilidades, actitudes y valores; por eso tienen que integrarse, de la misma manera, nuevas formas de estudio, supervisión y evaluación de los médicos en formación.

De ninguna manera deben desaparecer las formas existentes para esas funciones, pero deben crearse recursos que permitan evaluar y que la evaluación permita, en forma dinámica, generar enseñanza y, a su vez, pueda medirse la evolución del médico, fomentando competencias transversales de los residentes y facilitando la introducción de nuevos instrumentos para potenciar el aprendizaje y evaluar el desarrollo profesional del residente en formación y el comportamiento de los cursos, profesores e, incluso, de las instituciones que proporcionan dichos cursos.

El uso de los portafolios no sólo permite evaluar a los residentes y adquirir conocimiento de diferentes formas (casos dinámicos, lecturas recomendadas, experiencias vividas, etc.) sino también valorar la participación de los profesores y la influencia de los mismos en los educandos.

Kolb exploró el principio del aprendizaje por medio de la experiencia (aprendizaje experiencial), describiéndolo como un ciclo que, explícitamente, incorpora y construye sobre las experiencias de las que se deriva el aprendizaje.⁵

El ciclo incluye las etapas de una experiencia definida, reflexionando sobre la misma para de ahí plantear generalizaciones que puedan aplicarse en otras situaciones, y probar estas generalizaciones o teorías a través de una nueva experiencia, con un sentido de progresión. Para realizar esto es necesario contar con cuatro habilidades: tener una experiencia concreta; realizar una observación reflexiva; conceptualizar o deducir generalizaciones abstractas y aplicar los conocimientos a nuevas situaciones.

Stanton (1999) afirma que el aprendizaje basado en portafolio tiene sus raíces firmes en los principios de aprendizaje basado en experiencias.⁶ La construcción del portafolio consiste de: 1) la identificación de experiencias que el estudiante define como significativas; es decir, importantes fuentes de aprendizaje. 2) La identificación de qué aprendizaje se obtuvo a través de la experiencia. 3) La especificación de cómo ese aprendizaje es demostrado en la práctica. 4) La identificación de necesidades

adicionales de aprendizaje y medios para los cuales éstas pueden cumplirse.

Son muchos los aspectos en los que podríamos detenernos a reflexionar en relación con los beneficios que aporta el portafolio como un arma más en el proceso de enseñanza de la medicina y, en especial, en la residencia médica, incluyendo a la medicina interna, ya que permite al residente reflexionar sobre el aprendizaje que ha obtenido, lo que en sí mismo modifica la percepción de la experiencia vivida, permitiendo integrar lo aprendido al conocimiento previo y utilizarlo para iniciar un nuevo aprendizaje. Termina reconociendo la importancia de este proceso en la vida cotidiana del médico formado, para quien se vuelve un hábito.

Otra cualidad del portafolio en la educación es que permite la evaluación basada en desempeño, permitiendo dar seguimiento a los alumnos según vayan avanzando en el desarrollo de las competencias.

Debemos reconocer, también, que en el proceso de planeación, diseño y revisión de los portafolios las instituciones encuentran una excelente oportunidad de hacer una autoevaluación de la congruencia de su estructura curricular, de la claridad de las competencias que busca formar y de las evidencias que puede exigir en la formación de sus residentes.

Es importante reconocer en los portafolios una oportunidad para actualizar y mantener constantemente actualizados los cursos, sumando un recurso docente a los ya existentes y aportando un recurso más a la evaluación de los docentes y residentes en formación.

BIBLIOGRAFIA

1. Paulson FL, Paulson PR, Meyer CA. What makes a portfolio a portfolio? *Educational Leadership*, 1991;48(5):60-63.
2. Arter J. Using Portfolios in Institution and Assesment: State of the Art Summary. Portland, Or. Norwest Regional Educational Laboratory. September 1995.
3. Danielson Ch, Abrutyn L. Una introducción al uso de portafolios en el aula. México: Fondo de Cultura Económica, 1999.
4. Webb C, Endacott R, Gray M, et al. Models of portfolios. *Medical Education* 2002;36(10):897-98.
5. Kolb D. *Experiential Learning*. New Jersey: Prentice-Hall, 1984.
6. Stanton F, Grant J. Approaches to experimental learning, course delivery and validation in medicine. A background document, *Medical Education* 1999;33(4):282-97.
7. Barberá E, Bautista G, Espasa A, Guasch T. Portafolio electrónico: desarrollo de competencias profesionales en la red. *Revista de Universidad y Sociedad del Conocimiento* 2006;3(2). Disponible en: <http://www.uoc.edu/rusc/>

Fístula esofágica por tuberculosis en un paciente VIH positivo. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Jorge Galindo Sainz,* Rafael Antón Tejada García**

RESUMEN

De las diversas presentaciones clínicas de la tuberculosis, el tipo esofágico es raro. La dificultad para su identificación y diagnóstico puede atribuirse a que la clínica mostrada suele confundirse con diversas enfermedades esofágicas frecuentes. Se reporta el caso clínico de un paciente masculino de 32 años de edad, VIH positivo de reciente diagnóstico, que inició su cuadro con pérdida ponderal de 20 kg en tres meses, fiebre, dolor de tipo ardoroso en el epigastrio, odinofagia y disfagia; el primero a sólidos y posteriormente a líquidos. La endoscopia demostró dos úlceras ovales en el esófago que se extendían 5 cm, de bordes irregulares, prácticamente contiguas y con un orificio; el de la inferior era más profundo, el esofagograma baritado confirmó el trayecto fistuloso. Las biopsias y la tinción fueron compatibles con tuberculosis esofágica. El paciente tuvo adecuada respuesta al tratamiento antituberculoso. A pesar de ser un padecimiento muy poco frecuente, la importancia de conocer este padecimiento es mostrar al clínico que debido a sus síntomas vagos es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otros padecimientos.

Palabras clave: tuberculosis esofágica, VIH, fístula esofágica.

ABSTRACT

The esophageal tuberculosis is quite rare presentation of this disease. The difficulty in its identification and diagnosis might be ascribed to the confusing symptoms presented by such disease that could mislead to common esophagus pathologies. This is a clinical case concerning an HIV positive 32 years old male patient, starting with 20kg ponderal loss in 3 months, fever, epigastrium burning pain, odinophagia and dysphagia, first being solid to become liquid state. Endoscopy takes place showing two existing oval ulcers in esophagus that extend to 5cm, presenting irregular edges, approximately together having each one an orifice, being the inferior one's deeper, the baritaded esophagogram confirms fistulous way. Biopsies taken and the stain matched esophageal tuberculosis. The patients had a good reaction to antituberculous treatment. Nevertheless the uncommon aspect of such pathology, it is of great importance showing its clinic so in result of vague symptomatology it is necessary to realize differential diagnosis with other diseases.

Key words: esophageal tuberculosis, HIV, esophageal fistulae.

En todo el mundo, la tuberculosis es la infección oportunista más frecuente en personas con VIH, incluidos quienes reciben tratamiento antirretroviral. Se ha convertido en una de las principales causas de muerte de estas personas en los países de ingresos bajos y medianos.¹ La estrecha relación

entre VIH y tuberculosis es tan grande que, a menudo, se hace referencia a ellos como co-epidemias o dobles epidemias.

De las diversas presentaciones clínicas de la tuberculosis, el tipo esofágico es una enfermedad rara, incluso en países con alta incidencia de este padecimiento,² como es el caso de México.

La causa más común de tuberculosis esofágica es la infección secundaria debido a la extensión directa de nódulos linfáticos, mediastino, pulmonar o espinal.³ La afección primaria es la menos común porque la saliva, el epitelio escamoso y la peristalsis del esófago evitan la estasis y la invasión mucosa de microorganismos, formando una fuerte barrera de defensa contra *Mycobacterium tuberculosis*.^{4,5}

El cuadro clínico más frecuente es de: disfagia, odinofagia, dolor retroesternal, febrícula o fiebre y pérdida de peso.^{2,5,6}

* Infectólogo.

** Médico general.

Hospital General de Zona número 11, Región Veracruz Norte. Instituto Mexicano del Seguro Social. Clínica de VIH.

Correspondencia: Dr. Jorge Galindo Sainz. Obras Públicas 48-4, colonia Murillo Vidal. Xalapa, Veracruz, México. Correo electrónico: jgstriaat@yahoo.com

Recibido: enero, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Galindo SJ, Tejada GRA. Fístula esofágica por tuberculosis en un paciente VIH positivo. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(5):395-8.

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

La dificultad para su identificación y diagnóstico puede atribuirse a que su clínica suele confundirse con diversos padecimientos esofágicos frecuentes. En algunos casos, el diagnóstico diferencial de la tuberculosis esofágica es muy difícil y puede resultar en una esofagectomía innecesaria.⁷ La necesidad de estudios especializados de laboratorio y gabinete dificulta aún más su confirmación diagnóstica.

Hasta el momento, no se han publicado informes de este padecimiento en México. En este reporte presentamos un caso diagnosticado en nuestro hospital.

Caso clínico

Paciente masculino de 32 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus por rama materna en abuela y dos tías, madre hipertensa y padre sano. Refiere prácticas sexuales con tres parejas diferentes por año, aproximadamente, y uso irregular de preservativo. Su padecimiento actual se inició con pérdida ponderal de 20 kg en los tres meses previos a su ingreso, su peso regular es de 92 kg y el actual de 72 kg. Cursó con astenia y adinamia, trastornos del sueño e hiporexia con estado nauseoso. Dos semanas previas a su ingreso se agregó dolor de tipo ardoroso en el epigastrio y disfagia, el primero a sólidos y, posteriormente a líquidos. Aparición de placas blanquecinas dolorosas en el paladar blando, encías y lengua, que se desprenden al raspado. Con base en el cuadro clínico y los antecedentes, se realizó ELISA para VIH, que resultó positivo, así como la segunda muestra y prueba confirmatoria. Se tomó carga viral y cuenta de linfocitos CD4, que fue de 29,973 copias/mL \log^{10} 4.47 y 44 $\text{cl}/\mu\text{L}$ respectivamente, se catalogó como categoría CDC C3. Se le realizaron radiografía de tórax y serie esófago-gastro-duodenal (figuras 1 y 2) que resultaron normales. Por laboratorio se detectó anemia con eritrocitos de $3.33 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina de 9.1 g/dL y hematócrito de 28.2%, leucocitos de $4.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ y linfocitos de $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático y perfil de lípidos dentro de parámetros normales. TORCH para toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes con IgG de memoria positivos, VDRL y panel de hepatitis viral B y C negativo. Se decidió iniciar tratamiento antirretroviral con la combinación atazanavir/ritonavir/lamivudina y zidovudina, así como fluconazol y trimetropima con sulfametoxazol, este último a dosis profilácticas.



Figura 1. Radiografía de tórax de características normales.

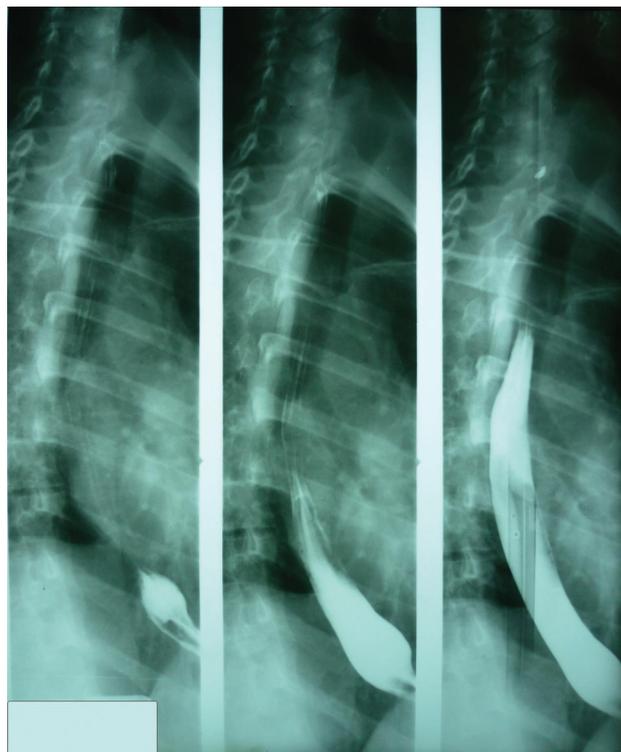


Figura 2. Esofagograma baritado.

Un mes posterior al inicio del tratamiento ingresó nuevamente por síndrome febril de ocho días de evolución, saciedad temprana, disfagia a líquidos que evolucionó a intolerancia a la vía oral y anemia clínica y por laboratorio eritrocitos de $2.95 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina 8.6 g/dL y hematócrito 25.8%. La endoscopia del esófago permitió apreciar, a 25 cm de la arcada dentaria, dos úlceras ovas que se extendían 5 cm (hasta 30 cm de la arcada dentaria), de bordes irregulares prácticamente contiguas y con un orificio, el de la inferior era más profundo (figura 3). Se colocó una sonda nasoyeyunal para alimentación, se tomaron biopsias y se enviaron a patología. El diagnóstico endoscópico fue de: úlceras esofágicas de etiología a determinar, probablemente fistulizadas, hernia hiatal.

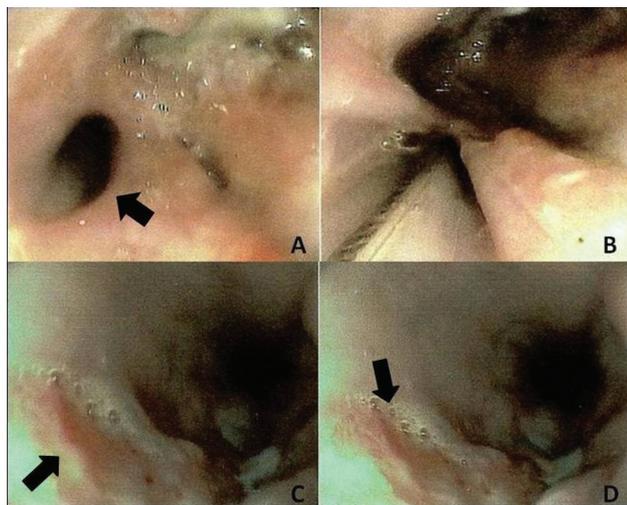


Figura 3. A y B. Endoscopia que muestra una úlcera en el esófago (flecha), en B se observa la misma lesión con la sonda nasoyeyunal colocada. **C y D.** Endoscopia de control con úlcera esofágica en cicatrización (flecha).

Posterior a la endoscopia se realizó una nueva serie esófago-gastro-duodenal en la que se corroboró un trayecto fistuloso de aproximadamente 4 cm en el esófago (figura 4). El estudio de patología reportó esofagitis aguda y crónica ulcerada, con reacción granulomatosa y células gigantes de tipo Langhans, sugerentes de tuberculosis. La tinción de Ziehl-Neelsen fue positiva para bacilos ácido alcohol-resistentes.

Se decidió la suspensión de la terapia antirretroviral y el paciente se envió al servicio de TAES, en donde recibió tratamiento antifímico durante seis meses, con el posterior reinicio de los antivirales, ahora con la combinación efavirenz/lamivudina y zidovudina. A



Figura 4. Esofagograma con trayecto fistuloso de aproximadamente 4 cm en el tercio medio.

los cuatro meses se realizó endoscopia de control, que reportó úlcera en cicatrización y ausencia del trayecto fistuloso (figura 3). A los tres meses de tratamiento antirretroviral con carga viral de 94 copias/mL y cuenta de CD4 de 193 cl/ μL .

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que cada año aparecen más de ocho millones de nuevos casos de tuberculosis. El 95% de ellos ocurre en países en vías de desarrollo, donde el virus de la inmunodeficiencia humana es común.⁸

La tuberculosis esofágica es una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 0.15% de las causas de muerte por tuberculosis.⁹ La tuberculosis primaria sin tuberculosis extraesofágica es aún más rara.¹⁰ El reporte de fístulas esofágicas de esta causa es mínimo en la bibliografía. En un estudio radiológico donde se estudiaron 648 casos de tuberculosis gastrointestinal, sólo 1 tenía fístula esofágica.¹¹

Una de las principales causas que dificultan la identificación de la tuberculosis esofágica es la pobre clínica presente, que puede confundirse con diversas afecciones esofágicas mucho más frecuentes en la población general y por infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Otra dificultad de peso es poder aislar el bacilo tuberculoso, que muchas veces no es detectado en las muestras histológicas y tinciones.¹² Este caso puede asociarse, también, con el síndrome de reconstitución inmunológica, que consiste en una rápida restauración del sistema inmunológico gracias a la terapia antirretroviral, que trae consigo la identificación de enfermedades subclínicas;¹³ sin embargo, en este paciente apareció tempranamente, en menos de un mes de estar recibiendo antirretrovirales; por esto se pone en duda su participación en el caso.

La principal manifestación de la fistula esofágica es la disfagia,⁶ aunque también puede haber: odinofagia, pérdida de peso, fiebre o dolor retroesternal, como en el caso mencionado. La actitud terapéutica inicial en este paciente se dirigió a la esofagitis por *Candida*, debido a los hallazgos clínicos y cuentas bajas de CD4, así como a la presencia de este patógeno en la cavidad oral y la frecuencia de este padecimiento. La falta de respuesta al tratamiento médico obligó a establecer la certeza diagnóstica en virtud de la amplia gama de posibilidades; después se le hizo una endoscopia y tomó una biopsia.

En una revisión de 23 casos de fistula esofágica, las diferentes morfologías de las lesiones encontradas por estudio de trago baritado fueron: compresión extrínseca, divertículos, constricción, torsión esofágica, trayectos fistulosos y masas pseudotumorales.³

El diagnóstico basa, principalmente, en la esofagoscopia con toma de biopsia, el estudio histopatológico de ésta y la identificación de *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁴ La sensibilidad de la biopsia esofágica para la localización del bacilo es sólo de 22%.⁶ La presentación clínica y los hallazgos de laboratorio pueden ser atípicos y convertirse en un reto diagnóstico.¹⁵ El paciente mostró una respuesta favorable al tratamiento antifímico, lo que en forma indirecta confirma el diagnóstico.

CONCLUSIÓN

A pesar de ser un padecimiento poco frecuente en países industrializados o en vías de serlo, en los que la inci-

dencia de tuberculosis aumenta de manera proporcional con la pandemia de SIDA, la importancia de conocer este tipo de afección es mostrar al clínico la existencia de ésta, que debido a sus síntomas vagos es necesario realizar el diagnóstico diferencial con una gran cantidad de padecimientos. Debido a la necesidad de métodos de laboratorio, gabinete y patología, dificulta y retarda su diagnóstico que, de no hacerlo oportunamente, puede terminar en esofagectomía innecesaria y, en el peor de los casos, la muerte.

REFERENCIAS

1. Informe sobre la epidemia mundial de sida 2008. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) 2008. Disponible en: http://www.unaids.org/es/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp.
2. Rosario MT, Raso CL, Comer GM. Esophageal tuberculosis. Dig Dis Sci 1989;34:1281-4.
3. Nagi B, Lal A, Kochhar R, et al. Imaging of esophageal tuberculosis: a review of 23 cases. Acta Radiol 2003;44:329-33.
4. Seivewright N, Feehally J, Wicks AC. Primary tuberculosis of the esophagus. Am J Gastroenterol 1984;79:842.
5. Malathi S. Esophageal tuberculosis. Indian J Pediatr 2004;71:457-58.
6. Mokoena T, Shama DM, Ngakane H, Bryer JV. Oesophageal tuberculosis: a review of eleven cases. Postgrad Med J 1992;68:110-15.
7. Sinha SN, Tesar P, Seta W, et al. Primary esophageal tuberculosis. Br J Clin Pract 1988;42:391-4.
8. Dunlap N, Bass J, Fujiwara P, et al. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-9.
9. Gupta SP, Arora A, Bhargava DK. An unusual presentation of oesophageal tuberculosis. Tubercle Lung Dis 1992;73:174-76.
10. Carr DT, Spain DM. Tuberculosis in a carcinoma of the oesophagus. Am Rev Tuberc 1942;46:346-9.
11. Nagi B, Lal A, Kochhar R, et al. Perforations and fistulae in gastrointestinal tuberculosis. Acta Radiol 2002;43:502-6.
12. Savage PE, Grundy A. Esophageal tuberculosis: an unusual cause of dysphagia. Br J Radiol 1984;57:1153-5.
13. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis 2008;8:516-23.
14. Gordan AH, Marshall JB. Esophageal tuberculosis: Definitive diagnosis by endoscopy. Am J Gastroenterol 1990;85:174.
15. Monig SP, Schmidt R, Wolters U, Krug B. Esophageal tuberculosis: A differential diagnostic challenge. Am J Gastroenterol 1995;90:15.

Tumor carcinoide de ovario. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Rosa Himelda Arellano Bernal,* Alfredo Torres Viloría,* Cristina García Ulloa,* Arturo Domínguez Maza**

RESUMEN

El tumor carcinoide de ovario es raro (1%); es una neoplasia de crecimiento lento, por lo general bien diferenciada, que puede permanecer sin diagnóstico durante meses o años antes de dar metástasis. La complicación más grave de este tumor es la crisis carcinoide. El diagnóstico se realiza con marcadores tumorales que incluyen: enolasa neuronal específica, cromogranina A, serotonina sérica y 5 H-hidroxiindolacético. El tratamiento es con octreotida. Cuando la crisis no se diagnostica y trata oportunamente, la mortalidad es alta. Se describe el caso de una paciente de 59 años de edad, con manifestaciones floridas del síndrome carcinoide, incluida la afección cardíaca y la insuficiencia renal.

Palabras clave: tumor carcinoide, tumor carcinoide de ovario, síndrome carcinoide, crisis carcinoide.

ABSTRACT

The carcinoid tumor of ovary is rare (1%), being a slow growth tumor, generally being well differentiated, which can stay without diagnosis for many months or even years before having metastasized. The most severe complication of this tumor is a carcinoid crisis. The diagnosis is done with tumoral biomarkers including neuronal specific enolase, chromogranine Q, seric serotoninine, and 5 H-hydroxiindolacetic acid. The treatment requires energetic management with octreotid. When this crisis is not diagnosed and treat on time, the mortality is higher. Here we describe a clinical case of a 59 year old woman with clear manifestations of the carcinoid syndrome, including cardiac affection and renal insufficiency.

Key words: Carcinoid tumor, ovarian carcinoid tumor, carcinoid syndrome, carcinoid crisis.

El tumor carcinoide es una neoplasia que se origina en células del sistema neuroendocrino difuso, quizá derivadas de la cresta neural, aunque se ha descrito en cualquier órgano del endodermo primitivo. Más de 95% de los tumores carcinoideos surgen en tres sitios principales: apéndice, recto e intestino delgado. El tumor carcinoide es un tumor raro. La edad de presentación varía de 10 a 93 años, con una media de 55 años, pero con más frecuencia entre los 50 y 70 años de edad. Se denomina síndrome carcinoide a todos los síntomas asociados con un tumor carcinoide. Estos tumores carcinoideos pueden aparecer en el intestino

delgado, el colon, los bronquios, el apéndice y el ovario. Existe comúnmente enfermedad hepática metastásica, y su gravedad y frecuencia son proporcionales al volumen del tumor que drena en la circulación sistémica. Se caracteriza por concentraciones altas de serotonina, ácido 5 hidroxiindolacético. Entre los datos clínicos se incluyen: rubor, dolor abdominal, asma, enfermedad cardiovascular. La manifestación extrema es la crisis carcinoide que ocurre mayormente cuando el tamaño del tumor es mayor de 2 cm. La crisis carcinoide ocurre en forma inicial en 11% de los pacientes y de 14 a 41% en algún tiempo del curso de la enfermedad. Suele aparecer en el intestino delgado. El sitio menos común es el ovario, que representa 1% de todos los tumores carcinoideos, con una incidencia de 32% de enfermedad metastásica y 50% de incidencia de síndrome carcinoide. La enfermedad metastásica ocurre en el hígado en 36-60% de los pacientes.¹

Los tumores neuroendocrinos se originan de células de los islotes pancreáticos, células neuroendocrinas distribuidas a lo largo del epitelio intestinal y respiratorio, y células parafoliculares distribuidas en la tiroides. Estos tumores producen hormonas específicas, que dan síntomas y síndromes hipersecretorios específicos.²

* División de Medicina Interna.

** Servicio de urgencias adultos.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS. México, D.F.

Correspondencia: Dra. Rosa Himelda Arellano Bernal. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia sección XVI. México 14080, DF.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: junio, 2009

Este artículo debe citarse como: Arellano BRH, Torres VA, García UC, Domínguez MA. Tumor carcinoide de ovario. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(5):399-403

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

Los tumores carcinoides bronquiales comprenden 1-2% de todas las neoplasias pulmonares. La vía respiratoria es el segundo sitio más común de localización para tumores carcinoides, después del tubo gastrointestinal. Aunque la mayor parte de los tumores carcinoides bronquiales tienen un comportamiento indolente, todos tienen la capacidad de metastatizar, por lo que deben considerarse neoplasias malignas.³

De acuerdo con Warner y colaboradores, los tumores carcinoides bronquiales no son capaces de provocar síndrome carcinoide como tal porque el tejido pulmonar contiene grandes cantidades de monoamino-oxidasa. Esta enzima inhibe a la serotonina. El síndrome carcinoide se presenta cuando se encuentran metástasis hepáticas, porque el hígado no es capaz de metabolizar la gran cantidad de serotonina producida.^{2,3}

Estos tumores carcinoides secretan cantidades excesivas de múltiples hormonas; entre ellas: serotonina, tacicininas, prostaglandinas, catecolaminas e histamina. Éstas, al igual que otros químicos, son responsables de vasodilatación, diarrea y sibilancias. La mayor parte de la serotonina es convertida por el cuerpo en ácido 5-hidroxiindolacético (A5HIA), el cual es un metabolito útil para el diagnóstico.⁴

Los síntomas más pronunciados y molestos son: calor súbito (bochornos) que produce eritema facial, diarrea explosiva y profusa y, ocasionalmente, sibilancias. En el síndrome carcinoide se describen cuatro tipos clínicos en relación con el bochorno: *Tipo I*: enrojecimiento, eritema en la cara y el cuello que persisten 1 a 2 minutos (más común en tumores de intestino medio y anterior). *Tipo II*: matiz violáceo que dura varios minutos, hay cianosis permanentemente con dilatación de venas faciales, con edema laríngeo. *Tipo III*: enrojecimiento y arrugamiento profundo de los surcos de la frente, lagrimeo profuso, inyección permanente de escleras, puede o no dar hipotensión, pueden durar horas o días (común en tumores carcinoides de la parte anterior del intestino). *Tipo IV*: ojos rojos, color brillante, parcelares, en la parte inferior del cuello, brazos (tumor gástrico). También puede manifestarse un tipo específico de daño en la válvula cardíaca, al igual que otros problemas cardíacos. Esto se debe a fibrosis endocárdica de las cavidades (preferentemente derechas) la casi ausencia de afectación de las cavidades del lado izquierdo parecería deberse a la destrucción de la serotonina en la circulación pulmonar de la sangre pro-

veniente de las cavidades del lado derecho, por la enzima monoaminoxidasa de los pulmones.^{5,16}

Signos y exámenes

El intestino puede producir 5-hidroxitriptófano (5-HTTP), que es un precursor de la serotonina. El rompimiento del producto de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético, se secreta por la orina. La excreción urinaria del 5-HIAA es ampliamente utilizada como un marcador para el diagnóstico. Existen ciertos alimentos y medicamentos que deben evitarse desde dos días previos al inicio de la recolección de orina para prueba diagnóstica, porque interfieren con los resultados que vayan a obtenerse. Entre estos están: plátano, aguacate, piña, ciruela, nuez, kiwi, tomates, diversos antitusígenos y relajantes musculares, paracetamol, fluorouracil, metisergida, naproxen y cafeína, fluorouracilo, soluciones de yodo, fenacetina, inhibidores de la monoaminoxidasa, isoniacida y drogas del grupo de las fenotiacinas porque causan resultados falsos positivos. La levodopa, aspirina, ACTH, metildopa y fenotiacinas pueden dar resultados falsos negativos.⁶⁻⁹

Las neuronas y células neuroendocrinas contienen vesículas con hormonas peptídicas, aminos biogénicas y neurotransmisores. Estas vesículas almacenan y liberan proteínas ácidas, solubles, llamadas graninas. Estas graninas consisten en la cromogranina A (CgA), cromogranina B, secretogranina II (cromogranina C), secretogranina III (o 1B1075), secretogranina IV (o H1SL-19), secretogranina V (o 7B2), y secretogranina VI (o NESP55).¹⁰

La cromogranina A (CgA) es una glucoproteína ácida que se libera ante estimulación pero también se libera en tumores neuroendocrinos. La CgA se ha convertido en el marcador tumoral circulante más importante para el diagnóstico y seguimiento de tumores. Al ser un marcador general neuroendocrino, la CgA no puede diferenciar entre diferentes subtipos de tumores neuroendocrinos.^{11,12}

La enolasa neuronal específica es un isómero neuronal específico de la enzima glicolítica 2-fosfo-D-glicerato hidrolasa, o enolasa. Este isómero se encuentra en neuronas y células neuroendocrinas y puede servir como un marcador bioquímico para tumores derivados de estas células. Las concentraciones séricas de enolasa están frecuentemente elevadas en pacientes con tumores neuroendocrinos. Las concentraciones séricas elevadas de la enolasa sólo se asocian con un tumor mal diferenciado.^{13,14}

En conclusión, la CgA es el mejor marcador sérico neuroendocrino actualmente disponible. Tiene la mayor especificidad para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos porque en los tumores carcinoideos pueden detectarse enzimas sintetizadoras de catecolaminas, lo que indica que los tumores carcinoideos pueden sintetizar catecolaminas de manera autónoma. Las catecolaminas pueden tener un papel en la fisiopatología del eritema carcinoide y en los trastornos funcionales cardiovasculares en pacientes con síndrome carcinoide. Los pacientes con tumor carcinoide tienen excreción urinaria aumentada de catecolaminas y sus metabolitos. Con otros exámenes menos frecuentes pueden verificarse las concentraciones de histamina, bradicinina, enolasa específica en neuronas, calcitonina, sustancia-P, neurocinina-A y polipéptido pancreático, que los producen los tumores carcinoideos específicos.^{8,10,15}

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina de 59 años de edad con padre que falleció debido a un cáncer renal no especificado, hermana con diagnóstico de hipotiroidismo, tío materno que murió a consecuencia de cáncer renal no especificado; diagnóstico de hipertensión arterial desde hace 15 años en control con enalapril, extracción de un lito renal hace 17 años, requirió hemotransfusión en esa ocasión. Cuadro de oclusión intestinal ocho años antes originada por un tumor que le obstruía parcialmente la luz, se le resecó y el reporte histopatológico fue benigno. Un año antes fue hospitalizada durante siete días a consecuencia de un cuadro de gastroenteritis quizá infecciosa, con diagnósticos adicionales al egreso de: enfermedad poliquística renal, litiasis renal derecha y colecistitis crónica litiásica no agudizada. Cuatro meses después le diagnosticaron, por ultrasonido, cirrosis hepática y ocho meses más tarde se le ligaron unas várices esofágicas, sin complicaciones.

El padecimiento actual comenzó dos meses antes, con edema de miembros pélvicos, astenia, adinamia y malestar general. Se agregó hiporexia, pérdida de 3 kg de peso, dolor pleurítico intermitente, enrojecimiento de la cara, de cinco segundos de duración en el cuello y los brazos. Los síntomas persistieron y agudizaron, con evacuaciones líquidas aproximadamente cinco al día, con diarrea intermitente desde hace un año, acompañadas de moco.

Además, tiene vómito de contenido gastrobiliar, dolor abdominal tipo cólico de intensidad progresiva, de predominio en el hipocondrio derecho con irradiación al resto del abdomen; por esto acudió a urgencias del hospital. De los estudios realizados destacan las concentraciones elevadas de Ca 125 de 1350 Un/mL (0-35Un/mL). El resto de los estudios de laboratorio no fueron relevantes. La TAC de tórax mostró un derrame pleural en el lado izquierdo y tres lesiones apicales en el lado derecho, de un centímetro. En la TAC del abdomen se apreció una lesión hepática en el lóbulo derecho, en contacto con el riñón ipsilateral, y una lesión de 6 x7 cm quística, sólida y trabeculada en el ovario izquierdo. La tomografía fue simple por la insuficiencia renal que presentaba. Se decidió ingresarla a Medicina Interna para descartar un tumor carcinoide de ovario. Durante su estancia hospitalaria se le realizó una toracentesis diagnóstica que sugirió un exudado; el ultrasonido abdómino-pélvico mostró una lesión heterogénea, trabeculada, en el lado derecho del lóbulo hepático de 4x5 cm y una lesión satélite, daño hepatocelular. Se descartó que se tratara de metástasis, ascitis leve y no pudieron verse los ovarios. El ecocardiograma reportó insuficiencia tricuspídea de bajo gradiente. Se solicitó ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas, serotonina sérica y cromogranina A. Se programó para un ultrasonido trasvaginal que se aplazó debido a sangrado trasvaginal. Tampoco fue posible hacerle una resonancia magnética abdómino-pélvica por insuficiencia renal, porque le sobrevino insuficiencia cardíaca aguda y respiratoria que requirió apoyo mecánico ventilatorio; también tenía bradicardia que evolucionó a asistolia. Se le proporcionaron maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada sin que se lograra revertir la asistolia. Después del fallecimiento las concentraciones de serotonina fueron de 476 ng/mL (normal 26-165 ng/mL), ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas 205-1mg/24 horas (normal <6.0 mg/24horas), cromogranina A 1826.4 ng/mL (normal < 36.4 ng/mL).

DISCUSIÓN

El tumor carcinoide de ovario es extremadamente raro pero con frecuencia se acompaña de síndrome carcinoide espontáneo o provocado por la ingestión de sustancias que contienen tiraminas (queso azul, chocolate, alcohol, salsa roja, y vino tinto entre otros). El síndrome carcinoide

puede presentarse de manera intermitente, y durar desde escasos segundos hasta varios minutos y abarcar sólo la cara o incluso el tronco y las extremidades superiores con o sin hipotensión y con o sin telangiectasias y facies leonina. La mayoría de los casos son en personas con enfermedad avanzada, con metástasis hepáticas o pulmonares, que es donde tiene lugar la depuración de las sustancias producidas por el tumor: cininas, serotoninas, prostaglandinas, histamina, dopamina, 5 HTP, caliceínas y neuropéptido K.

La incidencia de diarrea es de 83% y ocurre por el polipéptido pancreático y motilidad, enrojecimiento transitorio con o sin telangiectasias de 49%, disnea 20%, broncoespasmo 6%. Puede haber insuficiencia renal (por fibrosis retroperitoneal) y afección cardíaca, aproximadamente en 15-25% de predominio derecho.

Los signos y síntomas pueden coexistir o presentarse por separado sin una relación de tiempo entre ellos, lo que dificulta el diagnóstico clínico. El diagnóstico diferencial es con síndrome climatérico, mastocitosis, ataques de pánico, carcinoma medular de tiroides, epilepsia autonómica, neuropatía autonómica, e ingestión simultánea de alcohol y clorpromazina.

Esta neoplasia es de crecimiento lento, generalmente bien diferenciada y puede permanecer sin diagnóstico durante meses o años de metastatizar. Los sitios de metástasis más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones y la supervivencia a cinco años es: 94% para enfermedad localizada, 64% cuando hay infiltración ganglionar y 18 % cuando existe enfermedad sistémica.

La complicación más grave de este tumor es la "crisis carcinoide", que consiste en broncoespasmo agudo, sibilancias y exacerbación aguda de la insuficiencia renal y cardíaca preexistente que requiere tratamiento enérgico con octreotida de vida media corta, intravenoso o subcutáneo y, simultáneamente, de vida media larga que actuará más tarde. Cuando esta crisis no se diagnostica y trata oportunamente, la mortalidad es alta.

El diagnóstico se hace con marcadores tumorales que incluyen: enolasa neuronal específica, cromogranina A, serotonina sérica y 5 HIAA en orina. Este último tiene una sensibilidad de apenas 73% cuando se mide solo, por lo que se recomienda medir los cuatro últimos simultáneamente para que la sensibilidad se incremente a 99% y la especificidad al 100%.

El estudio de imagen de elección es el rastreo con octeotida (octeoscan) que localiza la enfermedad primaria y metastásica con mayor precisión que la resonancia magnética nuclear y el ¹³¹I MIBG, cuya sensibilidad global para tumor carcinoide abdominal es de apenas 55%, aunque para feocromocitomas sea hasta de 95%. Los tumores carcinoideos sobreexpresan receptores de somatostatina de cuando menos cinco subtipos, los cuales tienen gran afinidad por la octeotida. El rastreo de receptores de somatostatina con In DTP A octeotida, es la más utilizada porque tiene una vida media larga que permite detectar enfermedad pequeña, no observada en otros estudios de imagen intra o extra abdominal. Cuando el octeoscan es positivo, sirve además para evaluar la respuesta al tratamiento con octeotida y establecer el pronóstico.

El tratamiento para enfermedad localizada es la cirugía y, en el caso de tumor carcinoide de ovario, ooforectomía unilateral y disección ganglionar regional, mucho menos extensa y mórbida que para un cáncer epitelial o germinal. Cuando el tumor se extirpa totalmente no está aprobada la coadyuvancia con quimioterapia ni con radioterapia. Para enfermedad localmente avanzada, la citorreducción parcial es una buena opción, acompañada más tarde de octeotida de vida media larga, con o sin interferón. La enfermedad metastásica se trata con impregnación de somatostatina intravenosa o subcutánea y, posteriormente, aplicación de octeotida de vida media larga, más interferón como primera línea; además de controlar los síntomas del síndrome carcinoide en 92% de los casos, aumenta significativamente la supervivencia: 11 vs 33 meses. La quimioterapia no está indicada en todos los casos ni se conoce un esquema de elección. Pueden incluirse esquemas con platino, etoposido, 5 fluorouracilo, ciclofosfamida, antraciclinas y taxanos, de preferencia mezclando dos fármacos. La estreptozotocina sola no ofrece ventajas sobre cualquiera de los anteriores. La quimioembolización con 5 FU o DTIC (dacarbazina) solos o combinados a través de la arteria hepática es útil con tasas de respuesta de hasta 86%, pero de corta duración (tres meses), lo que requiere aplicaciones seriadas que derivan en complicaciones, como: isquemia, arteritis y necrosis hepática, entre otras. No está aprobada la quimioterapia intravenosa con quimioterapia intraarterial simultáneas, porque no ofrece ventajas adicionales. La radioterapia interna con MIBG no está indicada.¹⁸

CONCLUSIONES

Este caso clínico corresponde con la historia natural de los tumores carcinoideos, en donde se observó lo multivariado que pueden llegar a ser las manifestaciones del síndrome carcinoide, tanto por las que son habituales, como por las menos frecuentes. Como médicos internistas debemos sospecharlo, en especial cuando no exista una clara etiología de insuficiencia cardiaca o renal en nuestros pacientes. Entre los tumores carcinoideos el de ovario es el menos raro.

REFERENCIAS

1. Kaltsas GA, Besser GM & Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004;25:458-511.
2. Somshekar G, Milton R, Davidson L, Thorpe A. Facial Flushing Due to Recurrent Bronchial Carcinoid. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1196-9.
3. Warner RR, Kirschner PA, Warner GM. Serotonin production by bronchial adenomas without the carcinoid syndrome. *JAMA* 1961;178: 1175-9.
4. Feldman JM, Lee EM. Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr* 1985;42:639-43.
5. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Annals of Clinical Biochemistry* 1995;32:102-4.
6. Kema IP, Meijer WG, Meiborg G, et al. Profiling of tryptophan-related plasma indoles in patients with carcinoid tumors by automated, on-line, solid-phase extraction and HPLC with fluorescence detection. *Clinical Chemistry* 2001;47:1811-20.
7. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Ch Bio Scien Appl* 2000;747:33-48.
8. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clinical Chemistry* 2000;46:1588-96.
9. Kema IP, de Vries EG, Slooff MJ, et al. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clinical Chemistry* 1994;40:86-95.
10. Wouter WH. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;21(1):33-41.
11. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):33-38.
12. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Met* 1997;82:2622-28.
13. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *BJ Cancer* 1998;78:1102-7.
14. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-65.
15. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:25-31.
16. *Cancer Medicine Neoplasms of the Neuroendocrine system*. 5th ed. Holland.
17. *Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Endocrine tumors*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;pp:454-72.
18. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: VT DeVita Jr, S Hellman, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;pp:1559-74.

Pie diabético: reporte de un caso y criterios de amputación

José Luis Padierna Luna *

RESUMEN

Se reporta un caso de pie diabético en un paciente de 48 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 desde hacía 13 años, con varios episodios de pie diabético y neuro-osteopatía de Charcot, úlcera plantar crónica recurrente y necrobiosis. En tres ocasiones se le propuso amputación mayor (supracondílea), pero el paciente sólo aceptó amputaciones menores, con resultados clínicos aceptables.

Palabras clave: pie diabético, osteoartropatía de Charcot, amputación,

ABSTRACT

The case of diabetic foot is reported in a 48 year-old patient. He has background of diabetes mellitus type 2 for 13 years. He has had several episodes of diabetic foot including Charcot neuro-osteopathy, chronic and recurrent ulcer on the plantar surface, necrosis, and infection. In three occasions he was proposed major amputation (above-knee), but the patient only accepted minor amputations, those which they were carried out, with acceptable clinical results.

Key words: clinic case, Charcot neuro-osteopathy, diabetic foot, amputation.

Puesto que la diabetes mellitus tipo 2 ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo, la prevalencia de complicaciones crónicas va unida a ese incremento, incluido el pie diabético. El riesgo de ulceración y amputación es más frecuente en la población diabética. Independientemente de la repercusión en el sistema de salud, el pie diabético es fuente de discapacidad y problemática social. La decisión de amputación mayor o menor está sujeta a diversas variables: prevalencia del padecimiento, referencia tardía, recursos limitados, enfoque intervencionista, entre otros. En el caso que aquí se reporta, la neuropatía, las deformidades del pie, la ulceración y la gangrena fueron los principales factores de riesgo de amputación.

Presentación clínica

Paciente masculino de 48 años de edad, originario y residente de la ciudad de Celaya, Guanajuato, que fue hospitalizado en el servicio de Medicina Interna de una institución de salud de la misma localidad el 13 de octubre del 2008. Su abuelo paterno y padre murieron debido a complicaciones de diabetes mellitus tipo 2. Madre de 78 años de edad, con diagnóstico reciente de esta enfermedad. Dedicado al comercio; niega toxicomanías. Tiene pie plano congénito, no doloroso. Se sabe diabético desde hace 13 años y su tratamiento médico es con sulfonilureas-biguanidas, porque tiene poco apego a la dieta. Desde hace un año le han indicado insulina intermedia en dos dosis. Sus glucemias centrales o capilares en la consulta externa oscilan de 140 a 280 mg/dL. Padece hipertensión arterial sistémica desde hace cuatro años, en tratamiento con inhibidores de la ECA, con buen control. Retinopatía diabética en tratamiento con rayo laser.

Antecedentes patológicos del pie:

- 1) En el año 2000 presentó necrobiosis del primero, tercero y cuarto dedos del pie derecho. Se le propuso amputación supracondílea femoral porque la radiografía mostraba neumatosis en el tejido subcutáneo en los márgenes del pie. El paciente rehusó la cirugía y sólo aceptó tratamiento con esquema de tres antibióticos y amputación parcial de los dedos afectados. (Figura 1)

* Médico internista, adscrito al servicio de Medicina Interna. Clínica Hospital, ISSSTE, Celaya, Guanajuato.

Correspondencia: Dr. José Luis Padierna Luna. Avenida El Sauz esq. Esmeralda S/N, colonia San Juanico, Celaya 38020, Guanajuato. Correo electrónico: jlpadierna@prodigy.net.mx
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: junio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Padierna L.J.L. Pie diabético: reporte de un caso y criterios de amputación. Med Int Mex 2009;25(5):404-11.

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

2) Tres años después tuvo una úlcera plantar del mismo pie y osteomielitis de metatarsianos segundo y tercero. (Figura 1) Se le volvió a proponer la amputación supracondílea femoral. El paciente nuevamente la rechazó y sólo se trató con medidas generales, curaciones, antibióticos en forma intermitente y “durante varios meses” quinolonas, clindamicina, cefalosporinas de primera y segunda generación y pentoxifilina. Las lesiones óseas se muestran en la figura 2. El paciente refiere haber advertido fragmentos óseos que salieron a través de la úlcera plantar durante las curaciones en su domicilio. Esa úlcera persiste hasta la fecha.



Figura 1. Úlcera plantar y osteomielitis de metatarsianos segundo y tercero.

Tres días previos a su ingreso al hospital le apareció una ampolla e inflamación del quinto dedo del pie izquierdo, posterior al uso de zapato nuevo una semana antes. Después advirtió cambio de coloración del dedo, acudió a urgencias y se hospitalizó en el servicio de Medicina Interna.



Figura 2. Lesiones óseas

A la exploración física se encontró: tensión arterial: 130/70 mmHg; frecuencia cardíaca: 88 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 20 por minuto; temperatura 37°C. Índice de masa corporal 32.6.

Buen estado general. Los oídos, la nariz y la cavidad oral se apreciaron normales. Cuello sin alteraciones. Área precordial normal. Campos pulmonares bien ventilados, sin otras alteraciones. Abdomen aumentado de volumen por panículo adiposo, sin visceromegalias, movimientos peristálticos normales.

En las extremidades se encontraron alteraciones dérmicas (figura 3). En el pie izquierdo se muestran las lesiones del quinto dedo que motivaron su último ingreso (figura 4). Los pulsos pedios de ambos pies de buena intensidad y el llenado capilar distal de los dedos se estimó retrasado (más de tres segundos). La temperatura de la piel se juzgó normal. Hipoestesia en diversos puntos de las plantas de los pies (explorada con monofilamento), hasta el tercio



Figura 3. Alteraciones dérmicas.



Figura 4. Lesiones en el quinto dedo, motivo del ingreso al hospital.

distal de las piernas. Sensibilidad vibratoria alterada (diapasón). Reflejos patelares disminuidos.

Exámenes de laboratorio: hemoglobina 10.6; hematocrito 30; VCM 78; leucocitos: 11,700 neutrófilos 84%, bandas 4, linfocitos 10, monocitos 2. Glucemia central 287 mg/dL a su ingreso y a su egreso 110 mg/dL. Urea 53 mg/dL; creatinina 1.0; tiempo de protrombina 12.9, tiempo de protrombina total 34.1. Colesterol 120, triglicéridos 157. Examen general de orina: normal.

Electrocardiograma de reposo: normal. Radiografía de tórax: normal. La radiografía simple del pie izquierdo con ligero aumento de partes blandas, sin otras alteraciones.

Diagnóstico clínico: pie diabético, predominantemente neuropático y necrobiosis del quinto dedo del pie

izquierdo. Diabetes moderadamente descontrolada por hiperglucemia simple.

Tratamiento: medidas generales, insulina cristalina subcutánea de acuerdo con glucemias capilares, hidratación, antibióticos (amikacina, ceftriaxona y clindamicina), pentoxifilina, antihipertensivos y se solicitó interconsulta con el servicio de Cirugía general.

Nuevamente se le propuso: amputación supracondílea femoral, pero el paciente sólo aceptaba la amputación del dedo.

Se solicitó ultrasonido Doppler de las arterias del miembro inferior izquierdo y se reportó: arteria femoral y safenofemoral: velocidad de flujo normal y sin evidencia de defectos de repleción; femoral profunda y arteria poplíteas: ídem. Tronco tibioperoneo y arco dorsal: flujos continuos de alta resistencia en los espacios interdigitales 1-2; 2-3; 3-4; ausente en el quinto dedo.

CONCLUSIÓN

Actividad vascular arterial del miembro inferior con velocidad de flujo IR IP normal. Los espacios interdigitales de los cuatro dedos dorsales del pie con velocidad IR IP normales; ausencia de actividad en el segmento arterial del quinto dedo. Con este nuevo estudio se le propuso la amputación parcial del quinto dedo, pero el paciente no la aceptó.

DISCUSIÓN

Se trata de un paciente diabético tipo 2, de larga evolución y mal control glucémico, con complicaciones crónicas, sobre todo pie diabético. Tiene varios factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2: antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, etnicidad, hipertensión arterial y enfermedad microvascular en otros territorios (retinopatía). No se pudo documentar nefropatía o cardiopatía isquémica concomitantes.

El pie diabético comprende lesiones neuropáticas e isquémicas que ocurren como resultado de la diabetes y es una de las principales causas de amputación no traumática en los adultos.¹ Para su estudio, y con propósito preventivo, es preciso identificar pie diabético de riesgo: tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, grado de control metabólico, hipertensión sistólica, arteriopatía, neuropatía y dislipidemia. Cuando ya existe el problema, aunque

clínicamente se sobreponen, es necesario distinguir entre pie neuropático y angiopático. Es indispensable valorar el estado circulatorio de la extremidad.²

Diagnóstico clínico

Pie diabético, predominantemente neuropático: polineuropatía mixta simétrica y distal con distribución en calcetín, neuropatía autonómica y neuroartropatía de Charcot crónica. La primera se explica por hipoestesia de los dedos y, en diversos puntos de las plantas de los pies (afectación de fibras nerviosas pequeñas). Los reflejos patelares disminuidos, además de la sensibilidad profunda alterada (afectación de fibras nerviosas grandes). Los cambios tróficos de la piel se deben a neuropatía autonómica. La deformidad, puntos de apoyo anormal, úlcera recurrente y los hallazgos radiográficos señalados son compatibles con neuroartropatía de Charcot. Los signos de macroangiopatía son negativos: no hay antecedente de claudicación intermitente, no presenta dislipidemia, conserva la temperatura de los pies y pulsos pedios. Aunque el ultrasonido Doppler tiene limitaciones en el territorio suboplíteo, no se pudo documentar obstrucción del flujo sanguíneo. Además, tenía necrobiosis del quinto dedo izquierdo, que se clasificó de moderada a grave; si bien el paciente no mostraba signos de infección sistémica sí representaba una amenaza para la integridad del pie por la necrosis del dedo, el tamaño de la úlcera y la celulitis (figura 4). En el pie derecho, además de las secuelas descritas, tenía una úlcera plantar crónica sin infección aparente, pero por debajo de ella, de acuerdo con la radiografía, existen signos de neuroartropatía de Charcot (desmineralización, reacción perióstica, lisis de hueso y subluxación (figura 2); es importante definir si existe o no osteomielitis concomitante. Este último diagnóstico es difícil por los cambios destructivos propios de la neuroartropatía. El patrón de referencia para osteomielitis es la biopsia de hueso, aunque la gamagrafía con leucocitos marcados y la imagen de resonancia magnética nuclear son de gran utilidad. El valor de la gamagrafía es su resultado predictivo negativo, es decir, un resultado negativo excluye osteomielitis y uno positivo lo sugiere, pero requiere confirmación. La resonancia magnética nuclear alcanza una sensibilidad de 90% y especificidad de 84%. Los marcadores serológicos, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, son útiles para sospecha de osteomielitis y para valorar la respuesta al tratamiento.^{3,4} Estos estudios no se tomaron en el paciente.

El valor del examen clínico de los pies no debe minimizarse. En una revisión sistemática sobre el valor predictivo de los signos físicos, se concluyó que si se detecta neuropatía con el monofilamento, reflejos alterados y la deformidad articular con puntos de apoyo plantar anormales, se asocian significativamente con ulceración futura.⁵ De acuerdo con una revisión de Khan y su grupo, en pacientes asintomáticos y, sobre todo, sintomáticos, deben buscarse: claudicación intermitente, soplos (Doppler manual), pulsos disminuidos y piel fría, pues todos ellos se asocian con alto riesgo de enfermedad arterial periférica. En cambio, en ausencia de estos datos su probabilidad es mínima.⁶ Otro recurso diagnóstico de utilidad en la enfermedad arterial periférica, y más adecuado a nuestro medio por la consabida carencia de recursos, es el índice tobillo-brazo. Está en proceso de validación; algunos estudios no reportan buena correlación,^{7,8} pero la mayor parte de los estudios efectuados con una cantidad mayor de pacientes, lo han encontrado muy útil, incluso utilizando Doppler de bolsillo o un baumanómetro ordinario o por palpación. Un índice tobillo-brazo con un punto de corte igual o menor a .9 infiere que hay enfermedad arterial periférica.^{7,11-13}

Papel del ultrasonido doppler duplex

El patrón de referencia para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica es la angiografía; sin embargo, ha ganado terreno la resonancia magnética o la tomografía contrastada, pero desde el punto de vista práctico el ultrasonido doppler duplex también resulta útil con adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica, particularmente en territorio arterial suprapoplíteo. Estos índices disminuyen en territorio suboplíteo, pero tienen buen valor predictivo negativo.^{13,14,15}

La neuroartropatía de Charcot es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por la destrucción indolora de huesos y articulaciones, en extremidades que han perdido la inervación sensorial. Afecta los pies, pero puede involucrar la rodilla o la cadera. Debido a que la presentación aguda se acompaña de signos de inflamación, a menudo es mal diagnosticada. No se conoce con precisión su epidemiología, pero las grades series publicadas estiman un .4 a 1.4% en poblaciones diabéticas, aunque se presume sea mayor. Es más frecuente en raza caucásica que en México-norteamericanos, de acuerdo con una cohorte seguida durante 24 meses.¹⁶ Se presenta entre la quinta y

sexta décadas de la vida y se asocia con muerte prematura. Las lesiones del pie de la neuroartropatía de Charcot se clasifican en cinco tipos, según las articulaciones involucradas. El tipo I afecta las regiones metacarpo-falángicas e interfalángicas. El tipo II al metatarso. El tipo III al tarso, el tipo IV a la región subtalar y el V al calcáneo. La presentación clínica más común es la tipo II. La patogénesis de este padecimiento está sujeta a debate y hay varias teorías al respecto: neurovascular, neurotraumática, enfermedad ósea, neuropatía atípica, etc. Se concluye que varios mecanismos están involucrados: un paciente con neuropatía diabética pierde la sensibilidad; el traumatismo recurrente causa lesiones que incrementan el flujo sanguíneo al pie, que culminan en microfracturas, formación de osteofitos y deformidad en etapa crónica. Desde el punto de vista clínico la manifestación de la neuroartropatía de Charcot es aguda y crónica. La forma activa aguda se caracteriza por edema inflamatorio y dolor moderado, sin causa aparente. Al examen físico se encuentra el pie caliente, inflamado y eritematoso y que puede confundirse con celulitis, gota, trombosis venosa profunda u osteomielitis. La progresión a la forma crónica e irreversible puede ocurrir en un lapso de seis meses, con deformidad establecida. La lesión del medio pie es la más común causando colapso del arco plantar, con el consiguiente punto de apoyo anormal, formación de callos y predisposición a úlceras.

El diagnóstico de neuroartropatía de Charcot es clínico, sobre todo en etapa aguda y debe distinguirse de los procesos inflamatorios señalados. Las radiografías simples dan información anatómica, pero carecen de sensibilidad y especificidad puesto que la desmineralización, destrucción ósea y reacción perióstica pueden observarse en la osteomielitis no complicada. La resonancia magnética nuclear del pie tiene una sensibilidad excelente (100%) y especificidad de 80% para osteomielitis cuando hay duda con estudios radiográficos simples o gammagrama óseo.

El tratamiento busca prevenir la deformidad y ulceración, por lo que entre más pronto se proporcione, mejor para el paciente. Es necesario liberar el peso sobre la articulación mediante reposo e inmovilización con aparato de yeso y, en ciertos casos, artrodesis u otro tipo de cirugía correctiva, en lo que se validan la utilidad de otros tratamientos, como los bisfosfonatos.^{16,19} En este paciente en particular coexiste neuroartropatía de Charcot y pie

plano. Si bien es una asociación rara, la relevancia del pie plano en el agravamiento de las lesiones descritas se desconoce; probablemente no tenga ninguna, ya que el pie plano es un problema común en adultos, sin causar úlceras o problemas clínicos relevantes.²⁰

Patogénesis

El paciente en cuestión tiene neuropatía como factor predisponente de ulceración del pie. El principal factor de riesgo es el antecedente de ulceración y amputación.²¹ Éstas son más comunes en los varones. El factor desencadenante fue estrés mecánico por uso de calzado inapropiado para la deformidad del pie. Los factores agravantes son isquemia e infección. La gangrena digital no es secundaria a microangiopatía, como cabría suponer, sino a trombosis por toxinas bacterianas necrozantes.²²

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la clasificación de Wagner, las lesiones del pie de nuestro paciente corresponden al grado 4 (gangrena limitada) que amerita hospitalización, desbridamiento quirúrgico amplio con extirpación de hueso si fuera necesario y valorar la amputación de acuerdo con la enfermedad vascular. Esta clasificación es útil para determinar la gravedad del cuadro y sesgado a infección aguda.³ Un sistema alternativo es el Consenso Internacional de Pie Diabético que utiliza el acrónimo PEDIS²³ (perfusión, extensión, profundidad, infección y sensación). Dado que hay evidencia de que las complicaciones del pie diabético pueden prevenirse o retrasarse, se han propuesto otras clasificaciones con un enfoque de riesgo y, por tanto, podrían ser de mayor utilidad en la población diabética: el grupo 0 son pacientes sin neuropatía; el grupo 1 son pacientes con neuropatía, pero sin deformidad o enfermedad arterial periférica; el grupo 2 con neuropatía más deformidad o enfermedad arterial periférica y el grupo 3 con antecedentes de ulceración o amputación. Queda claro que a mayor puntaje mayor probabilidad de eventos de pie diabético y la necesidad de iniciar medidas preventivas.^{24,25} El antecedente de amputación es un predictor ineludible de nuevas ulceraciones y amputaciones. Por supuesto que el tiempo de evolución de la enfermedad, el descontrol metabólico y la comorbilidad también juegan un papel importantísimo en el pronóstico.

Indicaciones de cirugía

Armstrong y Frykberg²⁶ toman en cuenta el nivel de riesgo y amputación para el pie diabético y lo dividen en clase I: cirugía electiva, para tratar deformidad; clase II: profiláctica, para reducir el riesgo de ulceración o reulceración; clase III: curativa, en caso de ulceración y clase IV: emergente, para limitar la progresión de la infección aguda. La isquemia en cualquiera de las clases requiere la inmediata evaluación vascular para cirugía urgente o revascularización. En nuestro medio, sólo por excepción, se efectúan cirugía profiláctica o correctiva. La triste y cotidiana realidad de nuestros hospitales es que los pacientes llegan tardíamente y en muchos casos el primer tratamiento para el pie diabético es la amputación. Es un lugar común que el cirujano intervenga ante la disyuntiva de tener que sacrificar parte mayor o menor de la extremidad para salvar la vida, pues los pacientes acuden con fascitis necrotizante, extensa pérdida de tejido, infección grave o extremidad con isquemia crítica, por lo que la cirugía que se propone es urgente. Sin embargo, a nuestro paciente se le propuso en tres ocasiones la amputación mayor, sin que se haya puesto en riesgo su vida, lo que indica un criterio quirúrgico liberal y la necesidad de hacer una evaluación precisa de la existencia o no de enfermedad arterial periférica de la extremidad.²⁷ No se tomó en cuenta la edad del paciente ni sus condiciones comórbidas (ausencia de dislipidemia o macroangiopatía en otros territorios), etc.; en fin, faltó una decisión quirúrgica individualizada. Por ello no es de extrañar que los resultados sean malos, pues la infección posoperatoria, reulceración y amputación mayor son más frecuentes en la cirugía urgente. La cirugía profiláctica, para que tenga buenos resultados, requiere equipo multidisciplinario.^{28,29} Después de una amputación mayor, independientemente de la mala calidad de vida y carga económica, la tasa de supervivencia es débil con mortalidad superior al 50% en dos años en pacientes diabéticos.³⁰ Existen pruebas contundentes de que sí es posible reducir la cantidad de amputaciones mayores tratando agresivamente la infección, revascularización y seguimiento por un equipo multidisciplinario.^{31,32,33}

Epidemiología del pie diabético

La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2030 habrá 360 millones de diabéticos en todo el mundo y, de ellos, 80% residirán en países en vías de industrialización por lo que la carga al sistema de salud

por esta enfermedad será aún mayor de lo que es.^{34,35} La prevalencia real del pie diabético se desconoce debido a la gran variabilidad de criterios diagnósticos, pero es lógico suponer que su tendencia corre paralela a la enfermedad misma. Según Boulton A, los factores de riesgo para ulceración se encuentran en 40-70% de los diabéticos, enfermedad arterial periférica en 48%, 25% de los diabéticos tendrán úlceras en algún momento de su vida y precede a la amputación en más de 85% de los casos; amputación en 2%.³⁶ Tanto la OMS como el Banco Mundial proponen intervenciones factibles y costo-efectivas para reducir la carga de la diabetes al sistema de salud de los países: control moderado de la diabetes, hipertensión arterial y cuidado de los pies.³⁶

Existe gran preocupación a escala mundial por el costo humano y social debido al incremento de cirugía mutilante mayor o menor por causa de este padecimiento. En un hospital de segundo nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Celaya, Guanajuato, durante el año 2007, se efectuaron 49 amputaciones menores (infracondíleas) y 37 amputaciones mayores (supracondíleas), lo que da un índice de 2.86/100,000 derechohabientes.³⁷ Evidentemente, es un índice alto. Si se analiza esta incidencia en población de riesgo (diabéticos), el indicador se dispara.³⁸ Otro reporte del IMSS indica que la mayor parte de las amputaciones (>50%) se efectúan en individuos en edad productiva (20-59 años) y las amputaciones de los dedos del pie tienen estancia hospitalaria prolongada (> 8 días/cama).³⁸ En una Unidad de Medicina Familiar de la ciudad de Celaya, con 206,000 derechohabientes adscritos, de enero a mayo del 2008, ya se habían efectuado 27 amputaciones, por lo que es de esperar una incidencia de amputaciones de 2.9 para fin de año.³⁹ La explicación más obvia de este incremento es la tendencia progresiva de la prevalencia del pie diabético, pero pudiera haber otras explicaciones; una de ellas puede ser la falta de un enfoque preventivo, de riesgo, que retrase o limite la incidencia del pie diabético.⁴⁰ Lo que es aún más delicado es su falta de reconocimiento del pie diabético en etapas tempranas, sólo a 6.5% de los pacientes diabéticos se les exploran los pies, según registros del expediente electrónico y la Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes mellitus Tipo 2.⁴² No es de extrañar que de 13,641 diabéticos reconocidos en la Unidad de Medicina Familiar señalada, sólo se haya diagnosticado vasculopatía en 89 (6.5%). En contraste, en otra Unidad

de Medicina Familiar, mediante estudio retrospectivo se encontró una prevalencia de pie diabético de 10.8%.⁴³ La detección temprana de enfermedad vascular periférica por medios clínicos e índice ABI, es una alternativa factible en cualquier nivel de atención y con significativo valor predictivo negativo. La enfermedad arterial periférica está al alcance de la clínica, ya sea por exploración, índice ABI o Doppler. Los métodos clínicos tienen un valor predictivo negativo alto, por lo que ante la ausencia de éstos debería proponerse cirugía menor, dado el caso.⁶ Otra alternativa para lograr disminuir la incidencia de amputaciones mayores son las amputaciones como indicador de la calidad de la atención de cuidados del pie diabético.⁴³⁻⁴⁵

CONCLUSIÓN

El pie diabético representa un problema médico, económico y social mayúsculo en todo el mundo. Puesto que en nuestro país el paciente acude a la atención médica en etapas avanzadas es necesario implicarlo en la prevención y educación, cuando tenga factores de riesgo. Este enfoque permite el reconocimiento temprano del problema y la prevención de ulceración subsecuente, que es la piedra angular para su control. Ante un pie diabético es indispensable evaluar la enfermedad arterial periférica para obtener mejores resultados. El diagnóstico de exclusión de enfermedad arterial periférica está al alcance de la clínica.

REFERENCIAS

1. Powers AC. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. En: Kasper DL, et al. Harrison: Principios de Medicina Interna. México: McGraw-Hill, 2006;pp:2377-86.
2. Martínez-Valdéz E, Frati-Munari AC. Pie diabético. En: Ramiro HM, Lifshitz GA, Halabe Cherem J, Frati Munari A. El Internista. 3ª ed. México: Nieto Editores, 2008;pp:132-34.
3. Lipsky BA, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
4. Shank CF, Feibel JB. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Foot Ankle Clin* 2006;11(4):775-789.
5. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcer in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:65-86.
6. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006;295(5):536-46.
7. Vinyoles E, Pujol E, Casermeiro J, et al. Ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: concordance and validation study between Doppler and an oscillometric device. *Med Clin (Barc)* 2007;128(3): 92-94.
8. Premalatha G, Ravikumar R, Sanjay R, et al. Comparison of colour duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. *J Assoc Physicians India* 2002;50:1240-44.
9. Migliacci R, Nasorri R, Ricciarini P, Gresele P. Ankle-brachial index measured by palpation for the diagnosis of peripheral arterial disease. *Fam Pract* 2008;25(4):228-32.
10. Benchimol A, Bernard B, Pillois X, et al. Validation of a new method of detecting peripheral artery disease by determination of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device. *Angiology* 2004;55(2):127-34.
11. Takahashi O, et al. Validation of auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Family Practice* 2006;23(1):10-14.
12. Nicolai SP, et al. Pocket Doppler and vascular laboratory equipment yield comparable results for ankle brachial index measurement. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008;8:26-30.
13. Collins R, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: a systematic review. *BMJ* 2007;334:1257-66.
14. Favaretto E, et al. Analysis of agreement between Duplex ultrasound scanning and arteriography in patients with lower limb artery disease. *J Cardiovasc Med* 2007;8(5):337-41.
15. Rossi P, Tazuin L, Boussuges A, Frances Y. Conventional ultrasonography Doppler in the assessment of arterial peripheral circulation. *Rev Med Interne* 2004;25(2):135-40.
16. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Diabetic foot syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:1435-38.
17. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:1085-96.
18. Petrova NL, Edmonds ME. Charcot neuro-osteopathy-current standards. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 (Suppl): S58-61.
19. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camilo Golgi lecture. *Diabetologia* 2004;47(8):1343-53.
20. Badlissi F, et al. Foot musculoskeletal disorders, pain, and foot-related functional limitation in older persons. *JAm Geriatr Soc* 2005;53(6):1029-33.
21. Arana-Conejo V, Méndez-F JD. Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético. *Gac Méd Méx* 2003;139(3):255-64.
22. García-Rodríguez JA (Coordinador). Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie diabético. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20(1):77-92.
23. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot (CD-ROM). Brussels: International Diabetes Foundation, 2003.
24. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot classification system of the International Working Group on the diabetic foot. *Diabetes Care* 2001;24:1442-47.
25. Lavery LA, Peters EJ, et al. Reevaluating the way we classify the diabetic foot. *Diabetes Care* 2008;31:154-56.
26. Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward a rational definition. *Diabet Med* 2003;20(4):329-31.
27. Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev* 2006;2(4):431-37.

28. Armstrong DG, Lavery LA, Frykberg RG, et al. Validation of a diabetic foot surgery classification. *Int Wound J* 2006;3(3):240-46.
29. Eckardt A, et al. Interdisciplinary treatment of diabetic foot syndrome. *Orthopade* 2003;32(3):190-98.
30. Mendoza-Romo MA, Ramírez-Arriola MC. Abordaje multidisciplinario del pie diabético. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005;13(4):165-79.
31. Schofield CJ, et al. Mortality and hospitalization in patients after amputation. *Diabetes Care* 2006; 29:2252-56.
32. Van Damme H, et al. Amputations in diabetic patients: a plea for footsparing surgery. *Acta Chir Belg* 2001;101(3):123-29.
33. Eskelinen E, Eskelinen A, Aläck A, Lepántalo M. Mayor amputation incidence decreases both in non-diabetic and in diabetic patients in Helsinki. *Scand Jorunal Surg* 2006;95(3):185-89.
34. Singhan Krishnan et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population. *Diabetes Care* 2008;31:99-101.
35. Nigel Unwin. The diabetic foot in the depeveloping world. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl 1):S31-S33.
36. Jan Apelqvist. The foot in perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 (Suppl 1) S110-S115.
37. Boulton Andrew JM. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl 1): S3-S6.
38. Fuente: egresos hospitalarios. Sistema de Información Médica Operativa (SIMO), 2007
39. van Houtum William H. Amputations and ulceration; pitfalls in assessing incidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: S14-S18.
40. División Técnica de Información Estadística en Salud. El IMSS en cifras. Las intervenciones quirúrgicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43(6): 511-20.
41. Fuente: Sistema de Información Médica Operativa (SIMO), 2008.
42. Brem H, Sheehan P, Rosenberg H, Schneider JS, Boulton AJ. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 (Supp 7): 193S-209S.
43. División Técnica de Información y Estadísticas en Salud. El IMSS en cifras: El censo de pacientes diabéticos 2004. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(4): 375-82.
44. Sabag-Ruiz E, Álvarez-Felix A, Celiz-Zepeda S, Gómez-Alcalá AV. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(5):415-21.
45. Jeffcoate WJ, van Houtum WH. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:2051-58.

Fibromatosis intra-abdominal: simulador de carcinomatosis peritoneal. Presentación de un caso

Sandra Franco León,* Gilberto de Jesús Vázquez Sánchez,** Enrique Granados Sandoval,*** Julián Arista Nasí****

RESUMEN

Paciente femenina de 31 años de edad, con antecedente de legrado uterino cuatro años antes. El padecimiento se inició un año antes, con dolor en el epigastrio, distensión abdominal, sensación de plenitud gástrica, aumento del perímetro abdominal debido a ascitis y pérdida de peso calculada en 6 kg. Debido a la elevación de marcadores CA 19-9 en 3,349 U/mL y CA 125 de 244 U/mL se sospechó carcinoma ovárico. Durante una laparotomía se encontró engrosamiento difuso de la pared vesical, epiplón, mesenterio, epiplón mayor y puntillito fino en el peritoneo visceral, por lo que se sospechó carcinomatosis peritoneal. Ambos ovarios tenían tamaño normal. Desde el punto de vista histológico había una extensa fibrosis localmente infiltrante intrabdominal que modificó el trayecto de las asas intestinales, con engrosamiento extenso de la pared gástrica y del peritoneo asociados con ascitis persistente. Es importante contemplar la fibromatosis intrabdominal en el diagnóstico diferencial en un cuadro clínico como el de este caso porque simulan carcinomatosis peritoneal.

Palabras clave: fibromatosis intrabdominal, miofibroblastos, fibromatosis en placa, tumores del estroma gastrointestinal.

ABSTRACT

A 31 year-old women with a history of uterine curettage four years before. Her ailment began a year before with pain in epigastrium, abdominal distension, sensation of gastric fullness, increase of the abdominal perimeter associated to ascitis and weight loss in 6 kg. Ovarian carcinoma was suspected based on elevation of CA 19-9 in 3349 U/ml and CA 125 of 244 U/mL markers. During the laparotomy it was found diffuse increase of the vesical wall, epiploon, mesenterio, bigger caul and fine points in the visceral peritoneum that's why it was suspected of a peritoneal carcinomatosis. Both ovaries of normal size. Histologically there is extensive fibrosis locally infiltrating. The intra-abdominal fibromatosis has modified the way of intestinal handles, it presents extensive increase of the gastric wall and of the peritoneum associated to persistent ascitis. It is important to contemplate the intra-abdominal fibromatosis in the differential diagnosis in clinical presentations like this, since they simulate peritoneal carcinomatosis.

Key words: Intra-abdominal fibromatosis, myofibroblasts, fibromatosis in plaque, gastrointestinal stromal tumors.

Paciente femenina de 31 años de edad, con antecedente de legrado uterino cuatro años antes. El padecimiento se inició un año antes, con dolor en el epigastrio, con distensión abdominal, sensación de plenitud gástrica posprandial inmediata, aumento del perímetro abdominal, pérdida de 6 kg. No tenía tos, ni diarrea crónicas, ni fiebre, ni diaforesis, Combe negativo. Recibió la vacuna contra tuberculosis. Se le realizó paracentesis (2,500 mL) y por la elevación de marcadores CA 19-9 en 3349 U/mL (0-37), CA 125 de 244 U/mL (0-35) se sospechó carcinoma ovárico.

A su ingreso al hospital se encontró pálida, con mal estado general, caquética y con dolor abdominal.

La tomografía inicial (diciembre de 2006) mostró derrame pleural bilateral y un tumor en la fosa iliaca derecha y el riñón izquierdo alterado en su morfología.

En la laparotomía exploradora se encontró engrosamiento difuso de la pared vesical, epiplón, mesenterio, omento mayor y puntillito fino en el peritoneo visceral, por lo que se tomaron biopsias con la finalidad de descartar mesotelioma *versus* carcinomatosis y tuberculosis peritoneal.

* Médica adscrita. Servicio de Patología Oncológica.

** Jefe del servicio de Anatomía Patológica.

*** Médico radiólogo.

Hospital 1° de Octubre, ISSSTE.

**** Médico adscrito de Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

DF. Correo electrónico: sandrafranco12@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: junio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Franco LS, Vázquez SGJ, Granados SE, Arista NJ. Fibromatosis intra-abdominal: simulador de carcinomatosis peritoneal. Presentación de un caso. Med Int Mex 2009;25(5):412-17.

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

Correspondencia: Dra. Sandra Franco León. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas. México 07300

En otra tomografía se observaron cambios en la morfología de la mucosa gástrica engrosada, con bordes irregulares y captación heterogénea en la fase contrastada. La afectación más acentuada fue en los segmentos del intestino delgado, que se observaban como engrosamiento de la mucosa. Había líquido libre de ascitis.

El derrame pleural bilateral persistía, con predominio en el lado derecho.

Como la tomografía no demostró tumor pélvico dependiente del ovario o del útero se le realizó una panendoscopia, en la que se observó engrosamiento de los pliegues gástricos y de las paredes del colon transverso en el ángulo esplénico. Se tomaron biopsias de ambos por la sospecha de carcinoma y en los dos se reportaron cambios inflamatorios.

Cursa con anemia (hemoglobina 10.7 g, hematócrito 34.2%), hipoproteïnemia (5.5 mg/dL) hipoalbuminemia (2.9 mg/dL).

El tejido enviado al servicio de Patología fueron biopsias del epiplón, peritoneo y del ovario derecho, los primeros con aspecto lobulado, color marrón claro, homogéneo y consistencia ahulada (Figura 1), que microscópicamente corresponden a tejido con extensa fibrosis y revestimiento por células mesoteliales reactivas. (Figuras 2 y 3)

El ovario derecho fue de tamaño normal e histológicamente sin alteraciones.

Se realizaron tinciones especiales (PAS, tricrómico de Masson y tinción para fibras reticulares) que resaltaron la fibrosis reticulínica y fibroblástica y el engrosamiento de las paredes vasculares. (Figuras 4 y 5) Por esto se consideró fibromatosis intra-abdominal.

Marco teórico

La fibromatosis intrabdominal es rara y se manifiesta como un tumor y menos frecuente como una placa, como en el caso que aquí se reporta.

La edad de las pacientes varía entre 10 y 80 años, con promedio de 40 años. Incluye tres localizaciones: pélvica, retroperitoneal y mesentérica. La primera predomina en mujeres jóvenes en edad reproductiva y difiere de las otras en que la mayoría no ha tenido un embarazo reciente. Puede alcanzar grandes dimensiones e infiltrar estructuras vitales antes de ser diagnosticada o extenderse al retroperitoneo, generalmente a partir de la fibromatosis mesentérica.^{1,2}



Figura 1. Biopsia de epiplón con engrosamiento, aspecto fibroso y consistencia ahulada.

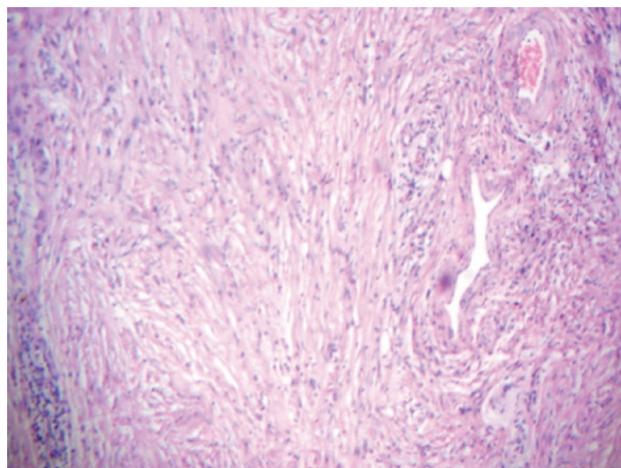


Figura 2. Epiplón con sustitución por tejido fibroso y engrosamiento de paredes vasculares. Tinción de hematoxilina-eosina. 10X

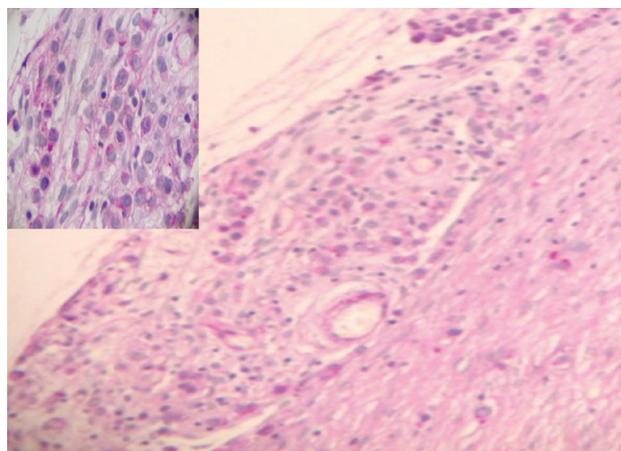


Figura 3. Células mesoteliales reactivas en la periferia del epiplón. Tinción de hematoxilina-eosina. 10 X
Recuadro. Células mesoteliales homogéneas y sin atipias. 40 X

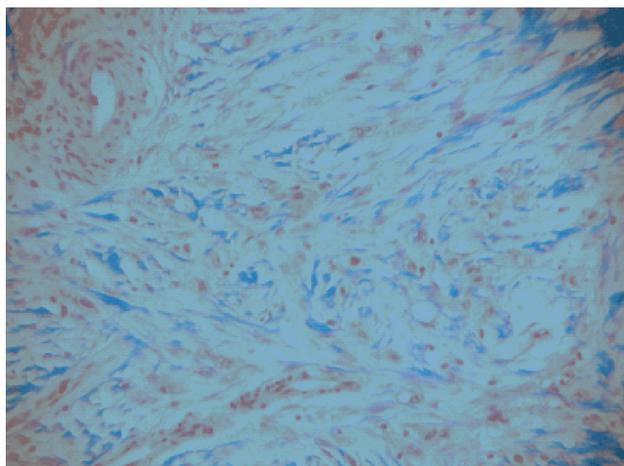


Figura 4. Fibrosis (tejido colágeno) Tricrómico de Masson. 10 X

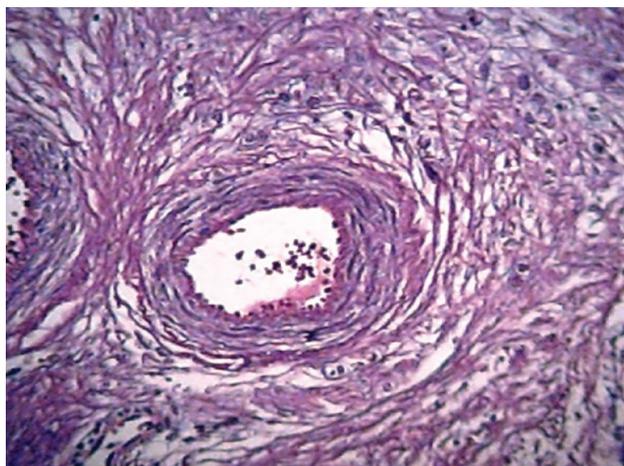


Figura 5. Epipión con fibrosis reticulínica que resalta el engrosamiento perivascular. Tinción de retículo. 10 X

El término fibromatosis fue originalmente propuesto por Scout,³ para referirse a un grupo de padecimientos que tienen en común la proliferación de fibroblastos bien diferenciados, que más tarde se probó que realmente eran miofibroblastos. Tiene patrón de crecimiento infiltrativo, abundante colágena, ausencia de características citológicas de malignidad, mitosis escasas o ausentes y comportamiento clínico agresivo, caracterizado por recurrencias locales, pero sin capacidad para metástasis.^{1,4}

La mayoría de las pacientes acude a consulta por un tumor abdominal, dolor o sangrado gastrointestinal. Algunos casos se presentan como tumor único, no encapsulado; sin embargo, algunos llegan a ser múltiples (10 al 15%) y raros ejemplos tienen tumores en la pared abdominal y en el mesenterio, sincrónicos o subsecuentes.^{2,5,6,7}

Suelen ser tumores grandes, de crecimiento lento, algunos llegan a medir 15 cm de diámetro; sin embargo, está descrito uno pequeño que midió 2.5 x 2 cm, localizado en la serosa del estómago. Otro caso está descrito con crecimiento en placa, de 90 cm de longitud, localizado en la unión del mesenterio con el intestino delgado, con espesor entre 5 y 10 cm.^{1,6,7}

En otros existe engrosamiento de las paredes viscerales y compresión extrínseca de las estructuras que involucra, como el caso que presentamos, en que la pared gástrica, vesical y el peritoneo adquirieron características que hicieron clínicamente sospechar carcinomatosis vs tuberculosis peritoneal.

En más de 80% existen antecedentes de cirugías abdominales por condiciones diferentes, entre 12 y 164 meses, previos al diagnóstico.^{1,2,8}

La mayoría de los casos reportados se origina en el mesenterio, comúnmente en el mesenterio del intestino delgado, incluida la región ileo-cecal, por lo que el principal diagnóstico diferencial es con tumores del estroma gastrointestinal^{2,4,7,9} y la minoría se han reportado en el ligamento de teres.^{1,2}

En algunos casos existe el antecedente de laparotomías entre 1 y 6 años previos al diagnóstico de fibromatosis y otros se han descubierto durante laparotomías realizadas por sospecha de tumores ováricos o quistes mesentéricos.¹

Otras localizaciones fuera de la cavidad abdominal incluyen a la fibromatosis musculoaponeurótica en: hombro, cabeza y cuello, muslo, mediastino y mama.²

Los tumores desmoides forman parte del espectro de las fibromatosis y tienen una incidencia de 3.5 a 29% en pacientes con síndrome de poliposis adenomatosa familiar, mientras que la incidencia en la población general es de 2 a 5 por cada millón de habitantes.^{1,5,6,10}

En una serie de casos de fibromatosis mesentérica se encontraron^{1,2} 10 a 15% con síndrome de poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Gardner. La localización más frecuente fue la pared abdominal y el mesenterio.^{10,11,21}

Creced como tumores circunscritos, la minoría son macroscópicamente infiltrantes, de color marrón claro, aspecto fibroso y consistencia media a blanda e, incluso, mixoide, carecen de hemorragia, necrosis o quistificación.⁴ Desde el punto de vista histológico están formados por fibroblastos y miofibroblastos fusiformes, regulares,

de núcleos uniformes, con cromatina vesicular a densa y escaso citoplasma, que forman fascículos de células monótonas. En algunos tumores las áreas mixoides son extensas, pueden tener patrón estoriforme focal, los márgenes a menudo son macroscópicamente circunscritos; sin embargo, microscópicamente son infiltrantes; esto puede apreciarse sobre todo donde el tumor infiltra la muscular propia del intestino.^{4,11,12} Otras características son: paredes arteriales engrosadas, vasos dilatados con paredes delgadas con infiltrado linfocitario y microhemorragias perivasculares, así como fibras gruesas de colágena que semejan queiloide. Pueden encontrarse algunas mitosis, en las series descritas mencionan menos de 3-11 mitosis/50 campo a seco fuerte para descartar sarcoma. La celularidad no debe ser más que moderada, no existe pleomorfismo y no hay mitosis atípicas. Puede observarse calcificación distrófica y metaplasia ósea.^{2,3,4,11,12}

Cuando se identifican áreas mixoides es importante hacer el diagnóstico diferencial con tumores de origen neural, histiocitoma fibroso maligno mixoide y liposarcoma mixoide.

Pueden realizarse reacciones de inmunohistoquímica que, en tal caso, serán CD34 y CD117 negativos para distinguirlos de tumores del estroma gastrointestinal, como diagnóstico diferencial más importante. Aunque está descrita una serie de 13 casos en que 75% presentaron positividad citoplasmática para CD117 y fueron negativos para CD34.¹¹

Es importante diferenciar este padecimiento del fibrosarcoma bien diferenciado, que muestra atipia citológica o un número significativo de mitosis (más de una por campo a seco fuerte).

Se han descrito alteraciones cromosómicas clonales en la mitad de las fibromatosis profundas y sólo 10% de las superficiales, como las trisomías 8 y 20,³ y pérdidas en el brazo largo del cromosoma 5,² ausencia de beta-catenina y mutaciones del gen APC, que también está inactivado en pacientes con poliposis adenomatosa familiar.^{1,3,5}

Desde el punto de vista ultraestructural tienen abundante retículo endoplásmico rugoso, a veces dilatado. Las células están focalmente rodeadas por lámina basal y algunas contienen agregados de cuerpos densos y filamentos subplasmáticos. Tienen abundantes bandas colágenas extracelulares.

Las células miofibroblásticas participan en gran número de padecimientos reactivos, como las neoplasias de tejidos blandos, incluidos los sarcomas.³

En los pacientes con síndrome de poliposis adenomatosa familiar, la mayor parte de los tumores se origina en áreas de traumatismo quirúrgico previo y en la mayoría de los casos esporádicos existe el antecedente de cirugías intrabdominales; sin embargo, debido a que estos tumores pueden presentarse en ausencia de antecedentes quirúrgicos, es importante descartar pólipos gastrointestinales en todos los pacientes, como en el caso que aquí se reporta, a fin de descartar la posibilidad de síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

DISCUSIÓN

La fibromatosis intrabdominal es un proceso fibroproliferativo infiltrante compuesto por fibroblastos y miofibroblastos.^{1,2,14} Se desarrolla en el mesenterio y retroperitoneo y, de manera ocasional, en el omento y otros sitios intrabdominales. Algunos autores³ consideran innecesario agregar el adjetivo “agresiva” que resulta redundante, ya que la mayor parte de las fibromatosis profundas son potencialmente agresivas.

Las características miofibroblásticas de este tipo de lesiones las describieron Giulio Gabbiani y Guido Majno,¹⁴ quienes denominaron a estos fibroblastos, miofibroblastos, por sus características contráctiles y sugirieron que dichas células eran responsables de la contractura clínica evidente, lo que explica la tendencia de estas lesiones a invadir y causar estrechamiento mecánico en las estructuras que envuelve, incluidos los vasos sanguíneos.

El caso que aquí se comunica es poco común, por su frecuencia y por la presentación clínica, habitualmente forman tumores bien delimitados y sólo encontramos uno descrito en forma de placa.^{2,5}

En este caso se ha modificado el trayecto de las asas intestinales, existe engrosamiento de todos los segmentos del intestino delgado, en sus diferentes porciones e, incluso, se ha afectado buena parte del espesor de la pared gástrica haciendo sospechar carcinoma en dicho sitio. (Figura 6)

El curso clínico ha sido localmente agresivo e infiltrante, con ascitis persistente, disminución de peso, etc., por lo que se mantiene en vigilancia periódica, ante la posibilidad de que al envolver las estructuras pueda haber complicaciones, como: hidronefrosis, oclusión intestinal por compresión extrínseca y por contractura, así como compresión de estructuras vasculares.

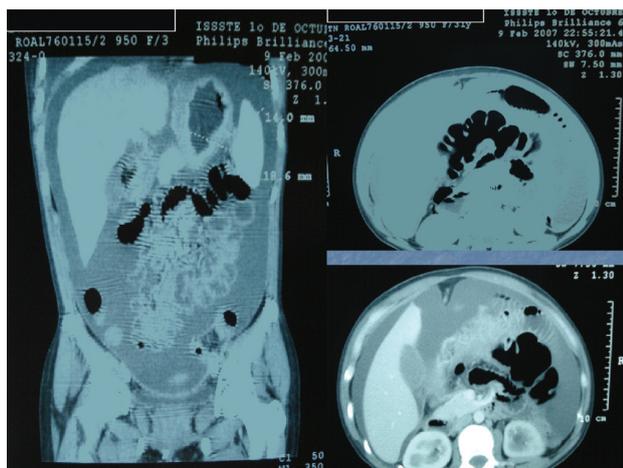


Figura 6. TAC que resalta el engrosamiento de la pared gástrica y de las asas intestinales con desplazamiento de las mismas hacia la porción central.

Existe poca correlación entre la celularidad y otras características microscópicas con el comportamiento biológico,³ de tal manera que con base en el examen histológico no es posible predecir cuándo se presentarán las recurrencias.¹²

Durante el curso de la enfermedad, la paciente tuvo elevación de marcadores CA 19-9 y CA 125; sin embargo, la medición de las concentraciones de los marcadores tumorales por sí sola no es suficiente para diagnosticar cáncer, porque puede elevarse en condiciones benignas.¹⁵

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las recurrencias sucedieron en un plazo de 7 a 125 meses después de una cirugía “curativa”.^{2,3}

Cuando el tumor está bien delimitado, como algunos con fibromatosis mesentérica esporádica, por lo general se controlan con escisión radical con márgenes amplios y, si es necesario, con radioterapia posoperatoria.

En otros se han obtenido resultados satisfactorios con la terapia antiestrógenos con tamoxifeno y quimioterapia con doxorubicina; testolactona, que inhibe la actividad de la aromatasas esteroide y, como consecuencia, reducción en la síntesis de estrona; acetato de megestrol, un progestágeno sintético; agentes antiinflamatorios no esteroideos, como sulindac e indometacina, colchicina y otros.^{1,2,3,16,17}

Está reportada una morbilidad de 47% posterior a cirugías paliativas o curativas.^{2,16}

Entre las complicaciones más frecuentes relacionadas con la cirugía están: obstrucción intestinal, abscesos, dehiscencia, fistulas enterocutáneas, fascitis necrosante, síndrome de intestino corto, etc.^{1,18,19}

Hay casos descritos en los que fue imposible la resección, como consecuencia de la invasión de vasos mesentéricos;² sin embargo, su supervivencia fue larga debido al lento crecimiento del tumor.

La supervivencia libre de enfermedad puede ser variable, ha llegado a ser mayor a 20 años en algunos pacientes, como lo informan en 15 de una serie de 63 casos² y otra en que hubo 5 de 13 casos en quienes fue de 4 a 15 meses. Las recurrencias son lo común.

Es raro que los pacientes mueran como resultado de fibromatosis esporádica, en contraste con quienes existe asociación con síndrome de poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Gardner, porque cursan con índice alto de recurrencia, son de difícil control y suelen morir de fibromatosis.^{2,3,5,20}

REFERENCIAS

1. Dong HK, Goldsmith HS, et al. Intra-abdominal desmoid tumor. *Cancer* 1971;27:1041-43.
2. Kempson RL, Fletcher CD, Evans HL, et al. Atlas of tumor pathology. Tumors of the soft tissues. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, 2001;pp:78-81.
3. Rosai A. Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby, 2004;pp:2249-52.
4. Yantiss RK, Spiro IJ, Rosenberg AE, et al. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall. A clinically important differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(7):947-57.
5. Rodríguez BM, Karakousis CP. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994;74:1270-4.
6. Baron RL, Lee JK. Mesenteric desmoid tumors: sonographic and computed tomographic appearance. *Radiology* 1981;140(3): 777-79.
7. Levy AA, Rimola J. Benign fibrous tumors and tumorlike. Lesions of the mesentery: Radiologic-Pathologic Correlation 2006;(2):245-64.
8. Ridel RH, Petras RE, et al. Tumors of the intestines. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2002.
9. Casillas J, Sais GJ, et al. Imaging of intra and extraabdominal desmoid tumors. *RadioGraphics* 1991;11(6):959-68.
10. Burke AP, Sobon LH, et al. Intra-abdominal fibromatosis: a pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups. *Am J Surg Pathol* 1990;14(4):335-41.
11. Monihan JM, Carr NJ, et al. CD 34 immunorexpression in stromal tumors of the gastrointestinal tract and in mesenterio fibromatosis. *Histopathology* 1994(25):469-73.

12. Enzinger and Weiss's. Soft Tissue Tumors. 4th ed. New York: Mosby, 2001;p:230.
13. Miettinen M, Monihan JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors-smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am J Surg Pathol 1999;23(9):1109-18.
14. Gabbiani G, Majno G. Dupuytren's Contracture: Fibroblast Contraction? Am J Pathol 1972; (66):131-46.
15. Marcadores tumorales. National Cancer Institute. Revisión página Web <http://www.cancer.gov>
16. Tytgat GN, Roozendaal K, et al. Successful treatment of a patient with retractile mesenteritis with prednisone and azathioprine. Gastroenterology 1980;79(2):352-56.
17. Goodlad JR, Fletcher CD. Solitary fibrous tumour arising at unusual sites: analysis of a series. Histopathology 1991;19(6):515-22.
18. Fujiyoshi F, Kajiya Y, et al. Retractable mesenteritis: small-bowel radiography, CT, and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1997;169(3):791-93.
19. Pickhardt PF, Bahalla S. Unusual nonneoplastic peritoneal and subperitoneal conditions: CT findings. Radiographics. 2005;25(3):719-30.
20. Smith AJ, Lewis JJ, et al. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumors. Br J Surg 2000;87(5):608-13.
21. Levy AD, Rimola J, et al. Benign fibrous tumors and tumor like lesions of the mesentery: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2006;26(1):245-64.

En relación con: Lifshitz A. Medicina traslacional (traduccional, traducida, traslativa, trasladada). Med Int Méx 2009;25(4):251-253.

En la pág. 253, dice: "...**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...".

Fernando A. Navarro, hace un análisis de los términos ingleses y su correspondiente traducción al español, de la siguiente manera:¹

translate, to. En la mayor parte de los casos no significa 'trasladar' (*to transfer, to move*), sino:

1. Traducir
2. Convertir, reducir

translation. Esta palabra inglesa que sólo significa 'traslación' cuando hace referencia al movimiento de la Tierra alrededor del Sol, puede tener cuatro* traducciones:

1. Traducción
2. Conversión
3. Aplicación de los conocimientos de un campo a otro *translational research* (investigación aplicada)
4. Traslado

*tres, en el original

De acuerdo con lo anterior, parece ser que la traducción única y adecuada al español, del término inglés *translational research*, debe ser, investigación aplicada.

1. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2005;p:1020

Guillermo Murillo-Godínez
mgm@cablecomqro.com.mx

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

Dr. Manuel Ramiro H.

Editor de Medicina Interna de México

En relación con: del Pozo JHA, Leiva SLE. Eficacia de la prueba de estimulación por frío para diagnosticar control tensional estable en el hipertenso. Med Int Méx 2009 may.-jun.;25(3):183-190, en el texto aparecen citadas 18 referencias; sin embargo, en las referencias sólo aparecen enlistadas 13. En otra publicación del mismo artículo en otra revista (Medicrit 2009 feb.;6(1):9-17) (1), sí aparecen las 18 referencias. Ambos artículos se presentan como "artículo original", por lo tanto, el publicado en Med Int Méx ¿es original?.

(1) <http://www.medicrit.com/rev/v6n1/6109.pdf>

Dr. Guillermo Murillo-Godínez
mgm@cablecomqro.com.mx

Gamal Hamdan Suleiman MD

Editor en Jefe
Medicritic

Estimado Dr Hamdam:

Me dirijo a usted para informarle y disculparme porque hemos publicado dos trabajos de las doctoras Lizette Elena Leyva Suero y Haydeé Aurora del Pozo Jerez,^{1,2} que ustedes previamente ya habían publicado.^{3,4} Nosotros no lo sabíamos y nos enteramos por una carta al editor que aparecerá en nuestro próximo número (el 5 de 2009), junto con esta nota que les envío.

Las doctoras nos enviaron sus originales para publicar en *Medicina Interna de México* en el mes de diciembre de 2008, en marzo de 2009 les mandamos una nota haciéndoles notar algunos faltantes, mismos que ellas nos enviaron, en junio les notificamos que sus artículos estaban aceptados y aparecerían en próximos números, para entonces los artículos estaban publicados en su revista y ellas no nos lo hicieron saber.

Les hemos mandado una nota reclamándoles su actuación y ellas nos han contestado que se debió a una confusión y que no tenían intención de que apareciera

una doble publicación. Les hemos hecho saber que debido a su proceder, no aceptaremos en el futuro sus posibles trabajos.

Se lo notifico a usted y le reitero mis disculpas.

1. del Pozo HA, Leiva LE. Eficacia de estimulación por frío para diagnosticar control tensional estable en el hipertenso. *Med Int Mex* 2009;25(3): 183-192
2. Leiva LE, del Pozo HA, Suardiaz L, Barranco E. Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido. *Med Int Mex* 2009;25(4):313-316.
3. del Pozo HA, Leiva LE. Eficacia de estimulación por frío para diagnosticar control tensional estable en el hipertenso. *Medicritic* 2009;6(1):1-8.
4. Leiva LE, del Pozo HA, Suardiaz L, Barranco E. Síndrome TINU como causa de fiebre de origen desconocido. *Medicritic* 2009;6(1):58-61.

Manuel Ramiro H.
Editor

Manuel Ramiro H.
Editor

Como les mencioné en una nota anterior, nos enteramos que ustedes habían publicado sus trabajos en *Medicritic* desde el mes de febrero,^{1,2} los trabajos se recibieron en *Medicina Interna de México* en diciembre de 2008, nosotros les mandamos una nota en marzo de 2009,

que ustedes contestaron, en ella les hacíamos notar que existían algunos faltantes que les solicitábamos y que ustedes nos enviaron; en el mes de junio les notificamos que sus trabajos aparecerían en próximos números, ustedes no nos hicieron saber que ya estaban publicados. No nos fue posible suspender la publicación, cuando nos enteramos, porque uno ya había aparecido y el otro estaba en prensa.³⁻⁴

Hemos escrito una nota al editor de *Medicritic*, en la que le hacemos notar el origen de esta doble publicación y le pedimos disculpas.

He hablado con miembros del Comité Editorial de *Medicina Interna de México* y no aceptaremos más sus posibles aportaciones para publicación.

Estimado Doctor Manuel Ramiro:

Ha existido una lamentable confusión ya que en ningún momento ha sido nuestro interés duplicar la publicación. Por este medio le rogamos acepte nuestras mayores disculpas por las molestias ocasionadas y nuevamente le solicitamos su colaboración para que sea cancelada la publicación.

Saludos cordiales,
Profa. Haydeé del Pozo
Profa. Lizette Leiva