

## Ética médica y humanismo

Alberto Lifshitz

Los vínculos entre ética y humanismo se perciben como evidentes al grado que no pareciera necesario argumentarlos. Sin embargo, dadas las diversas connotaciones del humanismo, conviene al menos explorar algunos de estos enlaces, particularmente a propósito de la ética clínica.

La ética médica va logrando poco a poco desprenderse de viejas ataduras, en especial las que la ligan a dogmas, preceptos, declaraciones y juramentos, para convertirse en una disciplina evolutiva; el humanismo, por su parte, ha sido relacionado con adjetivos diversos que tienen que ser diferenciados, entre ellos humano, humanitario, humanístico y humanista. Este escrito aspira a examinar tales conceptos y sus vínculos conceptuales.

### Una ética médica contemporánea

Al ampliarse la brecha entre el creciente desarrollo científico y tecnológico y la pendiente menos marcada del avance normativo y ético, se ha percibido que una visión tradicional de la ética clínica no está resultando suficiente ante la gran cantidad de situaciones inéditas que hoy en día enfrentamos los médicos, quienes nos vemos desarmados ante situaciones que no fueron previstas al conformarse el cuerpo de conocimientos históricamente construido. En efecto, no existen los referentes, por ejemplo, para la prolongación virtualmente indefinida de la vida, su creación en el laboratorio, la reproducción no sexual, la sustitución de funciones, órganos o tejidos, el determinismo genético, los intentos eugenéticos, la sociedad emancipada, los crecientes costos de la atención médica y muchos otros dilemas contemporáneos. Es necesario, entonces, pensar

en una ética diferente, que se aspira fuera secular, lógica, racional, prospectiva, transparente, sistemática, interdisciplinaria, previsible y global.

Por otro lado, se puede aludir a una ética normativa o, siguiendo a Savater, una ética de la libertad, en la que no se trata de fingir el seguimiento de los preceptos sino de auténticamente involucrarse con la responsabilidad por la propia conducta. La ética como un asunto de conciencia más que de observancia de preceptos y reglas; el respeto irrestricto a los valores fundamentales de la humanidad más que el cumplimiento de requisitos, por ejemplo de buenas prácticas. El énfasis en lo normativo puede propiciar una simple simulación de que se está teniendo un comportamiento moral apropiado cuando en el fondo existe un menosprecio por lo normado.

### El humanismo: un conflicto semántico

Humano es lo propio del hombre o lo perteneciente a él, sobre todo en tanto se distingue de lo que es propio de los animales o de las cosas. En inglés hay una distinción entre *human*, que se refiere a lo que pertenece o tiene las cualidades de la especie humana, y *humane* que significa bondadoso, benevolente, tierno, piadoso, tendiente a la civilización o al refinamiento. Para la primera connotación se reconocen como antónimos lo no humano, lo animal o lo divino; para la segunda lo inhumano, lo cruel. Las organizaciones “humanas” (en el sentido de *humane*) en Estados Unidos suelen ser, paradójicamente, sociedades protectoras de animales. Como tiende ocurrir con otros vocablos, muchas traducciones del inglés no han hecho la distinción entre los dos términos y se han generado las correspondientes confusiones.

Humano es lo que pertenece al hombre o a la humanidad, y no sólo lo éticamente bueno. Cuando se dice que “errar es humano” se alude más bien a la imperfección del

*homo sapiens*; la frase “es humano que quiera favorecer a su hijo (o a su hermano)” se refiere al atributo atenuante de una acción que, aunque no totalmente lícita, es disculpable por la debilidad de la naturaleza del hombre. Se suele utilizar este objetivo para denotar el carácter benévolo, caritativo o solidario, pero en este caso probablemente resulte mejor el de humanitario. Obsérvese que, en el sentido moral, lo humano es tanto lo éticamente bueno como la justificación de ciertos actos no totalmente virtuosos. El maniqueísmo al que nos han acostumbrado nos dificulta entender que algo puede ser al mismo tiempo bueno y malo, pero lo humano tiene, precisamente, esta doble condición. En la filosofía moral se distinguen dos tipos de actos ejecutados por el hombre. Los actos humanos y los actos del hombre. Los primeros son aquéllos que se ejecutan consciente y libremente, y en forma racional mediante el uso de la inteligencia y la voluntad. Los actos del hombre, en cambio, son actos mecánicos y automáticos, que se realizan sin conciencia o libertad o ambas. Estos últimos son, por esencia, amorales, mientras que los primeros son los únicos que pueden ser juzgados como buenos o malos en el sentido moral. Según este punto de vista, el calificativo humano se refiere a los actos ejecutados por el hombre que pueden ser calificados bajo un punto de vista ético.

El término humanidad se ha utilizado para referirse a la disposición para comprender y ayudar a los demás; cuando se habla de acciones que se realizan por humanidad se refiere a esta acepción del término. Pero aquí, nuevamente, la polisemia del vocablo puede provocar confusiones. Humanidad es también el género humano y la totalidad de los hombres, una muchedumbre (“huele a humanidad”) y la corpulencia y voluminosidad (“cayó con toda su humanidad”). En español se utiliza la misma palabra para referirse al atributo que tiene sólo una connotación puramente descriptiva como al que tiene un cierto significado moral. Humanidad es también el ideal del espíritu del hombre, la sustancia o esencia del hombre y la naturaleza racional del hombre; en este sentido se le ha equiparado con la dignidad cuando ésta se refiere al valor que tienen los seres humanos por el solo hecho de ser seres humanos y al margen de su valor relativo. Respetar la dignidad del hombre equivale, por lo tanto, a respetar su humanidad.

Para intentar reducir la confusión es necesario analizar también los conceptos de humanismo y de humanidades.

Para quien cultiva cualquiera de los dos se ha utilizado el término humanista. El humanismo tiene dos acepciones: por un lado, el movimiento literario y filosófico originado en Italia en la segunda mitad del siglo XIV como parte del Renacimiento; de allí se difundió a otras partes de Europa y fue el origen de la cultura moderna. Por el otro, cualquier movimiento filosófico que tenga como fundamento la naturaleza humana, los límites e intereses del hombre. El movimiento humanista del Renacimiento tuvo como características el antropocentrismo —en vez del teocentrismo que significó a la Edad Media—, el retorno a los cánones griegos, la preponderancia de las artes sobre la ciencia y la filosofía, el fin del feudalismo y se asoció con la reforma protestante y con el desarrollo de inventos y descubrimientos. Sus fundamentos son: la totalidad del hombre, es decir, conformado por alma y cuerpo, reconociendo la importancia del cuerpo y lo mundano, a diferencia del medioevo en el que lo único importante era el alma; se reconocen la dignidad y la libertad del hombre y su destino para dominar al mundo; el hombre es, pues, el rey del universo. La historicidad del hombre, es decir, una reconciliación con su pasado, sin las limitaciones y las ataduras de la Edad Media; el valor humano de lo clásico, con lo que se concede importancia a la educación del hombre para diferenciarlo de los animales; la naturaleza del hombre, en la que el conocimiento de la naturaleza (inclusive de la biología humana) no es ya un pecado.

La segunda acepción del humanismo, la que se refiere a las corrientes filosóficas antropocentristas, señala, con Protágoras, que “el hombre es la medida de todas las cosas” e incluye, por ejemplo, el pragmatismo de Schiller y William James, algunas ideas de Heidegger y hasta el existencialismo de Sartre. Se pueden reconocer varias formas de humanismo: el humanismo cristiano que señala que la realización plena del hombre está en el más allá; el humanismo renacentista cuyas características fueron descritas renglones arriba, pero que se basa en que el conocimiento eleva al hombre; el humanismo marxista que propone que de la sociedad ideal es de donde surgen las condiciones para el desarrollo óptimo del hombre; el humanismo científico-técnico que señala que de la ciencia y la tecnología es de donde surge el desarrollo humano; el humanismo existencialista en el que se supera la angustia y el hombre es el pastor de su propio ser.

Un humanista es tanto quien cultiva el humanismo como tendencia filosófica como aquél experto en hu-

manidades. Este término probablemente procede de la división que hizo William Dilthey a fines del siglo XIX del saber humano en dos grandes campos: las ciencias naturales, tanto las que tratan de fenómenos no humanos como las que se ocupan de procesos biológicos y mentales del hombre y de su comportamiento, y las humanidades que, para Dilthey, comprendían la historia y la biografía, la economía, la política, el derecho, la ética, la religión, la poesía, la arquitectura y la música. La organización de muchas universidades hoy en día se sustenta en esta división del conocimiento. La UNAM, por ejemplo, distingue una Coordinación de la Investigación Científica de una Coordinación de Humanidades. En una concepción moderna no podía definirse a las humanidades por exclusión, es decir como todo aquello no estudiado por las ciencias naturales y sociales. Hoy en día se acepta que cualquier disciplina y área de la ciencia pertenece a las humanidades cuando se aborda filosóficamente con el fin de convertirse en una persona poseedora de una cultura general. En otras palabras, hoy en día se califica de humanista (en el sentido de cultivador de las humanidades) a quien posee una vasta cultura, tanto en el terreno de la ciencia como de las disciplinas no científicas.

Refiriéndose a los médicos, Arnold y colaboradores, hacen una distinción entre la actitud humanística, el conocimiento de temas humanísticos y la conducta humanística. La actitud humanística la definen como el compromiso con la dignidad y el valor de los seres humanos; el conocimiento de los valores humanísticos con el entendimiento de las disciplinas relacionadas con valores e interacciones; y a la conducta humanística como el comportarse con respeto, compasión e integridad. La distinción no resulta totalmente congruente con algunos de los conceptos aquí expresados, pero tiene la ventaja de que propone definiciones diferenciales, métodos de enseñanza y mecanismos de evaluación de cada uno.

Toda la argumentación anterior pretende tan sólo ubicar el sentido de las frases que relacionan a la medicina con el hombre, pues el sentido humano de la medicina y su relación con la ética clínica puede abarcar varios enfoques.

#### **La condición humana del médico**

La participación de intereses, sentimientos, actitudes, apreciaciones, valores y emociones ha sido reconocida como elemento factual incluso de la ciencia y, por supuesto, de la conducta humana. A partir del cambio paradigmático de

la ciencia, en vez de una realidad objetiva que existe independientemente del observador, se habla de una realidad con muchos ángulos, que incluyen el efecto de la manera en que uno observa y lo que uno observa. Los temores y deseos, por ejemplo, son elementos que participan decisivamente en la actuación cotidiana del médico. No se trata de un autómata capaz de realizar operaciones diagnósticas, prescribir medicamentos o efectuar intervenciones quirúrgicas, sino una persona capaz de sentir compasión y lástima, capaz de amar aunque también de odiar. Lo subjetivo ha sido rejerarquizado, aún en las disciplinas que aspiran a ser científicas. El médico es un ser subjetivo, con conocimientos, habilidades y destrezas especializados, y su subjetividad de ninguna manera puede ser jerarquizada por debajo de sus cualidades técnicas. El paciente requiere quién se preocupe por él, sufra con él, se alegre con él de los desenlaces venturosos; entre los muchos precios que el médico tiene que pagar por ejercer su profesión está el de confrontar sus propios afectos.

Su condición humana también se significa porque tiene necesidades propias. Se le han exigido sacrificios personales que no siempre resultan totalmente justos. De aquí ha surgido la propuesta de precisar los derechos del médico que tardaron en sacarse a la luz por miedo a que dejaran de supeditarse a los derechos del paciente.

En resumen, la condición humana del médico lo ubica como un ser sensible, reactivo y afectivo, no exento, por supuesto, de ambiciones y pasiones. Su responsabilidad profesional no lo margina de la vida mundana y secular, con todos sus prodigios y todos sus horrores; en la medida en que su interioridad sufra la influencia de sus variadas experiencias, su oficio reflejará las modalidades correspondientes. Cada médico es, pues, un ser humano individual, único, irrepetible y –ciertamente– frágil, precisamente por su condición humana.

#### **El carácter humanitario de la profesión médica**

La medicina es el prototipo de profesión caritativa, compasiva y solidaria. Sus valores más ponderados se relacionan con el bienestar de los enfermos y la salud de las personas. Por muchos años la relación del médico con los pacientes se ha sustentado en decisiones basadas en su conceptualización de lo que es mejor para el paciente. Este último enfoque, que considera que el paciente no tiene la capacidad para decidir lo que le es más conveniente, se ubica en el paternalismo. En los últimos tiempos la

situación ha sufrido un cambio, desde el momento en que ha resurgido el paciente como protagonista del proceso de atención médica y se le concede la capacidad de auto-determinación. Lo humanitario no es, por lo tanto, sólo lo compasivo y caritativo, sino también el respeto a la autonomía de los seres humanos. El reconocimiento de los derechos del paciente, si éstos no entran en confrontación directa con los del médico, constituye una guía para el desempeño. En los conflictos de intereses tiene supremacía lo que propicia el bienestar del enfermo.

Conviene examinar el concepto de dignidad a propósito de dos circunstancias: como calificativo para conducta del médico y como abstracción que, ubicada en el paciente exige el respeto por parte del médico. En su primera conceptualización, la dignidad se identifica con el decoro, con la grandeza en la manera de comportarse; es, por lo tanto, una cualidad de los seres humanos los que pueden o no tener una conducta digna. En términos generales, actuar dignamente supone hacerlo de manera que no tenga uno que avergonzarse de ello, por el contrario, que pueda enorgullecerse. Una conducta digna de un médico es la que hace honor a una larga tradición de compromiso, responsabilidad y entrega, la que busca siempre el bien del paciente, la que traduce su vocación de servicio, la que le permite enorgullecerse de su historia, la que recoge el legado de generaciones. No sería digna, en cambio, la que jerarquiza intereses personales, la que menosprecia las necesidades del paciente o de su familia y la que no respeta la dignidad del paciente.

El otro concepto de dignidad se aplica mejor a las condiciones del paciente y se refiere a la dignidad de la persona humana. Hace alusión al valor intrínseco que tienen los hombres, independientemente de su valor relativo, por el solo hecho de ser humanos. La dignidad de la persona humana considera al hombre siempre como un fin y nunca sólo como un medio, de modo que no puede ser sustituido por otro, puesto que es superior a todo precio.

Esta cualidad diferencia a los hombres de las cosas y hasta de los animales y, como se señaló previamente, puede ser equiparado a la idea de “humanidad”. Cuando a un paciente se le maneja como se hace con los animales o las cosas se le está desconociendo su dignidad como persona humana.

En resumen, el carácter humanitario del médico se expresa en los sentimientos de compasión, caridad, amor

y ternura, pero, sobre todo, en la capacidad de respetar a los seres humanos con los que interactúa.

### **El componente humanista de la preparación del médico**

De los médicos se ha dicho que “aquél que sólo sabe medicina, ni medicina sabe”. La medicina está inscrita en la cultura, es parte de la vida. La enfermedad es protagonista de las vidas individuales y de la historia social. La influencia de su enfermedad en Edgar Allan Poe, de la tuberculosis de Anton Chéjov, de Franz Kafka y de Walt Whitman, del cáncer de Sigmund Freud y de Susan Sontag, de la depresión de la mayoría de los poetas, de la epilepsia de Van Gogh, de los problemas ortopédicos de Toulouse-Lautrec, de las secuelas del accidente de Frida Khalo seguramente fue fundamental en sus obras. Si, como se dice, la vida no hace más que retratar el arte, en alguna escuela de medicina se enseña hoy en día la clínica a través de la literatura: la fiebre puerperal de Ana Karenina, la enfermedad terminal de Ivan Illich en Tolstoi, la tuberculosis en La Montaña Mágica, por citar sólo unos cuantos ejemplos, han resultado extraordinariamente didácticos. No es por nada que muchos escritores reconocidos han sido médicos: Rabelais, Chéjov, Oliver Wendell Holmes, Connan Doyle, Somerset Maugham, James Joyce, William Carlos Williams, Gertrude Stein, Elías Nandino y no tengo duda que su profesión, que les permitió un contacto más estrecho con la vida, influyó en su obra literaria.

Una profesión que tan profundamente penetra en las vidas ajenas, tan cercana a las interioridades de las personas, con tantas oportunidades de visualizar las penurias sociales, testigo de las tragedias cotidianas, observadora de la vida misma en todo su dramatismo, no puede considerarse tan sólo como una actividad técnica, aséptica, descontextualizada. La práctica de la medicina tiene que ver con la cultura tanto en su sentido del conocimiento universal como en el de las costumbres y tradiciones de un pueblo. La medicina se aprende en los textos especializados pero también en las novelas, las biografías, la historia, la filosofía, la pintura y la música. La enfermedad es una entidad personal, familiar y social; es un acontecimiento culminante, crítico, trascendente, en la vida de los individuos, las familias y las comunidades, y no puede ser enfrentado como un hecho aislado, circunstancial y trivial. Aunque los planes de estudio de la carrera de medicina no suelen incluir asignaturas humanísticas, la orientación y el ejemplo de muchos docentes puede salvar este vacío programático. En todo caso, el

médico tiene la responsabilidad ética de complementar su cultura mediante la formación extracurricular, a modo de cumplir mejor su función social.

### **El carácter humanístico de la orientación del médico**

Partiendo de que el objeto de estudio y de atención por parte del médico es el hombre –frecuentemente el hombre enfermo–, la orientación filosófica de la medicina se enfoca a propiciar la mayor actualización posible de las potencialidades humanas. Considerando a la salud como el sustento básico para el desarrollo de los seres humanos, su aportación trasciende la simple recuperación de un mínimo de bienestar, para convertirse en la plataforma de despegue para que se expresen floridamente las aptitudes de las personas. La actitud mental de conceder suprema importancia al hombre y a los valores humanos, de ponderar las características específicamente humanas por encima de las puramente biológicas, de comprender y aceptar las fortalezas y las debilidades de los integrantes del género humano, de ofrecer amistad a los hombres y de valorar las oportunidades para que se expresen los frutos del espíritu humano, caracterizan al humanismo que subyace en las profesiones de servicio a la salud. Podría hablarse de un “humanismo sanitario” en el que el desarrollo pleno de las potencialidades humanas depende de la salud de los individuos y las sociedades.

En conclusión, el sentido humano, humanitario, humanístico y humanista de la medicina resultan sus características más distintivas. No puede visualizarse un médico carente de subjetividad creativa, vocación altruista, respeto profundo a lo específicamente humano, sentido de solidaridad, capacidad de comunicación interpersonal, inclinación benevolente y disposición al progreso propio para mejorar su ofrenda a la humanidad.

### **REFERENCIAS**

1. Rivero-Weber P. Apología de la inmoralidad. Seminario “El ejercicio actual de la Medicina”. Facultad de Medicina. UNAM, 2005.
2. New Webster Dictionary of the English Language. Chicago: Consolidated Book Publishers, 1975.
3. The Random House Thesaurus. Nueva York: Random House, 1995.
4. Gutiérrez-Sáenz R. Introducción a la ética. México. Editorial Esfinge, 1989. p: 53.
5. Abagnano N. Diccionario de Filosofía. México: Fondo de Cultura Económica, 1983; p: 628-30.
6. Gutiérrez-Sáenz R. Historia de las doctrinas filosóficas. México: Editorial Enfinge, 1988; p: 95.
7. James W. Pragmatismo y humanismo. En: James W. Pragmatismo. Madrid: Altamira, 1984; p: 193-214.
8. Blanco Regueira J. Antología de ética. 4ª. Edición. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México, 1995.
9. Treviño-García Manzo N. Humanismo y medicina. Rev Med IMSS (Méx) 1993;31:33-6.
10. Adler MJ. La búsqueda de la sabiduría. Una guía para el aprendizaje. México: Grijalbo, 1986. p: 77-8.
11. Arnold RM, Povar GJ, Howell JD. The humanities, humanistic behavior, and the humane physician: a cautionary note. Ann Intern Med 1987;160:313-8.
12. Bursztajn HJ, Feinbloom RI, Hamm RM, Brodsky A. Medical Choices, medical chances. How patients, families, and physicians can cope with uncertainty. New York: Reoutledge, 1990.
13. Lifshitz A, Trujillo D. Los derechos humanos del paciente hospitalizado. Rev Med IMSS (Méx) 1994;32:295-297.
14. Lifshitz A. Morir con dignidad. Rev Med IMSS (Méx) 1995;33:9-16.
15. Pérez-Tamayo R. Medicina y Cultura. Universidad Nacional Autónoma de México, 1988
16. Charon R. The internist's reading: Doctors at the Heart of the novel. Ann Intern Med 1994;121:390-391.
17. Jones AH. Literature and medicine: traditions and innovations. En: Clarker B, Aycock W: The body and the text. Comparative essays in literature and medicine. Lubbock: Texas Tech University Press, 1990; p:11-24.

## Hipoalbuminemia severa: factor de riesgo para peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal

Saúl Huerta Ramírez,\* Alberto Francisco Rubio Guerra,\*\* Guadalupe Flores Alcántar\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la insuficiencia renal crónica va en aumento en todo el mundo. En México 91% de los pacientes con insuficiencia renal crónica recibe diálisis peritoneal. La peritonitis asociada con diálisis disminuye la supervivencia de esta técnica y hace necesario el cambio a hemodiálisis.

**Objetivo:** determinar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, y analizar otras variables como posibles factores de riesgo.

**Material y método:** estudio de casos y controles al que se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con diálisis peritoneal en tres hospitales de la Ciudad de México, de marzo de 2007 a febrero de 2009. Se dividieron en dos grupos (con y sin peritonitis). Con base en los expedientes se registraron las variables: albúmina, edad, sexo, tiempo en diálisis peritoneal, causa de la insuficiencia renal crónica, filtrado glomerular, antecedentes de peritonitis, tabaquismo, leucocitos, anemia y colesterol. Estas variables se compararon con  $\chi^2$ , t de Student, razón de momios e intervalos de confianza.

**Resultados:** se analizaron 60 pacientes, 30 con peritonitis y 30 sin peritonitis. No hubo diferencia en las variables demográficas: sexo, edad, tiempo en diálisis, causa de la insuficiencia renal, etc. ( $p > .05$ ). Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros de laboratorio, como: hemoglobina, colesterol, glucosa y plaquetas ( $p > .05$ ). Sólo hubo diferencias en las concentraciones de albúmina y el antecedente de peritonitis previa ( $p < .05$ ); de estas, sólo la hipoalbuminemia severa (albúmina  $< 2.2$  mg/dL) resultó con diferencia estadística significativa ( $p < .05$ ) y asociación de riesgo con RM de 16 e IC de 4.5-56.

**Conclusión:** los pacientes en diálisis peritoneal con hipoalbuminemia severa ( $< 2.2$  g/dL) tienen 16 veces más probabilidades de tener peritonitis asociada con diálisis.

**Palabras clave:** diálisis peritoneal, factores de riesgo, hipoalbuminemia, peritonitis.

### ABSTRACT

**Background:** The End Renal Disease is increasing in all the world. In Mexico, 95% of end renal disease patients receive treatment with peritoneal dialysis. Peritonitis in DP remains a major cause of technique failure and transfer of patients to hemodialysis. Our objective is to examine hypoalbuminemia as risk factor for peritonitis in patients with ERD under peritoneal dialysis and to identify other variables as risk factors too.

**Materials and methods:** We included patients with ERD under DP in three hospitals of México City, between March 2007 and february 2009. Those were split in two groups (with and without peritonitis). The data recorded based on files were seric albumin level, age, sex, cause of ERD, duration of PD, previous cateter history, smoking, anemia and colesterol. Both groups were comparated by  $\chi^2$  test, t student test, odds ratio and confidence intervals.

**Results:** We analyzed 60 patients, 30 in the peritonitis group and 30 in the no peritonitis group. No differences found in most demographics variables as edad, sex, cause of ERD, etc; we no found neither differences in the laboratory variables as anemia, colesterol and plaquetas. There were differences in seric albumin level and previous peritonitis history among groups ( $p < .05$ ); of these, hypoalbuminemia only showed risk factor for peritonitis with OR 16 (CI 4.5 – 56).

**Conclusion:** The patients in DP with hypoalbuminemia several ( $< 2.2$ g/dL) have higher risk for developed peritonitis (16 more times) than patients with seric albumine over 2.2g/dL.

**Key words:** Peritoneal dialysis, risk factors, hypoalbuminemia, peritonitis.

\* Médico residente de Medicina interna. Hospital General Ticomán.

\*\* Médico internista. Jefe de Enseñanza e Investigación. Hospital General Ticomán.

\*\*\* Médica internista. Jefa de Enseñanza e Investigación. Hospital General Xoco.

Correo electrónico: saul.huerta@hotmail.com

Recibido: 30 de julio, 2009. Aceptado: octubre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Huerta-Ramírez S, Rubio-Guerra AF, Flores-Alcántar G. Hipoalbuminemia severa: factor de riesgo para peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal. Med Int Mex 2010;26(2):87-94.

Correspondencia: Dr. Saúl Huerta Ramírez. Calle 5 de Febrero núm. 521 interior 202. Colonia Álamos. México 03600, DF.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud mundial, y es uno de los principales motivos de atención e internamiento en los hospitales de nuestro país. La enfermedad no sólo es altamente prevalente si no que su frecuencia aumenta con rapidez; más aún, la insuficiencia renal crónica es sólo la cabeza del problema, ya que por cada paciente con esta enfermedad (filtrado glomerular menor de 15 mL/min) hay 100 pacientes en diversos estadios de enfermedad renal.<sup>1</sup> En México, según un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS),<sup>2</sup> se reporta una incidencia de alrededor de 200 casos por millón de habitantes, lo que no difiere de lo reportado en los países industrializados. La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal en todo el mundo.<sup>3,4</sup>

### **Diálisis peritoneal**

El tratamiento de la insuficiencia renal consiste en sustituir la función mediante diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), o bien la terapia de reemplazo mediante trasplante renal. La frecuencia con que se practica cada uno de estos tratamientos varía alrededor del mundo, dependiendo en gran medida de las condiciones socioeconómicas. La diálisis peritoneal es una forma de sustitución de la función renal muy utilizada en nuestro medio donde se dificulta el acceso a otras alternativas. En México, 91% de los pacientes en insuficiencia renal crónica reciben diálisis peritoneal, mientras que en otros países la diálisis peritoneal es menos frecuente (50% en Inglaterra, 38% en Canadá y 16% en Estados Unidos).<sup>5</sup>

### **Peritonitis**

La peritonitis es la principal causa de hospitalización en pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal, sucede en 23% de las hospitalizaciones. Esta complicación es una de las principales causas de falla de la técnica, de pérdida del catéter y de cambio a hemodiálisis. Los pacientes con peritonitis de repetición tienen riesgo aumentado de muerte, independiente de otros factores. La infección tiene una frecuencia de .5 episodios por paciente-año. La bibliografía define la peritonitis como la existencia de dos de las siguientes: líquido del dializado turbio, dolor abdominal y un examen citológico de diálisis con más de 100 leucocitos con al menos 90% de polimorfonucleares.<sup>2,6</sup>

### **Hipoalbuminemia**

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen alto riesgo de hipoalbuminemia debido a múltiples factores de diversa fisiopatología, entre los que destacan: la desnutrición, la inflamación crónica y las pérdidas a través de la diálisis. La hipoalbuminemia se define como un valor de albúmina menor a 3.5 g/dL, y algunos estudios la han definido como severa cuando es menor a 2.2 g/dL.<sup>7,8,9</sup>

### **Antecedentes**

El conocimiento de los factores de riesgo para peritonitis en diálisis peritoneal deriva de estudios multivariados con un pobre control de variables sociodemográficas y confusores: edad, causa de la nefropatía, modalidad de diálisis peritoneal, etc; además, sus poblaciones difieren de la nuestra en concentraciones de albúmina (más bajas en nuestro medio). Gran cantidad de estas publicaciones se derivan de estudios sin un diseño específico para causalidad porque se anidaron en ensayos clínicos o fueron simplemente descriptivos.<sup>10-14</sup>

En nuestra práctica cotidiana observamos una alta incidencia de peritonitis asociada con diálisis, y observamos también que gran parte de nuestros pacientes presentan hipoalbuminemia severa (< a 2.2 g/dL). Motivados por estas observaciones nos propusimos elaborar un estudio de casos y controles para determinar si la intensidad de la hipoalbuminemia está relacionada con el riesgo de peritonitis asociada con diálisis peritoneal.

### **MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio de casos y controles realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica de tres hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (Ticomán, Xoco y Balbuena) que acuden periódicamente a diálisis peritoneal intermitente (catéter Tenckhoff con citas periódicas cada 12 a 14 días).

La N se calculó mediante la fórmula propuesta para estudios de casos y controles y que se basa en la frecuencia de exposición al factor de riesgo. Requiere los siguientes datos: RM (razón de momios que se pretende demostrar) = 3, exposición del factor de riesgo entre los controles (hipoalbuminemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica) = .4 (40%),  $p = .05$ , error B = .20. Con lo anterior resultó una N de 30 para cada grupo.<sup>15,16</sup>

Se captaron los pacientes continuos que se atendieron en los hospitales señalados en el periodo de marzo de 2007 a febrero de 2009, y se seleccionaron los que se ajustaron a los criterios de inclusión y exclusión. Se dividieron de acuerdo con la presencia o ausencia de peritonitis en el grupo de casos o controles, respectivamente.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 de K-DOQI en tratamiento sustitutivo mediante diálisis peritoneal periódica. Edad de 18 a 60 años. Más de dos meses en diálisis peritoneal. Que contaran con al menos una determinación de albúmina sérica durante los dos meses previos al internamiento actual y con un estudio citológico de líquido de diálisis obtenido durante su internamiento.

### **Criterios de exclusión**

Alguna de las enfermedades siguientes: enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (GOLD), cáncer en cualquier sitio, infarto agudo de miocardio reciente (1 mes), enfermedad vascular cerebral reciente (1 mes), insuficiencia hepática Child B o C, insuficiencia cardíaca severa (NYHA IV) o infección por VIH. También se excluyeron los pacientes con más de cinco años en diálisis peritoneal, los que vivían en el medio rural y en quienes se documentaron malas prácticas de higiene, y que tuvieron algún tratamiento reciente con antibióticos (15 días previos) o recibieron terapia inmunosupresora reciente (tres meses).

### **Definición de variables**

La peritonitis se definió como la coexistencia de tres características: líquido turbio en la diálisis, dolor abdominal y un estudio citológico de líquido con más de 100 leucocitos por campo, con más de 90% de neutrófilos. Se consideró hipoalbuminemia severa a la concentración de albúmina sérica menor o igual a 2.2 g/dL. Otras variables consideradas en este estudio fueron: grupo de edad (mayor o menor a 60 años), causa de la insuficiencia renal crónica (diabetes, glomerulonefritis, hipertensión, uratos), tabaquismo (índice tabáquico mayor a 1), tiempo en diálisis peritoneal, catéter previo, peritonitis previa, anemia severa (hemoglobina < 7 mg/dL), cuenta leucocitaria anormal (<4000 o > 10 000 c/mm<sup>3</sup>), cuenta plaquetaria anormal (plaquetas < 150 mil o > 450 mil por mm<sup>3</sup>), hipocoleste-

roleemia (colesterol menor a 90 mg/dL) y concentraciones de glucosa sérica.

### **Procedimiento**

A todos los pacientes se les realizó estudio citológico del líquido de diálisis al ingreso y de acuerdo con el resultado se asignaron al grupo de peritonitis o al grupo control. El líquido para el estudio citológico se obtuvo directamente del catéter después de una permanencia de la solución dializante de 4 h en la cavidad, durante el segundo intercambio y siguiendo las medidas habituales de asepsia y antisepsia.

Enseguida se revisaron los expedientes de los pacientes y se incluyó al estudio a los que tenían al menos una determinación de albúmina sérica durante los dos meses previos a la diálisis actual. De esta manera se logró tener grupos de pacientes enfermos y no enfermos, para revisar de manera retrospectiva si la exposición al factor de riesgo estuvo presente (hipoalbuminemia). Así mismo, se registraron a partir de los expedientes otras variables: edad, sexo, tabaquismo, tiempo en diálisis peritoneal, causa de la insuficiencia renal crónica, depuración de creatinina, catéter previo, peritonitis previa, concentraciones de hemoglobina, plaquetas, hipocolesterolemia y glucosa sérica. La única variable que no se tomó de los antecedentes, sino que se determinó al momento del ingreso fueron los leucocitos séricos (para observar su papel en el diagnóstico de esta infección).

### **Análisis estadístico**

Se determinaron las medias de todas las variables y las desviaciones estándar para establecer la dispersión de los datos; posteriormente se compararon las medias entre los grupos mediante  $\chi^2$  y t de Student según el tipo de cada variable. Las variables en las que se encontraron diferencias se sometieron a razón de momios con intervalos de confianza para establecer una posible relación de riesgo.

## **RESULTADOS**

Se analizaron 60 pacientes, 30 en el grupo con peritonitis y 30 en el grupo control. Del total, 40 fueron hombres (63%) y 20 mujeres (30%). Dieciséis pacientes tenían más de 60 años (26%) y los 44 restantes (74%) tenían entre 18 y 60 años. La comparación de las variables demográficas y de contexto entre grupos no mostró

diferencias estadísticas ( $p > .05$ ). Esas variables fueron: edad, grupo de edad, sexo, causa de la insuficiencia renal crónica, y tiempo en diálisis peritoneal. Se compararon también las variables que incluían aspectos relevantes en la historia clínica: tabaquismo, depuración de creatinina, catéteres previos y peritonitis previa; de estas, únicamente la peritonitis previa fue diferente entre grupos ( $p < .05$ ) ya que 13 pacientes en el grupo de peritonitis (43%) habían tenido peritonitis previa, mientras que en el grupo de controles sólo cuatro pacientes (13%) tenían tal antecedente. (Cuadro 1)

En cuanto a las variables de laboratorio, se compararon: la concentración de albúmina, los valores de hemoglobina, las cuentas plaquetaria, leucocitaria y la concentración de colesterol y la glucosa sérica. En estas variables tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p > .05$ ), salvo en la concentración de albúmina pues el grupo de enfermos tuvo una media de 1.8 g/dL y el grupo sin peritonitis una media de 2.85 g/dL ( $p < .05$ ). (Cuadro 1) Cuando la variable se dicotomizó como presencia o ausencia de hipoalbuminemia severa se encontró que 24 pacientes con peritonitis tenían albúmina menor a 2.2 g/dL (80%) mientras que en el grupo sin peritonitis sólo seis pacientes (20%) tenían hipoalbuminemia severa. (Cuadro 1)

Finalmente, se determinó la razón de momios a cinco variables: catéter previo, peritonitis previa, tiempo en diálisis peritoneal, hipocolesterolemia y concentración de albúmina. (Cuadro 2) Aunque las cinco variables tuvieron RM mayores a 2, la única que resultó estadísticamente significativa de acuerdo con los intervalos de confianza fue la concentración de albúmina porque la hipoalbuminemia severa ( $< 2.2$  g/dL) tuvo RM de 16 con IC de 4.5-56. (Cuadro 2)

## DISCUSIÓN

Se logró un estudio de factores de riesgo para peritonitis que contó con una muestra homogénea y representativa de la población no derechohabiente de la Ciudad de México; estudios sobre el tema en nuestro país son escasos y se basan en población derechohabiente.<sup>2,25</sup> A diferencia de otros trabajos de riesgo de peritonitis, el nuestro no deriva de ensayos clínicos, sino que es un diseño específico para valorar riesgo.<sup>6,10,11,13,17</sup> Hasta la fecha no hemos encontrado algún diseño que tenga como objetivo específico valorar la concentración de albúmina como factor de riesgo para

peritonitis. Las publicaciones que analizan esta posible relación (albúmina-peritonitis) fueron estudios retrospectivos que incluyeron diversos factores de riesgo sin aislar o controlar otras variables confusoras.<sup>10,11</sup>

En virtud del objetivo planteado, contamos con la ventaja de encontrarnos en un medio donde la hipoalbuminemia severa es altamente prevalente. Además, logramos controlar muchos de los factores que se han relacionado clásicamente con el riesgo de peritonitis, por ejemplo, la higiene, pues mientras estudios previos se realizaron en pacientes dializados en su domicilio (DPCA), nosotros analizamos a los pacientes dializados en el hospital donde se estandarizaron las medidas de higiene en cada recambio.

Otras variables que controlamos al seleccionar a cada paciente fueron las comorbilidades, lo que no sucede en otros trabajos.<sup>6,10,11</sup> Por eso se excluyó a los pacientes con comorbilidades importantes y estados de inmunosupresión (fármacos, VIH, etc.). Aunque el resto de las variables no se controló en el muestreo (no pareado), la comparación entre grupos mostró alta homogeneidad, sin diferencia estadística entre las variables demográficas y de contexto. Así, observamos que entre los pacientes con peritonitis y sin peritonitis no hubo diferencia entre la edad, y el grupo de edad, resultados que discrepan de los encontrados por Holley y De Vecchi<sup>18,19</sup> que mostraron tendencia al aumento de riesgo de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica mayores de 70 años.

A diferencia de otros estudios, no encontramos que la disminución importante del filtrado glomerular sea factor de riesgo para peritonitis ( $p > .05$ ).<sup>10</sup> En discrepancia con De Vecchi, no se observó que la diabetes como causa de la insuficiencia renal aumente el riesgo de peritonitis ( $p > .05$ ).<sup>19</sup> La hiperglucemia, a diferencia de otros trabajos, tampoco mostró aumentar el riesgo de peritonitis.<sup>19</sup>

Al obtener la razón de momios para estas variables encontramos que el tiempo prolongado en diálisis peritoneal, el catéter previo, la peritonitis previa, la hipoalbuminemia y la hipocolesterolemia, parecen aumentar el riesgo de peritonitis (RM de 2.4, 2.8, 2.5, 16 y 2.8), aunque no hay relevancia estadística ya que los índices de confianza incluyen el 1 (Cuadro 2). Sólo la hipoalbuminemia severa mostró significado estadístico y asociación importante como riesgo (RM de 16 e IC de 4.5-56). La relación entre hipoalbuminemia y peritonitis se ha señalado en dos

Cuadro 1. Comparación entre grupos

Variable	Peritonitis		DE	Sin peritonitis		DE	p
	n	%		N	%		
<b>Edad (años)</b>	52.17		+/-10.49	53.23		+/-11.49	> .05
> 60 años	7	23		9	30		
< 60 años	23	77		21	70		>.05
<b>Sexo</b>							
Femenino	9	30		11	37		>.05
Masculino	21	70		19	63		
<b>Causa de IRC</b>							
DM 1 o 2	23	77		23	77		>.05
Otras	7	23		7	23		
<b>Tiempo en DPI (meses)</b>	7.9		+/-5.6	6.33		+/-3.8	>.05
> 6 meses	14	47		8	27		>.05
< 6 meses	16	53		22	73		
<b>Dep d creatinina (ml/m)</b>	8.66		+/-5.17	7.58		+/-3.16	>.05
< 7mL/min	16	53		15	50		>.05
> 7 mL/min	14	47		15	50		
<b>Cateter previo</b>							
Si	14	47		7	23		>.05
No	16	53		23	77		
<b>Peritonitis previa</b>							
Si	13	43		4	13		<.05
No	17	57		26	87		
<b>Tabaquismo</b>							
Si	14	47		13	43		>.05
No	16	53		17	57		
<b>Albúmina (g/L)</b>	1.86		+/-0.55	2.85		+/-0.71	<.05
< 2.2g/dL	24	80		6	20		<.05
> 2.2g/dL	6	20		24	80		
<b>Hb (mg/dL)</b>	8.3		+/-1.35	8.1		+/-1.30	>.05
<8mg/dL	11	37		14	47		>.05
>8mg/dL	19	63		16	53		
<b>Leucocitos x mm<sup>3</sup></b>	8074		+/-2960	8102		+/-2540	>.05
Normales	20	67		22	73		>.05
Anormales	10	33		8	27		
<b>Plaquetas x mm<sup>3</sup></b>	219500		+/-100mil	251400		+/-124mil	>.05
< 150	8	27		8	27		>.05
> 150	22	73		22	73		
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	116		+/-35	109		+/-46	>.05
Hiper glucemia	8	27		5	17		>.05
Normal	22	73		25	83		
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	127		+/-30	182		+/-46	>.05
Hipocolesterolemia	6	26		2	9		>.05
sin hipercolesterolemia	17	74		13	57		

n= número de pacientes, %= porcentaje, DE= desviación estándar, p= valores p

**Cuadro 2.** Razón de momios e intervalos de confianza.

Variable	RM	p	IC
Tiempo en DPI	2.4	<0.05	.45 - 12
Cateter previo	2.8	<0.05	.94 - 8.67
Peritonitis Previa	2.5	<0.05	.82 - 7.6
Hipoalbuminemia	16	<0.05	4.5 - 56
Hipocolesterolemia	2.3	<0.05	.4 - 13

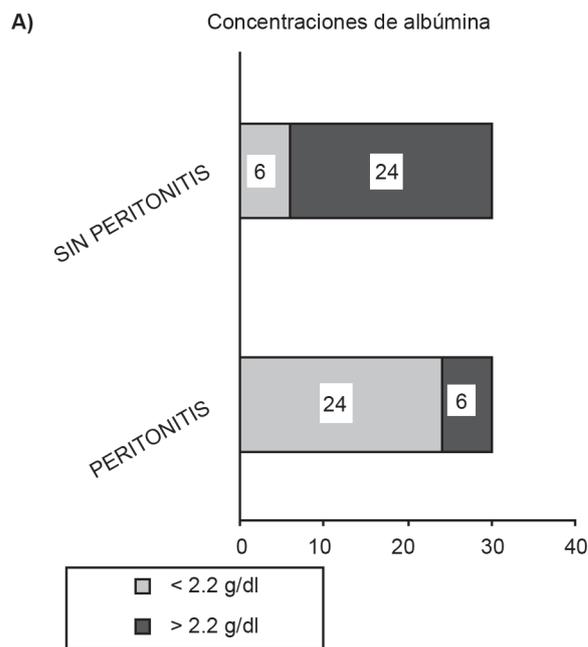
RM= razón de momios, p= valores p, IC= intervalos de confianza.

estudios previos; sin embargo, los resultados han sido contradictorios ya que en uno de ellos se encontró una posible asociación causal, pero no de la hipoalbuminemia como factor aislado sino relacionada con la disminución del filtrado glomerular; en el segundo estudio no se encontró asociación de riesgo.<sup>20,21</sup>

Una explicación de esta asociación entre albúmina baja y peritonitis sería el papel de la hipoalbuminemia como marcador de desnutrición, la cual por sí misma provoca deficiencias en la actividad inmunitaria. En nuestro estudio no se correlacionó la concentración de albúmina con otras medidas antropométricas de desnutrición, como: peso, perímetro abdominal, etc, porque la mayoría de los pacientes tenía retención hídrica importante, lo que hacía poco confiables las medidas de peso, perímetro de cintura, de muñecas, etc. Sin embargo, es poco probable que la desnutrición sea la causa de la hipoalbuminemia en nuestros pacientes porque otros parámetros de laboratorio que acompañan a la desnutrición (hipocolesterolemia, plaquetas bajas, leucopenia) no se encontraron en los individuos con hipoalbuminemia.<sup>22,23,24</sup> Por tal motivo, inferimos que la hipoalbuminemia se asocia con peritonitis, independientemente del estado nutricional. Por lo tanto, sólo podemos formular la hipótesis de que la hipoalbuminemia del paciente renal, que es multicausal, conlleva también un descenso en diversas proteínas, muchas de las cuales pueden ser necesarias para el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario (p.ej. inmunoglobulinas y citosinas).<sup>7,8,9</sup>

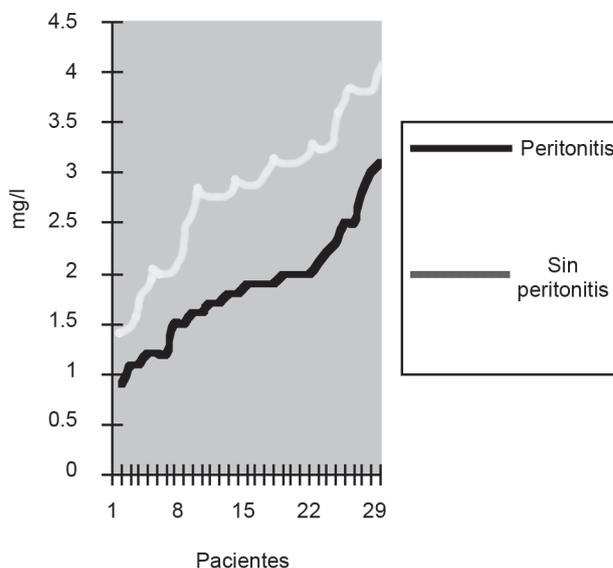
Estadísticamente se demostró que los leucocitos séricos no muestran modificaciones ante la peritonitis en los pacientes renales. Esto confirma que la cuenta leucocitaria carece de utilidad como parte de la valoración y diagnóstico de peritonitis en estos pacientes.

**Cuadro 1.** Comparación de la concentración de albúmina entre grupos



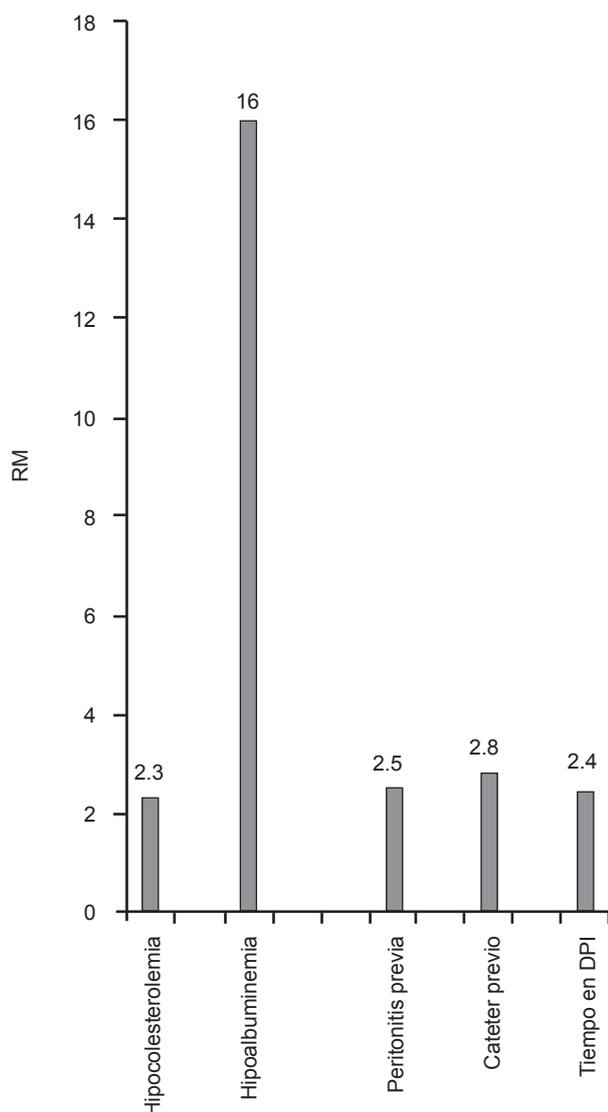
a) comparación de la concentración de albúmina entre grupos, categorizado como hipoalbuminemia severa (<2.2g/dL) vs valores superiores a 2.2 g/dl.

**B)** Concentración de albúmina



b) comparación de los valores de albúmina como variable continua en g/dL

Cuadro 2. Razón de momios



Observe el valor de razón de momios y los intervalos de confianza. Sólo la hipoalbuminemia tiene IC que no pasa por el 1, esta es la única con razón de momios estadísticamente significativa.

#### REFERENCIAS

- Saxena R, West Ch. Peritoneal Dialysis: A Primary Care Perspective. *J Am Board Fam Med* 2006;19:380-389.
- Hernández LS, Macas AA, Méndez FJ, Amato D, Paniagua R. Epidemiologic and Demographic aspects of peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Inter* 1996;16:362-365.
- National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney disease outcome quality initiative. Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy In Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-1151.
- Pastan S, Bailey J. Dialysis Therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1428-1437.
- Piraino B. Peritonitis as a Complication of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1956-1964.
- Kang SW, Kwon KH, Noh HI, et al. Serum albumin as a predictor of morbidity and mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Single center experiences in over 700 patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1450-1455.
- Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis* 1994;23:91-98.
- Kaplan AA, Halley SE, Lapkin RA, Graeber CW. Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone diaphragms. *Kidney Int* 1995;47:573-578.
- Han SH, Lee SC, Ahn SV. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 2653-2658.
- Krishnan M, Thodis E, Ikonopoulos D, et al. Predictors of outcomes following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22:573-581.
- Chow KM, Szeto CC, Leung CB, et al. A risk analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 2005;25:374-379.
- Oo TN, Roberts TL, Collins AJ. A comparison of peritonitis rates from the United States renal data system database: CAPD versus continuous cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;45: 372-380.
- Korbert SM, Vonesh EF, Firanek CA. A retrospective assessment of risk factors for peritonitis among an urban CAPD population. *Perit Dial Int* 1993;13:126-131.
- Gulati S, Stephens D, Balfe JA, et al. Is hipoalbuminemia in children in continuous peritoneal dialysis a risk for technic failure. *Kid Inter* 2001;59:2361-2367.
- Meza MJ, García E, Mendoza L. Factores de riesgo de peritonitis recurrente en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Enf Inf Microbiol* 2006;26:46-51.
- Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Arisz L. The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. *Perit Dial Int* 1994;14:121-126.
- Holley JL, Bernardini J, Perlmutter JA, et al. A comparison of infection rates among older and younger patients on continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994;14:66-69.
- De Vecchi AF, Maccario M, Braga M, et al. Peritoneal dialysis in nondiabetic patients older than 70 years: comparison with patients aged 40 to 60 years. *Am J Kidney Dis* 1998;31:479-490.
- Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, Oreopoulos DG. Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: Predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1501-1507.

21. Young GA, Young JB, Young SM, et al. Nutrition and delayed hypersensitivity during continuous ambulatory peritoneal dialysis in relation to peritonitis. *Nephron* 1986;43:177-186.
22. Kaysen GA. Biological Basis of Hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2368-2376.
23. Kaysen GA, Yeun I, Depner T. Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:218-224.
24. Ikizler TA, Wingard RL, Hakim RM. Interventions to treat malnutrition in dialysis patients: The role of the dose of dialysis, intradialytic parenteral nutrition, and growth hormone. *Am J Kidney Dis* 1999;26:256-265.
25. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación en investigación clínica. *Rev Mex Ped* 2003;70:257-263.

## Reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes onco-hematológicos

Beatriz Alvarez-García,\* Carlos Gerardo Esquivel-Molina,\* Enrique Barbachano-Rodríguez,\*\* Oscar Belmontes-Uribe,\*\*\* Jesús Alfonzo Martínez-Mendoza,\*\*\*\* Jesús Alfonzo Galindo-Olmeda<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la prevalencia de coccidioidina (+) en la población general es de 40 a 60 %; en zonas endémicas del Noreste de México es de 0.04.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con un punto de corte de >de 5 mm.

**Material y método:** estudio prospectivo, analítico y transversal efectuado en 95 pacientes con cáncer en diferentes estadios a quienes se aplicó 0.1 mL de coccidioidina intradérmica en dilución 1:100; todos los pacientes estaban en tratamientos de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. La lectura se hizo en las 48-72 horas siguientes.

**Resultados:** la edad promedio de los 95 sujetos fue de  $47 \pm 16.20$  años, mínima de 18, máxima de 78, límite 60. El 54.7% (52) eran del género masculino, 45.3% (43) del femenino. La prevalencia observada fue de 20% con intervalos de confianza de 95% (17.68 - 22.31), error estándar de .6015 y  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$

**Conclusiones:** la coccidioidina positiva en pacientes con cáncer en tratamiento sólo indica infección por *C immitis* previa y actividad de la inmunidad celular.

**Palabras clave:** cáncer, reactividad cutánea, coccidioidina.

### ABSTRACT

**Background:** The coccidioidin (+) prevalence in the general population is of 40 a 60 %, in endemic areas in the northeast region of Mexico was 0.04.

**Objective:** Determinate the prevalence of Skin reactivity to the coccidioidina in patient of oncology in treatment chemotherapy with a point of court of >de 5 mm.

**Material and Method:** cross-sectional study conducted in 95 cancer patients at different stages you apply coccidioidina intracutaneous 0.1 mL in dilution 1:100, to 95 subject cancer chemotherapy treatments, radiotherapy and immunotherapy. And their reading was of the 48-72 following hours.

**Results:** The age average 95 fellows was of 47 years  $\pm 16.20$ , minimum of 18, maxim of 78, range 60. Of them 54.7% (52) they were; masculine, 45.3% (43) to the feminine. The observed prevalence was of 20% with intervals of confidence IC 95% (17.68 - 22.31), standard error of .6015 and  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$

**Conclusions:** The positive coccidioidina in patient with cancer in alone treatment indicates infection for *c. previous immitis* and activity of the cellular immunity.

**Key words:** cancer, skin reactivity, coccidioidin.

\* Médico internista. Adscrito al servicio de Medicina Interna.

\*\* Médico internista-infectólogo.

\*\*\* Médico residente de cuarto años de Medicina Interna.

\*\*\*\* Epidemiólogo.

Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Torreón, Coah.

<sup>1</sup> Médico internista. Hospital General de zona número 16, IMSS. Torreón, Coah.

Quintas Lerdo. Cerrada San Nicolás 20 bis. Ciudad Lerdo 35158, Dgo. Correo electrónico: cgesqui@hotmail.com y cgem44@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Álvarez-García B, Esquivel-Molina CG, Barbachano-Rodríguez E, Belmontes-Uribe O, y col. Reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes onco-hematológicos. Med Int Mex 2010;26(2):95-99.

Los hongos son gérmenes eucarióticos que están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y se encuentran dentro y fuera del hábitat de los humanos. Se estima que afectan al 25% de la masa biológica de la Tierra. Existe un millón de especies de hongos en los humanos y los animales.<sup>1,2</sup> Las infecciones micóticas graves de los humanos se clasifican de acuerdo con la interacción de la virulencia del germen con la constitución inmunológica del huésped: 1) enfermedad micótica verdadera que depende del inóculo del mismo en el huésped y 2) las infecciones oportunistas en el huésped, con gérmenes micóticos que forman parte de la biota normal de los individuos. Las micosis sistémicas se adquieren, principalmente, por inhalación (95%) y se diseminan por vía linfohematógena a uno o más órganos: histoplasmosis, blastomicosis y coccidiomicosis.<sup>3,4</sup> La presentación clínica es por cuatro diferentes mecanismos: 1) hipersensibilidad inmunológica, 2) infección, 3) reacciones tóxicas y 4) reacciones irritantes. De éstas, la más frecuente es la primera, que se manifiesta como: rinitis, asma, alergias broncopulmonares y sinusitis alérgica y la segunda (infección) se manifiesta como: infecciones micóticas profundas graves, que a menudo significan una forma de inmunodeficiencia.<sup>2,3,4</sup>

Los hongos oportunistas tienen una distribución geográfica cosmopolita y se considera la gravedad y el pronóstico de la infección por estos gérmenes micóticos dependientes de la enfermedad subyacente (VIH+, SIDA, inmunosupresión postquimioterapia por cáncer, enfermedades autoinmunitarias con quimioterápicos inductores de la reemisión, postransplantados). En Estados Unidos la coccidiomicosis es de 100,000 casos. La enfermedad la producen: *Coccidioides immitis*, germen dimorfo, saprofito, de lugares áridos. En 50% de los casos se adquiere mediante el polvo inhalado con artroconideas. Es frecuente en el suroeste de Estados Unidos, principalmente en: California, Arizona y Texas, con prevalencias de 5.7 a 15% con coccidioidina positiva<sup>6</sup> y la parte norte de México, con prevalencias en la población general de hasta 40.2%.<sup>7,8,9</sup> Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad se basa en la serología (inmunodifusión semicuantitativa), con medición de anticuerpos precipitados del tipo IgM, los cuales aparecen tempranamente e indican infección aguda con títulos de 1:16 a 1:32 y están asociados con enfermedad diseminada y son independientes como factores de actividad ante una prueba cutánea de coccidioidina negativa

o positiva.<sup>5,10,11</sup> Esto sólo sugiere una infección previa y el estado activo de linfocitos T activos o no (inmunidad celular).<sup>5</sup> La prueba de la coccidioidina suele ser positiva en 40 a 60% en población general y con enfermedad pulmonar o diseminada hasta en 90% en zonas endémicas.<sup>7,11-14</sup> En pacientes con cáncer hasta 10%. Por esto último se diseñó este estudio para determinar la prevalencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con un punto de corte mayor de 5 mm.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, analítico y transversal efectuado con el propósito de determinar la prevalencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con un punto de corte mayor de 5 mm. Se efectuó en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Torreón, Coah. El muestreo fue de tipo no probabilístico, consecutivo, con cálculo de tamaño de muestra con fórmula para una proporción propuesta por Velasco y colaboradores<sup>15</sup> y se consideró el tamaño de muestra para análisis

$$n = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2} = \frac{(1.96)^2(.40)(1-.40)}{.10^2} = 92.19$$

multivariado por regresión logística según consideraciones de Dawson-Saunders-Trapp, 1997.<sup>18</sup> Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, de género indistinto, que estuvieron de acuerdo en participar, derechohabientes del IMSS y pertenecientes a los servicios de Oncología y Hematología, con diagnóstico histológico por biopsia o aspirado de médula ósea con resultado positivo para cáncer, leucemia o linfoma de cualquier tipo, con la administración concomitante de quimioterapia, no importando el número de ciclo, ni el tiempo de iniciado el diagnóstico, y que fueran pacientes que vivieran en zona endémica para coccidioidomicosis de la Comarca Lagunera de Coahuila y Durango. Los criterios de exclusión: duda en el diagnóstico histopatológico principal del paciente, sujetos sin tratamiento inicial, rechazo tajante a la aplicación de coccidioidina. Los criterios de eliminación: que hubieran pasado más de 72 horas sin haber leído la prueba de reacción cutánea a la coccidioidina. Con la aprobación del comité local del estudio, se realizó una prueba de confiabilidad para la validez de las mediciones de la prueba de

la coccidioidina con 30 sujetos y dos observadores, con un coeficiente de correlación intraclassa CCI = 0.9979 IC 95% (0.9958-0.9990);  $p < .001$ . A los sujetos participantes se les aplicó coccidioidina intradérmica 0.1 mL en dilución 1:100 del Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud. La respuesta se leyó a las 48-72 horas. Se consideró positiva la existencia de una pápula de 5 mm o mayor.<sup>16,17</sup> Además, se recolectaron datos sociodemográficos de los pacientes a quienes se hizo la prueba de coccidioidina.

El análisis estadístico se realizó para variables numéricas continuas con estadística para medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables nominales se utilizaron frecuencias y proporciones con  $\chi^2$  para homogenización, intervalos de confianza al 95%, con alfa de .05 y beta de .80. Regresión logística para variables binarias, en el análisis de factores de riesgo para los sujetos coccidioidina positivos y características sociodemográficas de los pacientes con cáncer.<sup>15,18</sup> Se usó el paquete estadístico SPSS versión 10, Microsoft Office Xp.

## RESULTADOS

La edad promedio de los 95 sujetos estudiados fue de 47 años  $\pm 16.20$ , con una mínima de 18 y máxima de 78 con rango de 60. De ellos 54.7% (52) eran del género masculino, 45.3% (43) del femenino. En el Cuadro 1 se encuentran los datos sociodemográficos y algunos de laboratorio basales. En el Cuadro 1 está la localización anatomooncológica, sustentada con estudio histopatológico. La prevalencia observada fue de 20% con intervalos de confianza al 95% (17.68, 22.31), error estándar de .6015 y  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$ . La regresión logística se realizó con el modelo de Stepwise Backward conditional, con la entrada de la variable binaria coccidioidina y 15 variables independientes (edad, género, vivienda, ocupación, escolaridad, alcoholismo, tabaquismo, toxicomanías, alérgicos, leucocitos totales, linfocitos, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, fractura patológica y tiempo de diagnóstico) fue en 14 pasos para vivienda rural RM 1.125 EE .547, Wald 4.22 GL 1, valor de  $p = 0.040$  y para fractura patológica RM = 1.972, EE 1.073 Wald = 3.377 GL 1 valor de  $p = .066$ .

## DISCUSIÓN

La coccidioidomycosis puede ser una complicación temprana o tardía en pacientes con cáncer y la reactividad

**Cuadro 1.** Datos sociodemográficos base de 95 sujetos con cáncer, en quimioterapia

Variables	C (-)	C (+)	$\chi^2$	Valor de p	
Edad	< de 40 años	23	6	.003	.954
	> de 41 años	52	14		
Genero	Femenino	35	8	.283	.595
	Masculino	40	12		
Casa habitación	Rural	17	26	3.962	.047*
	Urbana	58	69		
Ocupación	Profesional	4	1	.004	.953
	No Profesional	71	19		
Alérgico	No	61	18	.847	.357
	Si	14	2		
Toxicomanías	No	74	19	1.030	.310
	Si	1	1		
Tabaquismo	No	41	8	1.360	.244
	Si	34	12		
Alcoholismo	No	32	7	.384	.536
	Si	43	13		
Diabetes mellitus tipo 2	No	70	16	3.273	.070
	Si	5	4		
Leucocitos	< 3000	3	2	1.140	.286
	>3001	72	18		
Linfocitos	< de 2000	61	14	1.220	.269
	> de 2001	14	6		
Ciclos de quimioterapia	< 7	53	14	.003	.954
	> 8	22	6		

C= Coccidioidina, \* Significado estadístico.

cutánea a la coccidioidina es limitada para el diagnóstico de la enfermedad y su interpretación sólo indica primo-infección y puede ser de valor en pacientes con cáncer y quimioterapia y la negativización después de una prueba positiva indica anergia (pobre respuesta de la inmunología celular, principalmente la linfopenia) y esto afecta en la morbilidad y mortalidad.<sup>13</sup> La reactividad cutánea a la coccidioidina en la Comarca Lagunera de Coahuila, específicamente en la ciudad de Torreón, Coahuila, en la población general se estableció con una prevalencia de hasta 40.28% por Padua y Gabriel y colaboradores en 1999.<sup>7</sup> En el actual estudio, de pacientes con cáncer y efectos de depresión de la respuesta inmunitaria celular secundaria a quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia combinada, la prevalencia de la intradermorreacción a coccidioidina fue de 20% con intervalos de confianza de 95% (17.68, 22.31), error estándar de .6015 y  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$ . En esta serie de sujetos, el 100% estaba recibiendo diferentes esquemas de quimioterapia y sólo 40% con radioterapia, y 20% con inmunoterapia. En el análisis multivariado a

**Cuadro 2.** Localización anatómico-oncológico.

	Frecuencia	%
Cáncer de testículo	6	6.3
Cáncer de pulmón	6	6.3
Linfoma No Hogdking	21	22.1
Linfoma Hogdking	2	2.1
Leucemias	4	4.2
Sarcoma de partes blandas	16	16.8
Cáncer de mama	4	4.2
Cáncer de cuello uterino	2	2.1
Neuroendocrino	8	8.4
Cáncer de cabeza y cuello	13	13.7
Cáncer gástrico	4	4.2
Cáncer de colon y recto	2	2.1
Cáncer urogenital	4	4.2
Cáncer peritoneal y páncreas	2	2.1
Cáncer de esófago	1	1.1
Total	95	100

través de la regresión logística la variable vivienda rural coccidioidina (+) la RM de 1.125 con  $p < .05$  y en el análisis bivariado en el Cuadro 1 con  $RM = 3.96$  con  $p < .05$ , esto es perfectamente compatible con el clima estepario-desértico y *Coccidioides immitis*, según Kipper, lo que permite que la forma saprofita o micelar del hongo contamine los suelos a partir de la descomposición cadaavérica de roedores parasitados con la forma levaduriforme. Esta acción es propiciada por las tolveneras, que infectan a la población humana mediante la inhalación de polvo por la vía aérea.<sup>8,9</sup> Hay otras enfermedades que cursan con mayor o menor grado de alteraciones de la inmunidad celular, como el VIH SIDA, en donde se abole la población celular y los pacientes presentan anergia cuando las concentraciones de CD4 bajan a  $200/\mu\text{L}$  y tienen una prevalencia de coccidioidina positiva en 25% con desarrollo de la enfermedad incluso de 10% por año.<sup>22</sup> En pacientes diabéticos la prevalencia de coccidioidina positiva es de 30.26% y en artritis reumatoide de 30.35%, con un efecto amplificado (booster) de 11.60%.<sup>21,23</sup> El sustrato de la inmunidad antitumoral de los individuos con cáncer son los linfocitos T(LTC CD8+), anticuerpos, linfocitos citolíticos, células asesinas (NK), macrófagos; sin embargo, las células tumorales en algunos tipos de cáncer pueden evitar las respuestas inmunitarias perdiendo la expresión de antígenos o de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I o produciendo citosinas

inmunodepresoras (factor de crecimiento transformador beta).<sup>21,23</sup> Esto hace pensar en dos cosas:

1. Que la reactividad cutánea a la coccidioidina sólo informa de una infección previa por *Coccidioides immitis*.
2. Que la inmunidad celular está íntegra. Una prueba de coccidioidina (+) junto con un cuadro clínico pulmonar de tos y expectoración y radiológicamente con manchas sugerentes de neumonía, es indicativa de tratamiento con anfotericina B y fluconazol. Al parecer estos son los únicos medicamentos que pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad de pacientes con cáncer, quimioterapia, fiebre y neutropenia.<sup>12</sup> Los tratamientos combinados de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia para la estimulación de la inmunidad celular, hacen reflexionar en el uso de la prueba cutánea de coccidioidina antes del tratamiento antitumoral.<sup>23</sup>

## REFERENCIAS

1. Institute of Medicine. Clearing the air: Asthma and indoor air exposures. Washington: National Academy Press, 2000;p:158-175.
2. Center for Disease Control and Prevention. State of the science on molds and human health, July 18, 2002, available at: <http://www.cdc.gov/nceh/airpollution/images/moldcast.pdf>
3. Dismukes WE. Introduction to the mycosis. In: Goldman L, Bennett JC, editors. Cecil Textbook of Medicine. 21<sup>st</sup> rev ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000;p:1858-1860.
4. González Cejudo MN. Infecciones micóticas graves. Capítulo 7. En: Arredondo JL, Figueroa-Damián. Temas actuales en Infectología. 1a ed. México: Intersistemas, 2000;pp:83-93.
5. Milne C, Sande MA. Coccidioides. Chapter 72. In: Wilson WR, Sande MA. Diagnosis & treatment Infectious Disease. New York: Lange Medical Book/McGraw-Hill, 2001;p:731-734.
6. Woodruff III WW, Buckley III E, Gallis HA, Cohn JR, Wheat RW. Reactivity to spherule-derived Coccidioidin in the south eastern United States. Infection and Immunity 1984;43(3): 860-869.
7. Padua y Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Lazo-Saenz JG, Cicero R. Prevalence of Skin Reactivity Coccidioidin and Associated Risk Factors in Subjects Living in Northern City of Mexico. Archives of Medical Research 1999;30:388-392.
8. González-Ochoa A. La importancia médica de la coccidioidomycosis en la frontera entre México y Estados Unidos de América. Salud Pública Mex 1968;10:319-326.
9. Verduzco E, Portales A, Mondjardin S, y col. Características clínicas y epidemiológicas de la coccidioidomycosis en la Comarca Lagunera. Salud Pública 1965;7:397-403.

10. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1990;3:247-68.
11. Vargas de Camino N, Vargas Montiel H, Molero M. Inmunodiagnóstico de las micosis sistémicas. *Dermatología Venezolana* 1995;33(2):65-82.
12. Gotzche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *The Cochrane library*, volume (4) 2006 <http://gateway.ut.ovid.com/gwl/ovidweb.cgi> ingreso 15/01/2007; p:1-42.
13. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J* 1995;332(16):1077-1081.
14. Barbee RA, Hicks MJ. Clinical usefulness of lymphocyte transformation in patients with coccidioidomycosis. *Chest* 1988;93(5):1003-1007.
15. Velasco-Rodríguez VM, et al. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. *Libro.net* 2003.
16. Dodge RR, Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B. Estimates of *C. immitis* by skin test reactivity in endemic community. *Am J Publ Health* 1985; 75; 863-5.
17. Sarosi GA, Catanzaro A, Daniel TM, Davies SF. Clinical usefulness of skin testing in histoplasmosis, coccidioidomycosis and blastomycosis. *Am Rev Resp Dis* 1988:1081-2.
18. Dawson-Saunders, Trapp RG. *Bioestadística médica*. 2ª ed. México: Manual Moderno, 1997;pp: 259.
19. Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Padua y Gabriel A, Lazo-Sáenz JG, Cicero-Sabido R. Utilidad de la prueba cutánea a la coccidioidina en personas con diabetes mellitus tipo 2 en una zona endémica. *Rev Invest Clin* 2001; 53(3):223-227.
20. Esquivel-Molina CG, Velasco-Rodríguez VM, Guzmán-Solano S, Luna-Burciaga JD, Borbón-Rosas R, Jacobo-Ávila A. Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide. *Med Int Mex* 2006;22:3-9.
21. Abbas AK. Inmunidad frente a los tumores. Capítulo. 17. En: Abbas AK, Lichtman AH. *Inmunología Celular y Molecular*. 5a ed. Barcelona: Elsevier, 2004;p:391-410.
22. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, Nelly PC, Thomas AR, Spitz B, Sarosi GA. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at the single institution. *Clin Infec Disease* 1996; 23: 563-568.
23. Neil M. Resnik, MD. *Cancer*. Capítulo 4. En; Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Diagnostico Clínico y Tratamiento*. 36ª ed. México: Manual Moderno, 2001;p:71-108.

## Prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con el tipo de tratamiento, complicaciones de la diabetes y comorbilidades

María Guadalupe Fabián San Miguel,\* María Cecilia García Sancho F,\*\* Carlos Cobo Abreu\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** en México, la diabetes mellitus tipo 2 es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres desde el año 2000. Es también la principal causa de retiro prematuro, ceguera e insuficiencia renal. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en adultos fue de 7.0%, mayor en mujeres (7.3%) que en hombres (6.5%). El apego al tratamiento médico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede verse afectado por la coexistencia de síntomas de ansiedad o depresión. El autocuidado es el factor más importante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Los factores psicológicos juegan un papel decisivo en el automanejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 demanda esfuerzos al paciente y a sus familiares en términos de motivación y adaptación. Los problemas de adaptación pueden ocurrir en respuesta al diagnóstico, pero también cuando el paciente se enfrenta con episodios de hipoglucemia repetidos, o cuando se inicia el tratamiento con insulina o cuando se desarrollan las complicaciones de la enfermedad. Existen elevadas tasas de prevalencia de comorbilidades psicológicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El apego al tratamiento puede verse afectado por los síntomas de ansiedad y depresión.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y su asociación con el tipo de tratamiento, complicaciones y comorbilidades.

**Método:** estudio epidemiológico de corte transversal. Se efectuó en 741 pacientes adultos de uno y otro sexo ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (por diagnóstico médico o tratamiento farmacológico para la diabetes) que participaron en la Caminata Anual del Paciente Diabético que se organiza en un centro hospitalario de tercer nivel de la Ciudad de México. Se aplicó un cuestionario estructurado acerca de sus características demográficas, clínicas, epidemiológicas y síntomas de ansiedad y depresión. El personal de salud que participó en la caminata fue capacitado para aplicar el cuestionario estructurado. Antes del inicio de la caminata los pacientes fueron evaluados por un nutricionista, un cardiólogo y un médico internista para determinar su condición física y metabólica y la distancia que podrían recorrer. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado y el estudio fue aprobado por los comités institucionales. Se realizó análisis de regresión logística no condicional para evaluar la asociación entre síntomas de ansiedad y depresión con el tipo de tratamiento para la diabetes, complicaciones y comorbilidades.

**Resultados:** la prevalencia de síntomas de ansiedad fue de 8.0%; de síntomas de depresión 24.7% y de ansiedad y depresión combinados de 5.4%. De los 183 pacientes con síntomas depresivos, 89.6% eran mujeres. En nuestro estudio, los síntomas indicativos de depresión fueron reportados más frecuentemente por mujeres que por hombres [33.7% *versus* 12.2%,  $p < 0.0001$ , para mujeres y hombres, respectivamente]. Después de ajustar por confusores potenciales, los resultados del análisis de regresión logística mostraron que los síntomas de ansiedad se asociaron significativa y positivamente con el tratamiento con acupuntura de la diabetes [RM =13.8 (IC95% 2.0-93.7),  $p = 0.007$ ] y a tener dolor neuropático crónico [RM =4.0 (IC95% 1.9-8.4),  $p < 0.0001$ ], y los síntomas de depresión se asociaron significativa y positivamente con el sexo femenino [RM =4.1 (IC95% 2.1-7.9),  $p < 0.0001$ ]; al tratamiento naturista de la diabetes [RM =4.3 (IC95% 1.9-9.6),  $p < 0.0001$ ]; a enfermedad ocular crónica [RM =2.0 (IC95% 1.3-3.2),  $p = 0.002$ ] y a dolor neuropático crónico [RM =2.1 (IC95% 1.4-3.3),  $p = 0.001$ ]. La ansiedad y depresión combinadas se asociaron significativa y positivamente con el tratamiento naturista de la diabetes [RM =8.9 (IC95% 2.3-34.7),  $p = 0.002$ ]; con el antecedente de enfermedad cardiovascular, hipertensión y dislipidemia [RM =5.0 (IC95% 1.8-13.7),  $p = 0.002$ ]; a padecer enfermedad renal crónica [RM =3.3 (IC95% 1.3-8.7),  $p = 0.01$ ] y a dolor neuropático crónico [RM =5.2 (IC95% 1.9-14.0),  $p = 0.001$ ].

**Conclusión:** los síntomas de ansiedad y depresión son más frecuentes en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2, con complicaciones y comorbilidades asociadas. Los pacientes con síntomas de ansiedad o depresión utilizan con mayor frecuencia métodos no farmacológicos para tratar la enfermedad.

**Palabras clave:** ansiedad, depresión, diabetes tipo 2, apego.

### ABSTRACT

**Background:** Since the year 2000, type 2 diabetes mellitus (DM2) has been the most common cause of death among women, and the second most common cause of death for men in Mexico. In addition, it is also the principal causative factor behind such problems as premature retirement, blindness and renal failure. In Mexico's National Health and Nutrition Survey (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición)

conducted in the year 2006, the prevalence of diabetes in adults confirmed by prior medical diagnosis at the national level was 7.0%, with the rate for women being slightly higher (7.3%) than the rate for men (6.5%). Daily self-care is the cornerstone of DM2 management. Psychosocial factors play an important role in the self-management of patients with DM2. DM2 demands a lot of the patient and his or her relatives in terms of motivation and adaptation. Adaptation problems may occur in response to the diagnosis, but also when the patient is confronted with repeated hypoglycaemic episodes, or when switching to insulin treatment and when complications develop. Psychological comorbidities are prevalent among people with DM2. Adherence to treatment for DM2 can be affected by the presence of symptoms such as anxiety or depression.

**Objective:** To determine the prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with type-2 diabetes mellitus (DM2) and their association with treatment type, complications of diabetes and comorbidities.

**Methods:** A cross-sectional, epidemiological study in which seven hundred and forty-one adult patients ( $\geq 18$  years, both sexes) with DM2 (indicated by a physician's diagnosis or the use of diabetes medication), selected from among the participants in an annual sporting event called the "Walk for the Diabetic Patient," which is organized at a third-level hospital center in Mexico City, were first asked to fill out a structured questionnaire designed to gather information on their demographic, clinical and epidemiological characteristics, as well as on the presence of symptoms of anxiety and depression. The health personnel involved in organizing the "Walk" had earlier received training in the application of the structured questionnaire that participants in this event are asked to fill out each year. Before the "Walk" began, patients were evaluated by a nutritionist, a cardiologist and a specialist in internal medicine, in order to establish their general physical and metabolic condition, and determine the recommended distance that they could walk during the event. The questionnaire is also structured to provide basic sociodemographic data such as participants' age and sex, as well as information on such topics as the methods they utilize in treating DM2 (oral medications, current use of insulin, diet, exercise, acupuncture, "naturistic" therapies, homeopathy), behavioral characteristics (current alcohol and tobacco consumption), complications resulting from DM2 (chronic renal disease, chronic ocular disease, chronic neuropathic pain), other comorbidities [dyslipidemias (elevated cholesterol or triglycerides), hypertension, history of cardiovascular disease], and chronic respiratory illnesses [bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. Another important area covered by the questionnaire is the current manifestation of symptoms of anxiety or depression, or the co-occurrence of symptoms of both of these conditions. Psychological status of participants was evaluated on the basis of two questions: a) "Are you experiencing problems with your psychological state?"; and, if the response to this question is affirmative, then b) "Is the problem anxiety, depression, or both?" For the present study, only information on symptoms of anxiety and depression was gathered because of the difficulty involved in applying any kind of standardized scale in an attempt to more accurately diagnose cases of depression or anxiety in the patients who come to participate in this sporting event due to time restrictions. Those patients that reported symptoms of anxiety, depression, or both, were referred to appropriate health service facilities where they could be diagnosed and receive treatment. The present study was approved by all relevant institutional committees, and the informed consent of all participants was obtained. Statistical analysis. A bivariate analysis was conducted to evaluate the clinical, epidemiological and treatment characteristics associated with the symptoms of anxiety, depression, and anxiety and depression together. The categorical variables were analyzed on the basis of  $\chi^2$  tests; while the continuous variables were summarized in the form of means and standard deviations, and then compared using the Student T test. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated using non-conditional regression logistics. The reference group for all calculations was made up of those patients ( $n=459$ ) who reported no symptoms of anxiety or depression. The variables to be introduced into the models were selected in accordance with a p value of  $<0.20$ , or their biological relevance. The analysis was performed using the STATA statistical package version 9.0.

**Results:** Of the 909 patients with DM2 registered in the annual "Walk for the Diabetic Patient" in the year 2007, 741 agreed to participate in the study (response rate 81.5%). The mean age for these 741 patients was 57.5 ( $\pm 13.3$ ) years; and 76.0% (563/741) of them were women. The data on the prevalence of symptoms were as follows: a) anxiety, 8.0%; b) depression, 24.7%; and, c) anxiety with depression, 5.4%. Among 183 DM2 patients with depressive symptoms, 89.6% were women. In this study, depressive symptoms were more common among women than men [33.7% versus 12.2%,  $p < 0.0001$ , for female and male, respectively]. After adjusting for potential confounding factors, logistic regression analysis revealed that symptoms of anxiety were significantly and positively associated with acupuncture treatment for diabetes [OR = 13.8 (95%CI 2.0-93.7),  $p = 0.007$ ], and chronic neuropathic pain [OR = 4.0 (95%CI 1.9-8.4),  $p < 0.0001$ ]; that symptoms of depression were significantly and positively associated with female sex [OR = 4.1 (95%CI 2.1-7.9),  $p < 0.0001$ ], "naturistic" therapies for diabetes [OR = 4.3 (95%CI 1.9-9.6),  $p < 0.0001$ ], chronic ocular disease [OR = 2.0 (95%CI 1.3-3.2),  $p = 0.002$ ], and chronic neuropathic pain [OR = 2.1 (95%CI 1.4-3.3),  $p = 0.001$ ]; and that the presence of symptoms of anxiety and depression together was associated, also significantly and positively, with "naturistic" therapies for diabetes [OR = 8.9 (95%CI 2.3-34.7),  $p = 0.002$ ], a history of cardiovascular disease, hypertension and dyslipidemia [OR = 5.0 (95%CI 1.8-13.7),  $p = 0.002$ ], chronic renal disease [OR = 3.3 (95%CI 1.3-8.7),  $p = 0.01$ ], and chronic neuropathic pain [OR = 5.2 (95%CI 1.9-14.0),  $p = 0.001$ ].

**Conclusion:** Our findings show that symptoms of anxiety and depression are more common among those Mexican patients with type 2 diabetes mellitus who suffer complications and comorbidities associated with this disease. These results also show that patients who manifest symptoms of anxiety and depression tend to turn to non-pharmacological therapies more frequently as means of treating this illness.

**Key words:** anxiety, depression, type 2 diabetes, adherence.

A partir del año 2000, en México la diabetes mellitus tipo 2 es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres. Es la principal causa de retiro prematuro, ceguera e insuficiencia renal.<sup>1</sup> En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en México en el año 2006, la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos fue de 7.0%; mayor en mujeres (7.3%) que en hombres (6.5%).<sup>2</sup>

Existe una extensa evidencia clínica y epidemiológica de que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con síntomas de ansiedad o depresión<sup>3,4</sup> y depresión mayor,<sup>5,6,7,8</sup> en poblaciones urbanas y rurales.<sup>9,10</sup> En un estudio realizado en el 2005, en población mexicana, el riesgo de depresión fue tres veces mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con la población sin esta enfermedad. Ese incremento en el riesgo fue mayor conforme mayor fue el tiempo de evolución de la diabetes y cuanto mayor fue el índice de masa corporal.<sup>11</sup> Los síntomas de ansiedad o depresión en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son importantes debido a sus efectos negativos en el control glucémico,<sup>12</sup> el apego al tratamiento<sup>13</sup> y en la calidad de vida.<sup>14</sup>

El objetivo de este estudio fue: evaluar la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con el tipo de tratamiento utilizado para el control de la diabetes, complicaciones de ésta y comorbilidades.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio epidemiológico de corte-transversal efectuado en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (por

diagnóstico médico o por tratamiento farmacológico para la diabetes) y que aceptaron participar en la 15ª Caminata Anual del Paciente Diabético organizada por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas en noviembre de 2007. El personal de salud que participó en la caminata fue capacitado para aplicar el cuestionario estructurado que se utiliza cada año en la caminata. Antes de iniciar la caminata los pacientes fueron evaluados por un nutricionista, un cardiólogo y un médico internista para determinar su condición física y metabólica y para establecer la distancia que podrían recorrer en la caminata. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado y el estudio fue aprobado por los comités de ética institucionales. El cuestionario estructurado recabó datos sociodemográficos (edad, sexo), métodos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (fármacos orales, uso actual de insulina, dieta, ejercicio, acupuntura, tratamiento naturista, homeopatía, ejercicio, dieta); conductuales (consumo actual de alcohol y tabaco); complicaciones de la diabetes (enfermedad renal crónica, enfermedad ocular crónica, dolor neuropático crónico); otras comorbilidades [dislipidemias (colesterol o triglicéridos altos), hipertensión, antecedente de enfermedad cardiovascular] y enfermedades respiratorias crónicas [bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica]. También se investigaron los síntomas actuales de ansiedad, depresión o de ambos, síntomas de ansiedad y depresión combinados. El estado de ánimo se evaluó con dos preguntas: a) ¿tiene problemas con su estado de ánimo? Si la respuesta era sí, se preguntaba si el problema era de ansiedad, de depresión o de ambas. En este estudio sólo se recabó información acerca de los síntomas de ansiedad o depresión debido a la dificultad para aplicar escalas estandarizadas para el diagnóstico de depresión o ansiedad en los pacientes que acuden a la caminata, debido a la escasez de tiempo. Los pacientes que reportaron síntomas de ansiedad o depresión o de ambos, fueron referidos a los servicios de salud adecuados para su diagnóstico y tratamiento.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis bivariado para evaluar las características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento asociadas con síntomas de ansiedad, depresión y de ansiedad y depresión juntas. Las variables categóricas se analizaron mediante pruebas de la  $\chi^2$ . Las variables continuas se resumieron en medias y desviación estándar y se com-

\* Clínica de Síndrome Metabólico y Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México, DF.

\*\* Departamento de Investigación en Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México, DF.

\*\*\* Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

Recibido: 8 septiembre, 2009. Aceptado: enero, 2010.  
Correspondencia: Dra. Ma. Guadalupe Fabián San Miguel. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México 14080, DF. Correo electrónico: lupitafabian@gmail.com

raron mediante prueba de T de Student. Se calcularon las razones de momios e intervalos de confianza de 95% por regresión logística no condicional. El grupo de referencia en todos los cálculos fueron los pacientes sin síntomas de ansiedad o depresión (n=459). Las variables a introducir en los modelos se seleccionaron de acuerdo con el valor de  $p < 0.20$ , o a su relevancia biológica. El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA versión 9.0.

## RESULTADOS

De los 909 pacientes con diabetes tipo 2 registrados en la Caminata Anual del Paciente Diabético del año 2007, aceptaron participar 741 en el estudio (tasa de respuesta 81.5%), con una media de edad de 57.5 ( $\pm 13.3$ ) años; 76.0% (563/741) eran mujeres. La prevalencia de síntomas de ansiedad fue de 8.0% (59/741) y la de síntomas de depresión de 24.7% (183/741) y la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión de 5.4% (40/741). En 459 pacientes no se registró ningún síntoma de ansiedad o depresión. Las características de los pacientes asociadas con síntomas de ansiedad, depresión y ansiedad y depresión combinadas se muestran en el Cuadro 1.

En el análisis multivariado se identificaron como predictores independientes de síntomas de ansiedad: tratamiento con acupuntura para la diabetes tipo 2 [RM =13.8 (IC95% 2.0-93.7),  $p=0.007$ ] y tener dolor neuropático [RM =4.0 (IC95% 1.9-8.4),  $p<0.0001$ ], después de ajustar por edad y sexo. Como predictores independientes de síntomas de depresión se identificaron: sexo femenino [RM =4.1 (IC95% 2.1-7.9),  $p<0.0001$ ]; tratamiento naturista para diabetes tipo 2 [RM =4.3 (IC95% 1.9-9.6),  $p<0.0001$ ]; enfermedad ocular crónica [RM =2.0 (IC95% 1.3-3.2);  $p=0.002$ ] y dolor neuropático crónico [RM =2.1 (IC95% 1.4-3.3),  $p=0.001$ ], después de ajustar por edad. Las variables asociadas con síntomas de ansiedad y depresión combinadas fueron: tratamiento naturista para la diabetes mellitus tipo 2 [RM =8.9 (IC95% 2.3-34.7),  $p=0.002$ ]; antecedente de enfermedad cardiovascular, hipertensión y dislipidemia [RM =5.0 (IC95% 1.8-13.7),  $p=0.002$ ]; enfermedad renal crónica [RM =3.3 (IC95% 1.3-8.7),  $p=0.01$ ] y dolor neuropático [RM=5.2 (IC95% 1.9-14.0),  $p=0.001$ ], después de ajustar por edad y sexo. En los tres modelos, la menor edad de los pacientes estuvo significativamente asociada con síntomas de ansiedad, depresión y ansiedad y depresión combinadas (Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio son las prevalencias de síntomas de ansiedad, depresión y de ansiedad y depresión combinadas observadas entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron de 8%, 24.7% y 5.4%, respectivamente. El 38% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 manifestó alguna de las tres alteraciones, pero la más frecuente fueron los síntomas de depresión.

Este es el primer estudio clínico epidemiológico realizado en México que evalúa a una población sin seguridad social y con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acude a una actividad deportiva de promoción de la salud y no a una clínica u hospital de atención médica.

Nuestros resultados son comparables con los observados en un estudio realizado en Alemania en 420 pacientes con diabetes que acudieron a un centro de atención médica de segundo nivel (63.1% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2). La prevalencia de depresión clínica fue de 12.6% con 18.8% de pacientes que reportaron síntomas depresivos pero sin cumplir los criterios para una alteración afectiva clínica. La prevalencia de un trastorno de ansiedad clínico fue de 5.9%, con 19.3% adicional de pacientes que reportaron algunos síntomas de ansiedad. La tasa de comorbilidad de alteración clínica de ansiedad y depresión fue de 1.8%, mientras que 21.4% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 reportaron síntomas de ansiedad y depresión combinada.

La comparación de prevalencias en nuestro estudio con las encontradas en la serie de pacientes alemanes muestra mayor tasa de pacientes que cursan únicamente con síntomas de ansiedad (19.3% *versus* 8%); una tasa similar de los que cursan sólo con síntomas de depresión (21.4% *versus* 24.7%) y una tasa mayor de los que cursan con síntomas de ansiedad y depresión combinados (21.4% *versus* 5.4%), para el estudio de Hermanns en comparación con el nuestro, respectivamente.<sup>4</sup> Las diferencias en la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden explicarse por las diferencias en el diseño de los estudios, en el lugar del estudio, en la población estudiada y en los instrumentos utilizados para evaluar los síntomas.

La asociación de síntomas depresivos y diabetes mellitus tipo 2 está bien documentada. En un estudio realizado en 879 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a un servicio psiquiátrico especializado y en el

**Cuadro 1.** Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a síntomas de ansiedad, depresión o ambos. (n=741)

Variable	Pacientes con ansiedad (n=59)	Pacientes con depresión (n=183)	Pacientes con depresión y ansiedad (n=40)	Pacientes sin ansiedad y depresión (n=459)	P
Edad [media, (±DE)]	[n, (%)] 53.7 (±11.7)	[n, (%)] 57.3 (±11.7)	[n, (%)] 52.5 (±15.0)	[n, (%)] 58.6 (±13.8)	0.2
Sexo femenino	(43/59) 72.9	(164/183) 89.6	(34/40) 85.0	(322/459) 70.1	<0.0001
Uso actual de insulina	(8/57) 14.0	(21/172) 12.2	(2/39) 5.1	(48/435) 11.0	0.6
Fármacos orales	(46/53) 86.8	(130/175) 74.3	(34/39) 87.2	(294/431) 68.2	0.003
Dieta	(38/52) 73.0	(125/174) 71.8	(25/37) 67.6	(305/427) 71.4	0.9
Ejercicio	(39/50) 78.0	(146/172) 84.9	(29/39) 74.4	(378/433) 87.3	0.06
Homeopatía	(3/41) 7.3	(7/152) 4.6	(0/28) 0.0	(8/372) 2.2	0.1
Acupuntura	(2/40) 5.0	(5/151) 3.3	(0/28) 0.0	(4/367) 1.1	0.1
Tratamiento naturista	(7/43) 16.3	(19/153) 12.4	(5/28) 17.9	(16/370) 4.3	<0.0001
Fumar actualmente	(5/54) 9.3	(16/180) 8.9	(3/38) 7.9	(44/446) 9.9	0.9
Ingerir alcohol actualmente	(6/54) 11.1	(8/177) 4.5	(5/38) 13.2	(31/447) 6.9	0.2
Enfermedad renal crónica	(10/58) 17.2	(41/182) 22.5	(14/40) 35.0	(56/448) 12.5	<0.0001
Enfermedad ocular crónica	(33/58) 56.9	(120/182) 65.9	(25/40) 62.5	(190/444) 42.8	<0.0001
Dolor neuropático crónico	(36/58) 62.1	(106/181) 58.6	(25/39) 64.1	(169/442) 38.2	<0.0001
Enfermedad cardiovascular hipertensión y dislipidemia	(27/59) 45.8	(86/183) 47.0	(24/40) 60.0	(178/459) 38.8	0.02
Bronquitis más EPOC	(1/59) 1.7	(17/174) 9.8	(4/39) 10.3	(19/433) 4.4	0.8

que se utilizaron escalas validadas para el diagnóstico de depresión [Harvard Department of Psychiatry-National Depression Screening Day Scale, HANDS por sus siglas en inglés], 19% de los pacientes llenaron los criterios de depresión mayor, en tanto que 66.5% reportaron al menos algún síntoma depresivo. Los pacientes con niveles bajos de depresión mostraron mayor riesgo de no apego al tratamiento para la diabetes que los pacientes con un probable diagnóstico de depresión mayor. En este mismo estudio se observó, además, que entre los dos tercios de pacientes que no llenaron los criterios de depresión mayor (puntaje <9 en la escala HANDS), el aumento en el puntaje de la escala se asoció significativamente con incremento en la

pobreza de conductas de autocuidado de la diabetes.<sup>15</sup> En otro estudio los síntomas depresivos se definieron a partir de mayor puntaje o igual a 25 en la subescala de depresión del Symptom Check List (SCL-90, por sus siglas en inglés) o por el uso de antidepresivos referido por los pacientes. Se compararon cuatro grupos de pacientes mutuamente excluyentes: *a*) con glucosa plasmática en ayuno normal (GPA) (GPA <5.6 mmol/L), *b*) con GPA anormal (GPA > o =5.6 y <7.0 mmol/L), *c*) con diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada (GPA > o =7.0 mmol/L), y *d*) con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada. El grupo con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 mostró incremento en el riesgo de síntomas depresivos (RM =1.69; IC95% 1.06-2.72)

**Cuadro 2.** Factores de riesgo asociados con síntomas de ansiedad, depresión y ansiedad y depresión combinados en pacientes adultos con diabetes tipo 2. Resultados del análisis multivariado

	Variables asociadas con ansiedad (n=59/459)		Variables asociadas con depresión (n=183/459)		Variables asociadas con ansiedad y depresión (n=40/459)	
	RM (IC95%)	P	RM (IC95%)	P	RM (IC95%)	P
Edad en años	0.96 (0.94-.99)	0.01	0.97 (0.95-.99)	0.004	0.90 (.87-.94)	<0.0001
Sexo femenino	1.3 (0.6-2.8)	0.6	4.1 (2.1-7.9)	<0.0001	1.2 (.4-3.4)	0.7
Tratamiento de la diabetes tipo 2 por acupuntura	13.8 (2.0-93.7)	0.007				
Tratamiento de la diabetes tipo 2 naturista			4.3 (1.9-9.6)	<0.0001	8.9 (2.3-34.7)	0.002
Enfermedad cardiovascular e hipertensión					5.0 (1.8-13.7)	0.002
Enfermedad renal crónica					3.3 (1.3-8.7)	0.01
Enfermedad ocular crónica			2.0 (1.3-3.2)	0.002		
Dolor neuropático	4.0 (1.9-8.4)	<0.0001	2.1 (1.4-3.3)	0.001	5.2 (1.9-14.0)	0.001

después de ajustar por variables demográficas y de estilo de vida. El ajuste adicional por el número de enfermedades crónicas asociadas redujo el riesgo a una RM = 1.36 (IC95% 0.83-2.23). En el grupo de pacientes con glucosa plasmática en ayuno anormal y en el grupo con diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada no se observó mayor frecuencia de síntomas depresivos. Los autores concluyeron que los síntomas depresivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden ser una consecuencia de la carga de la diabetes y que el número de enfermedades crónicas asociadas explica, en parte, la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y síntomas depresivos.<sup>16</sup>

Los resultados de los estudios epidemiológicos realizados en México no son comparables con los de nuestro estudio porque en estos trabajos se evaluó la depresión clínica y no los síntomas depresivos. Estos estudios incluyeron a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a centros de tercer nivel de atención médica, que contaban con seguridad social y que fueron evaluados mediante la escala de Zung o el inventario de Beck para depresión. La prevalencia de depresión observada en estos estudios fue de 39%,<sup>17</sup> 46%,<sup>18</sup> 52% (sólo mujeres adultas)<sup>19</sup> y 77% (en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados),<sup>20</sup> tasas similares a las observadas en estudios internacionales.<sup>15</sup> Los factores de riesgo de

depresión identificados en estos estudios fueron el tiempo de evolución de la diabetes,<sup>18</sup> el sexo femenino,<sup>18</sup> el poco apego a dos o tres de las principales recomendaciones para el tratamiento de la diabetes<sup>21</sup> y el descontrol metabólico.<sup>22</sup> En esta misma población asegurada, el bajo nivel de síntomas depresivos se asoció con mayor apego a la dieta como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2.<sup>23</sup>

Al igual que en otros estudios,<sup>24</sup> en el nuestro los síntomas de depresión los reportaron con más frecuencia las mujeres que los hombres [33.7% versus 12.2%, p<0.0001, para mujeres y hombres, respectivamente (datos no mostrados)]. En un estudio realizado en una población similar a la nuestra, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudían a centros de educación para diabetes, las mujeres mostraron síntomas de depresión más altos que los hombres.<sup>25</sup> Entre las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento con insulina, los síntomas depresivos se mostraron altamente correlacionados con las concentraciones de HbA1c (p = 0.04) y con la duración de la diabetes (p= 0.004).<sup>26</sup>

En nuestro estudio, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con complicaciones de la diabetes tuvieron mayor riesgo de síntomas de ansiedad, de depresión y de ansiedad y depresión combinados que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones; específicamente el

dolor neuropático crónico se asoció significativamente con síntomas de ansiedad, depresión o ambos. (Cuadro 2) Estos resultados no son comparables con los de la bibliografía internacional ya que ésta se refiere a la asociación entre depresión mayor y las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>27,28</sup> La depresión mayor se ha mostrado significativamente asociada con varias complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2, como: retinopatía, neuropatía, nefropatía, complicaciones macrovasculares y disfunción sexual.<sup>27</sup> El uso de insulina también se ha asociado con depresión mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>29</sup>

En este estudio se encontró mayor frecuencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían otras comorbilidades, lo que ya ha sido reportado por otros grupos.<sup>30</sup> En un estudio clínico-epidemiológico de base poblacional se observó que las comorbilidades somáticas crónicas se asociaron con depresión clínica (Hospital Anxiety and Depression Scale) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pero no con diabetes tipo 1. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin comorbilidades hubo el mismo riesgo de depresión clínica que en la población no diabética sin condiciones somáticas crónicas; es decir, que la diabetes mellitus tipo 2 sin otras condiciones somáticas crónicas no aumenta el riesgo de depresión clínica.<sup>31</sup>

En nuestro estudio, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que utilizan tratamientos no farmacológicos para la diabetes (acupuntura, terapia naturista) tuvieron mayor frecuencia de síntomas de ansiedad, de depresión o de ambas y estos síntomas fueron más frecuentes entre las mujeres. El mayor riesgo de síntomas depresivos en estos pacientes puede deberse a la probable ineficacia de los tratamientos no farmacológicos (acupuntura y tratamiento naturista) o a la falta de información a los pacientes por parte de los médicos y del personal de salud acerca de la enfermedad.

Una posible explicación de la elevada prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es que estos síntomas son producto de la dificultad para controlar la enfermedad; además de que estos síntomas psicológicos frecuentemente no los identifica y trata el médico.<sup>32</sup> Se cree que un índice de masa corporal elevado y la falta de apego al tratamiento podrían aumentar los síntomas depresivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a través de dos vías: mediante los efectos del índice

de masa corporal alto y la falta de apego al tratamiento en la percepción de la auto-eficacia del paciente, y la segunda vía por el efecto que tiene el índice de masa corporal en los síntomas relacionados con la diabetes.<sup>33</sup> Los resultados de un estudio clínico mostraron que la preferencia por tratamientos tradicionales de la diabetes se correlaciona estrechamente con la etnicidad.<sup>34</sup> Se ha observado que los sentimientos de frustración, ansiedad y depresión se asocian con la carencia de conocimientos acerca del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y con la falta de discusión con sus médicos acerca de la enfermedad.

Una de las limitaciones de este estudio fue el diseño epidemiológico transversal que evalúa simultáneamente los factores de riesgo y el evento en estudio, por lo que no se puede determinar si los síntomas de ansiedad o depresión precedieron a la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, o son resultado de la dificultad en el tratamiento de la enfermedad. En este sentido hay evidencia que apoya que la depresión incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>35,36</sup> y existe también evidencia de que la carga de la diabetes ocasiona la enfermedad depresiva.<sup>37,38</sup> Otra limitación de este estudio es que la información sobre síntomas de ansiedad y depresión corresponde únicamente a lo percibido y lo reportado por los pacientes, careciéndose en este estudio de métodos más objetivos de evaluación de los síntomas, como las escalas de ansiedad y depresión validadas internacionalmente. En virtud del gran número de participantes en la caminata no fue posible la aplicación de instrumentos más extensos. Los resultados de este estudio no pueden generalizarse a toda la población con diabetes mellitus tipo 2 porque se trata de una población auto-seleccionada por su interés en practicar actividades físicas y en controlar su enfermedad. Es posible que los trastornos de ansiedad o depresión sean más frecuentes en la población con diabetes mellitus tipo 2 que no participa en la caminata.

Los hallazgos de este y otros estudios epidemiológicos sugieren que los síntomas de ansiedad y depresión son un obstáculo importante en el tratamiento de la diabetes y que constituyen la principal causa de no apego.<sup>39</sup> Se ha propuesto que la evaluación de la salud psicológica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede resultar en mejor atención médica de la enfermedad;<sup>40</sup> que la diabetes mellitus tipo 2 debe evaluarse no únicamente con parámetros clínicos y metabólicos, sino también de calidad de vida, de la cual el bienestar psicológico es un

componente esencial.<sup>15</sup> Se ha propuesto, por último, que las intervenciones enfocadas a disminuir los síntomas depresivos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 podrían resultar en una mejoría significativa en el autocuidado de la diabetes.<sup>16</sup> Estas intervenciones podrían ser manejadas individualmente o en grupo y con o sin medicamentos antidepressivos.

## REFERENCIAS

- Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, et al. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 2005;36:188-196.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- Zhang CX, Chen YM, Chen WQ. Association of psychosocial factors with anxiety and depressive symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:523-530.
- Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005;22:293-300.
- Lustman PJ, Griffith LS, Gavard JA, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:1631-1639.
- Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:317-329.
- Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165-1173.
- Lustman PJ, Penckofer SM, Clouse RE. Recent advances in understanding depression in adults with diabetes. *Currents Diabetes Reports* 2007;7:114-122.
- Asghar S, Hussain A, Ali SM, et al. Prevalence of depression and diabetes: a population-based study from rural Bangladesh. *Diabet Med* 2007;24:872-877.
- Zahid N, Asghar S, Claussen B, Hussain A. Depression and diabetes in a rural community in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:124-127.
- Colunga-Rodríguez C, García de Alba JE, Salazar-Estrada JG, Angel-González M. Type 2 diabetes and depression in Guadalajara, Mexico, 2005. *Rev Salud Pública (Bogota)* 2008;1:137-149.
- Pineda Olvera AE, Stewart SM, Galindo L, Stephens J. Diabetes, depression, and metabolic control in Latinas. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2007;13:225-231.
- Nau DP, Aikens JE, Pacholski AM. Effects of gender and depression on oral medication adherence in persons with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med* 2007;4:205-213.
- Hervás A, Zabaleta A, De Miguel GJ, et al. Health related quality of life in patients with diabetes mellitus type 2. *An Sist Sanit Navar* 2007;30:45-52.
- Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007;30:2222-2227.
- Knol MJ, Heerdink ER, Egberts AC, et al. Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes. *Psychosom Med* 2007;69:300-305.
- Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH. Risk factors associated with depression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2002;33:53-60.
- Garduño-Espinosa J, Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. Frequency of depression in patients with diabetes mellitus type 2. *Rev Invest Clin* 1998;50:287-291.
- Peralta-Pedrero ML, Mercado-Castelazo E, Cruz-Avelar A, y col. Prevalencia de depresión y factores de riesgo en mujeres atendidas en medicina familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44:409-414.
- Rodrigo Jiménez E, García Ramírez LA, López Nuñez JJ, y col. Depresión en el paciente diabético hospitalizado en un servicio de medicina interna. *Med interna Méx* 1999;15:11-5.
- Lerman I, Lozano L, Villa AR, et al. Psychosocial factors associated with poor diabetes self-care management in a specialized center in Mexico City. *Biomed Pharmacother* 2004;58:566-570.
- Escobedo Lugo C, Díaz García NA, Lozano Nuevo JJ, Rubio Guerra AF, Varela Gutiérrez G. Descontrol metabólico relacionado con depresión según el inventario de Beck en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico. *Med Int Mex* 2007;23:385-390.
- García de Alba JE, Dallo FJ, Salcedo Rocha AL, et al. The relative effect of self-management practices on glycaemic control in type 2 diabetic patients in Mexico. *Chronic Illn* 2006;2:77-85.
- Khunti K, Skinner TC, Heller S, Carey ME, Dallosso HM, Davies MJ; DESMOND Collaborative. Biomedical, lifestyle and psychosocial characteristics of people newly diagnosed with Type 2 diabetes: baseline data from the DESMOND randomized controlled trial. *Diabet Med* 2008;25:1454-61.
- Gucciardi E, Wang SC, DeMelo M, Amaral L, Stewart DE. Characteristics of men and women with diabetes: observations during patients' initial visit to a diabetes education centre. *Can Fam Physician* 2008;54:219-27.
- Sotiropoulos A, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Kokolaki A, Gikas A, Pappas S. Prevalence of depressive symptoms among non insulin treated Greek type 2 diabetic subjects. *BMC Res Notes* 2008;1:101.
- de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619-30.
- Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Oka Y. Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:65-72.
- Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* 2008;31:105-7.
- Thomas J, Jones G, Scarinci I, Brantley P. A descriptive and comparative study of the prevalence of depressive and anxiety disorders in low-income adults with type 2 diabetes and other chronic illnesses. *Diabetes Care* 2003;26:2311-7.

31. Engum A, Mykletun A, Midthjell K, Holen A, Dahl AA. Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1904-1909.
32. Cherrington A, Ayala GX, Sleath B, Corbie-Smith G. Examining knowledge, attitudes, and beliefs about depression among Latino adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2006;32:603-613.
33. Sacco WP, Wells KJ, Friedman A, Matthew R, Perez S, Vaughan CA. Adherence, body mass index, and depression in adults with type 2 diabetes: the mediational role of diabetes symptoms and self-efficacy. *Health Psychol* 2007;26:693-700.
34. Loke SC, Jong M. Metabolic control in type 2 diabetes correlates weakly with patient adherence to oral hypoglycaemic treatment. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:15-16.
35. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 2007;62:31-38.
36. Cosgrove MP, Sargeant LA, Griffin SJ. Does depression increase the risk of developing type 2 diabetes? *Occup Med (Lond)* 2008;58:7-14.
37. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Roux AV, Lee HB, Lyketsos C. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299:2751-2759.
38. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19:113-122.
39. Kulzer B. Depression—an important obstruction to the treatment of diabetes. *MMW Fortschr Med* 2005;147:37-40.
40. Penckofer S, Ferrans CE, Velsor-Friedrich B, Savoy S. The psychological impact of living with diabetes: women's day-to-day experiences. *Diabetes Educ* 2007;33:680-690.

## Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre

José Gutiérrez-Salinas,\* Rosalba Carmona-García,\*\* Liliana García-Ortiz,\*\*\* María del Carmen Chima-Galán,\*\*\* Sigit Suástegui-Domínguez,\* Rosa Martha Espinosa-Elizondo,\*\*\*\* Alberto de Jesús Treviño-Mejía,\*\*\*\* Sergio García-Méndez,\*\*\*\* Martha Elena Rivera-Badillo<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la infección por citomegalovirus puede ser asintomática y permanecer latente en el organismo, por eso los estudios serológicos y de biología molecular, como la PCR, son importantes auxiliares de diagnóstico, sobre todo en personas donadoras de sangre.

**Objetivo:** detectar una infección asintomática en curso causada por citomegalovirus por medio de la determinación en plasma de las concentraciones de IgG e IgM anti-CMV y la carga viral para este microorganismo (PCR), en personas que acuden como donadores voluntarios a un banco de sangre.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado con muestras de donadores voluntarios de sangre aparentemente sanos según su historia clínica y el examen físico. En la determinación de IgG e IgM específicas para citomegalovirus se utilizó ELISA y para la determinación del ADN viral se recurrió a la PCR.

**Resultados:** se analizaron 215 muestras. El 37.31% (80) fueron casos femeninos, de los que 97.5% tuvo un porcentaje de positividad a IgG antiCMV, 25% para IgM antiCMV y 40% fue PCR-positivo. El 62.79% (135) fueron casos masculinos con porcentaje de positividad a IgG e IgM antiCMV y de PCR-positivo de 82.96%, 19.26% y 15.38%, respectivamente. Los valores de IgM y PCR-positivos fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** nuestros resultados muestran que un alto porcentaje de los donadores de sangre son positivos para IgG anti-CMV; sin embargo, una mínima parte de ellos tiene infección causada por citomegalovirus (tal como lo muestra la positividad a IgM). También existe un grupo de donadores con prueba de PCR positiva para citomegalovirus lo que representa un alto riesgo para personas que reciban ese paquete globular. Se requiere un estricto control de calidad en los bancos de sangre para evitar que este tipo de infecciones pueda desarrollarse en individuos receptores de sangre, sobre todo inmuno-comprometidos.

**Palabras clave:** banco de sangre, citomegalovirus, donador de sangre, inmunoglobulinas, PCR.

### ABSTRACT

**Background:** The infection by cytomegalovirus can appear in asymptomatic form and remain latent within the organism; reason why serologic and Molecular Biology studies as it is the PCR are important auxiliary diagnosis in this type of infections, mainly in the places where the people make a blood donation.

**Material and Methods:** Plasma samples were analyzed of voluntary donors, which apparently were healthy, according to their clinical history and the physical examination that was realized to them. In order to determine presence of specific IgG and IgM for CMV it was used the technique of ELISA as well as the PCR for the DNA viral determination.

**Results:** 215 samples were analyzed. 37,31% (80) were female cases of which, 97,5% were positive for IgG anti-CMV, 25% were it for IgM anti-CMV and 40% were PCR-positive. On the other hand, 62,79% (135) were males cases displaying a percentage of positivity to IgG and IgM antiCMV and PCR-positive of 82,96%, 19,26% and 15,38%, respectively.

**Conclusions:** Our results show that a great percentage of blood donors is positive for IgG anti-CMV, nevertheless a small part of them displays an infection caused by CMV (as it is demonstrated in the positive values for IgM). On the other hand, there is a group of donors who display a PCR positive test for CMV, which represents a high risk for people who receive that globular package; reason why a strict quality control in the blood donation bank is required, to avoid that this type of infections can be developed in the receptor subjects, that often are immunocompromised.

**Key words:** Blood bank, cytomegalovirus, blood donors, immunoglobulin, PCR.

Uno de los objetivos principales de la transfusión sanguínea es mantener la adecuada oxigenación de los tejidos en el receptor para aumentar su supervivencia ante un evento patológico determinado. Así, la transfusión sanguínea es un recurso terapéutico muy usado en personas que padecen algún tipo de anemia, cirugías mayores, en niños prematuros, etc.<sup>1,2</sup> Sin embargo, a pesar de sus ventajas y potencial terapéutico, la transfusión de componentes sanguíneos no está exenta de riesgos y peligros para el receptor. La transfusión de paquetes globulares se asocia con reacciones inmunológicas, infecciones severas, reacciones hemolíticas, manifestaciones de intoxicación o reacción adversa a los componentes químicos incluidos en las bolsas para preservación de eritrocitos; sobrecarga circulatoria, hipercalcemia, hipercalemia, sobrecarga de sodio, entre otras.<sup>1,2</sup> Un paquete globular puede contener elementos tóxicos o dañinos para el receptor que pueden provenir directamente del donador, como los virus que, por su naturaleza, pueden provocar infecciones asintomáticas en el sujeto donante. Por ello, el control bacteriológico y viral de los donantes es muy importante para evitar una infección transmitida a través de una transfusión sanguínea.

El citomegalovirus es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae* que infecta al ser humano y que, al igual que los otros miembros de esta familia de virus, una vez adquirida la infección, éste permanece en forma latente dentro del organismo, lo que puede dar

lugar a periodos de reactivación, sobre todo en sujetos inmunocomprometidos.<sup>3-5</sup> De acuerdo con las encuestas epidemiológicas, en Estados Unidos se ha estimado que 70% de la población adulta tiene anticuerpos tipo IgG contra citomegalovirus lo que significa un contacto previo con el virus. En países latinoamericanos se ha reportado de 65 a 90% de positividad de IgG para citomegalovirus en personas que superan los 16 años de edad.<sup>3-5</sup> La forma de transmisión del citomegalovirus es por contacto directo con secreciones contaminadas (por ejemplo, saliva, lágrimas, orina, sangre y semen) y está demostrado que puede ser un residente permanente en todos los tejidos.<sup>3-5</sup> Se piensa que esta distribución tan heterogénea del virus en el organismo contribuye de alguna forma a que en los periodos de reactivación de la infección, cuando existe alguna situación que comprometa al sistema inmunitario del individuo, pueda haber complicaciones: encefalitis, miocarditis, hepatitis o neumonía fulminante; sin embargo, en la población general una infección primaria o reactivación de la misma puede ser asintomática.<sup>3-6</sup> Puesto que una infección por citomegalovirus puede ser asintomática en personas inmunocompetentes, la posibilidad de infectar a otro sujeto mediante el intercambio de secreciones o la transfusión de componentes sanguíneos es muy alta.

Por lo argumentado, el objetivo de este trabajo es detectar una infección asintomática en curso causada por citomegalovirus por medio de la determinación en plasma de las concentraciones de IgG e IgM anti-CMV y la carga viral para este microorganismo (con una técnica de PCR), en personas que acuden como donadores voluntarios a un banco de sangre.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Procedimientos generales

Se analizaron muestras de plasma obtenidas de donantes voluntarios (n= 215) que acudieron al banco de sangre de nuestra institución en un periodo de un mes. Los sujetos fueron de uno y otro sexo, a los que se les realizó una exploración física e historia clínica completa de rutina para detectar cualquier enfermedad. Como parte de la rutina del banco de sangre, a cada sujeto se le tomó una muestra de sangre por venopunción usando tubos con anticoagulante (EDTA). Una parte de la muestra de sangre se usó para el análisis general de sangre y la otra para el aislamiento de plasma por medio de centrifugación a

\* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental.

\*\* Laboratorio de Histocompatibilidad del Laboratorio de Pruebas Especiales.

\*\*\* Laboratorio de Medicina Genómica.

\*\*\*\* Banco de Sangre.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

<sup>1</sup> Área de Estomatología de la Unidad de Medicina Familiar, Hospital General de Zona núm. 26, IMSS, México, DF.

Recibido: 12 de noviembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Calle San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, México 03100, DF. Correo electrónico: quauhtlicutli@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, García-Ortiz L y col. Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre. *Med Int Mex* 2010;26(2):109-115.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

1500 rpm en centrífuga clínica (Hermele Z-380; Hettich, Germany). El plasma se recuperó y congeló a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su uso posterior.

### Análisis general de sangre

Como pruebas de laboratorio rutinarias hechas por el banco de sangre, a cada donador se le determinó su perfil hematológico (concentración de hemoglobina, hematocrito, plaquetas y eritrocitos totales) así como la cantidad de linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Para el análisis se usó un aparato automático modelo Sysmex Xs-1000i (Biodist).

### Detección de IgG e IgM anti-citomegalovirus

La detección de IgG e IgM anti-citomegalovirus (anti-CMV) se realizó en todos los plasmas por un procedimiento de ELISA con un equipo comercial de reactivos (Biotest Diagnostic, Denville, NJ, USA) siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante. Se realizó la detección en un lector automático para placas de ELISA (EL-x808; Bio-Tec Instruments, USA) y se consideró positiva una muestra para IgG anti-CMV con un valor de lectura  $> 0.3$  UA y para IgM anti-CMV una lectura  $> 0.4$  UA, de acuerdo con los estándares incluidos en el material para el equipo.

### Detección de citomegalovirus por PCR

Todos los sueros de los donantes con IgM positiva para citomegalovirus se analizaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección cuantitativa de citomegalovirus mediante el equipo Cobas-Amplicor CMV-Monitor (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA). La prueba consiste en la amplificación *in vitro* de un segmento de ADN de citomegalovirus con el equipo de reactivos correspondiente. La prueba tiene una especificidad de 100% y un límite de sensibilidad de 600 copias/mL en un rango dinámico de 600-100 000 copias/mL.<sup>4,7,8</sup>

### Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software, San Diego Cal. USA) y una hoja de cálculo de Excel (Microsoft, 2000). Las variables cualitativas se evaluaron por medio de la prueba de la  $\chi^2$  mientras que las diferencias entre grupos de las variables cuantitativas se expresan como promedio  $\pm$  DE o

porcentaje según corresponda y se evaluaron con la prueba U de Mann-Whitney. La asociación entre variables se realizó por medio del coeficiente de correlación de Spearman y se consideró para todos los casos un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se analizaron 215 muestras de plasma correspondientes a igual número de donantes. El 37.21% ( $n= 80$ ) fueron del sexo femenino con edad promedio de  $32.7 \pm 6.3$  años; mientras que 62.79% ( $n= 135$ ) de los sujetos fueron del sexo masculino con edad promedio de  $33.4 \pm 6.2$  años (Cuadro 1). Las características físicas y fisiológicas generales de toda la población, así como agrupados por sexo, se muestran en el Cuadro 1, en donde el análisis estadístico no mostró ninguna diferencia significativa en las variables entre los grupos estudiados. En el Cuadro 2 se muestran los resultados del análisis del perfil hematológico agrupados por sexo, así como la cuenta leucocitaria en el total de los donantes. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los promedios de cada una de las variables estudiadas.

El análisis de las muestras de plasma para la búsqueda de IgG e IgM anti-CMV, así como la prueba de PCR para detectar el ADN del citomegalovirus muestra que, del total de las 215 muestras analizadas, 88.37% ( $n= 190$ ) tuvieron un resultado positivo para IgG anti-CMV y 21.39% ( $n= 46$ ) para IgM anti-CMV positivos; únicamente 5.58% ( $n= 12$ ) presentaron un resultado de PCR positivo para citomegalovirus (Cuadro 3). De esta forma, puesto que sólo 190 muestras fueron positivas para IgG anti-CMV, se encontró que 25 donadores, que representan 11.62% del total de la población, fueron negativos a este tipo de anticuerpos. Además, todos los sujetos con un resultado positivo para IgM anti-CMV así como PCR-positivo también, presentaron IgG anti-CMV positivo (resultados no mostrados).

Al agrupar los resultados de acuerdo con el sexo del donador, se observa que el grupo femenino tuvo 97.5% de sujetos positivos para IgG anti-CMV y 25% fueron positivos para IgM anti-CMV. El grupo masculino presentó 82.96% y 19.26% de su población resultaron positivos para IgG e IgM anti-CMV, respectivamente (Cuadro 3). Puesto que la existencia de IgM positiva se considera un indicador de infección activa, todos los sujetos IgM anti-CMV

**Cuadro 1.** Características físicas y fisiológicas generales de los sujetos incluidos en el estudio. Resultados del total de sujetos y agrupados por sexo

<i>Variable</i>	<i>Edad</i> (años)	<i>I.M.C.</i> (kg/m <sup>2</sup> )	<i>F.C.</i> (lat/min)	<i>F.R.</i> (resp/min)	<i>Temp.</i> (°C)	<i>P. Sis.</i> (mm/Hg)	<i>P. Dias.</i> (mm/Hg)
Total n= 215; (100%)							
Promedio	33.15	26.86	76.67	16.67	36.27	109.3	74.07
DE	6.2	4.48	6.87	0.68	0.15	16.15	13.38
Mínimo	20	21	60	15	36	80	40
Máximo	47	40	85	18	36.6	140	100
Femenino n = 80 (37.21%)*							
Promedio	32.68	27.01	76.07	16.5	36.26	111.9	75.93
DE	6.31	4.60	8.24	0.65	0.18	16.42	13.66
Mínimo	20	21	60	15	36	80	40
Maximum	46	40	85	17	36.3	140	100
Masculino n = 135 (62.79%)*							
Promedio	33.43	26.77	75.89	16.83	36.26	111.1	75.93
DE	6.20	4.43	6.65	0.62	0.16	16.72	13.09
Mínimo	20	21	60	15	36	80	40
Máximo	47	40	83	18	36.6	140	100

\* Porcentaje de acuerdo con el total de la población

DE= desviación estándar; I.M.C.= índice de masa corporal; F.C.= frecuencia cardiaca; lat/min= latidos por minuto; F.R.= frecuencia respiratoria ; resp/min: respiraciones por minuto; Temp.= temperatura; P. Sis.= presión sistólica; P. Dias.= presión diastólica.

**Cuadro 2.** Valores obtenidos del análisis general de sangre en el total de los voluntarios donantes de sangre y agrupados por sexo

<i>Variable</i>	<i>Hb</i> (g/dL)	<i>Hto</i> (%)	<i>Pla</i> (10 <sup>3</sup> /mL)	<i>Eri</i> (10 <sup>6</sup> /mL)	<i>Lin</i> (10 <sup>3</sup> /mL)	<i>Mono</i> (10 <sup>3</sup> /mL)	<i>Neu</i> (10 <sup>3</sup> /mL)	<i>Eos</i> (10 <sup>3</sup> /mL)	<i>Bas</i> (10 <sup>3</sup> /mL)
Total (n = 215)									
Promedio	16.33	47.77	261.6	5.38	31.41	8.68	56.65	2.89	0.43
D.E.	1.22	3.42	55.16	0.477	6.21	3.29	6.91	2.23	0.26
Mínimo	13.5	41.8	161	4.52	20.3	5.7	41.5	1	0
Máximo	18.8	53.5	366	6.42	49.5	21.7	66	8.4	0.95
Femenino (n = 80)									
Promedio	16.42	47.68	263.7	5.38	31.77	8.82	56.11	3	0.44
DE	1.11	3.53	55.31	0.47	6.25	3.36	7	2	0.29
Mínimo	12.9	40.7	158	4.52	20.3	5.6	40.9	0.9	0
Máximo	18.6	53.5	366	6.42	48.8	21.7	65.9	8.3	0.95
Masculino (n = 135)									
Promedio	16.29	47.83	260.3	5	31.17	8.59	56.98	3	0.42
D.E.	1.23	3.36	55.24	0.48	6.20	3.26	6.89	2.20	0.28
Mínimo	13.5	41.8	161	4.22	19.8	5.7	41.5	1	0
Máximo	18.8	53.2	359	6.39	49.5	20.7	66	8.4	0.9

DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Pla: plaquetas; Eri: eritrocitos; Lin: linfocitos; Mono: monocitos; Neu: neutrófilos; Eos: eosinófilos; Bas: basófilos.

**Cuadro 3.** Resultados del análisis de positividad para citomegalovirus tomando en cuenta el análisis en plasma de la presencia de inmunoglobulinas IgG e IgM así como la prueba de PCR, específicas para citomegalovirus en todos los donantes de sangre y agrupados por sexo. Los resultados se expresan como números absolutos y porcentajes, según corresponda

Variable	n	%	IgG+ n (% *)	IgM+ n (% *)	PCR+ n (% **)
Total	215	100	190 (88.37)	46 (21.39)	12 (26.08)
Femenino	80	37.21	78 (97.5)	20 (25) <sup>a</sup>	8 (40) <sup>a</sup>
Masculino	135	62.79	112 (82.96)	26 (19.26)	4 (15.38)

Porcentaje de acuerdo con el total de los sujetos o el grupo femenino o masculino, según corresponda.

\*\* porcentaje de acuerdo con el total de sujetos que presentan IgM+ según corresponda.

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  con respecto al grupo masculino.

positivos se analizaron mediante PCR para detectar ADN viral y se encontró que en el grupo femenino hubo ocho personas PCR-positivas lo que representa 10% del total de las mujeres, mientras que en el caso de los masculinos, se detectaron cuatro sujetos PCR-positivos, que representan 2.96% del total de los donadores masculinos, lo que hace una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Tomando como 100% al total de sujetos IgM-positivos en cada grupo, que representan a la población con una aparente infección activa por citomegalovirus, se observa que 26.08% del total de sujetos IgM-positivos también presentan un resultado de PCR-positivo. En el grupo de mujeres fue 40% ( $n=8$ ) y en el caso de los hombres el porcentaje fue de 15.38% ( $n=4$ ), con una diferencia significativa con respecto al grupo de mujeres (Cuadro 3).

Un resultado de positividad de IgM anti-CMV indica infección activa por este tipo de virus, por lo que la respuesta inmunitaria celular puede estar también activa. Por esto se hizo un análisis de correlación entre las concentraciones de IgM y los distintos tipos de leucocitos en los grupos femenino y masculino. Los resultados se encuentran en el Cuadro 4 en donde puede observarse que únicamente hubo asociación significativa ( $p = 0.027$ ) de tipo negativa ( $r = -0.312$ ) entre la concentración de IgM anti-CMV y la concentración de linfocitos en el grupo femenino, lo que puede indicar que a mayor concentración de IgM, menor concentración de linfocitos y viceversa.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que en la población aparentemente sana que acude como donador voluntario a un banco de sangre existe la posibilidad de infección asintomática causada por citomegalovirus, evidenciada por

la existencia en su plasma de IgM anti-CMV y de ADN viral detectado por una prueba de PCR. Tomando en cuenta que la existencia de IgM anti-CMV en el plasma de una persona es indicativa de infección activa por este tipo de virus,<sup>6-11</sup> puede afirmarse que el porcentaje de sujetos con infección por citomegalovirus llega a ser de 21.39% para la población general; 25% para las mujeres y 19.26% para los hombres (Cuadro 3).

El ser humano puede infectarse con citomegalovirus desde el nacimiento porque es una de las infecciones virales más ampliamente difundidas en todo el mundo en donde en países desarrollados se ha reportado una seroprevalencia (determinada por medio de la detección en suero o plasma de IgG anti-CMV) de 40% en niños que tiende a aumentar en la adolescencia para alcanzar un punto máximo de 87% a la edad de 30-40 años.<sup>9-11</sup> En países subdesarrollados la seroprevalencia puede alcanzar 90% de la población en cualquier etapa de la vida.<sup>4-6,9-11</sup>

El desarrollo de una primoinfección, por contacto directo, por exposición a secreciones contaminadas o en sujetos inmunocompetes o inmunocomprometidos, puede presentarse con signos y síntomas no muy claramente definidos y desaparecer sin secuelas aparentes. Como consecuencia de la primoinfección, el ser humano tiene concentraciones variables de IgG anti-CMV en su sangre durante toda su vida por lo que la determinación de esta inmunoglobulina se considera un marcador de contacto previo con este tipo de virus.<sup>6,12-16</sup>

Cuando la primoinfección o la reinfección desaparece desde el punto de vista clínico, el citomegalovirus permanece en el organismo en forma latente, lo que permite que bajo ciertas circunstancias, el sujeto experimente periodos de reactivación de la infección que pueden resultar fatales en sujetos inmunocomprometidos e

inmunocompetentes.<sup>12-16</sup> En el caso de una primoinfección, reinfección o reactivación de la enfermedad causada por citomegalovirus, las concentraciones en sangre de IgM se incrementan exponencialmente y permanecen altas hasta que la infección desaparece.<sup>9,12-16</sup> Por esto se considera que la determinación en plasma o suero de este tipo de inmunoglobulina es un marcador de infección activa causada por este virus.<sup>9,12-16</sup>

Tomando en cuenta lo mencionado, nuestros resultados muestran que 21.39% de nuestra población estudiada contiene en su plasma un valor positivo para IgM anti-CMV, indicativo de infección activa por este tipo de virus.

La existencia de ADN de citomegalovirus en la sangre de una persona indica que dicho virus se encuentra en fase de replicación y por tanto, infectante. Eso significa que la persona que lo padece, aunque no tenga ningún tipo de síntomas que denoten una infección, puede actuar como agente infectante para otras personas y, de esta forma, propagar la infección por citomegalovirus.<sup>9,11,17-19</sup> De acuerdo con nuestros resultados, en el total de la población de sujetos positivos para IgM anti-CMV, 26.08% tuvieron un resultado positivo en la prueba de PCR (Cuadro 3), lo que significa que tienen partículas virales de citomegalovirus en su circulación y, por tanto, pueden ser agentes propagadores de la infección. Cuando se analizan los resultados de PCR se observa que 40% de las mujeres y 15.38% de los hombres con un resultado positivo para IgM anti-CMV, son positivos para partículas de ADN de citomegalovirus, lo que indica que hay una replicación activa del virus.<sup>9,11,17-20</sup>

Nuestros resultados muestran que existe una importante cantidad de donantes de sangre (principalmente mujeres) clínicamente asintomáticos con concentraciones sanguíneas detectables de IgM anti-CMV y de partículas de ADN viral, lo que indica que existe una infección por este tipo de virus. De acuerdo con lo referido en la bibliografía, el diagnóstico de la infección por citomegalovirus se basa en los síntomas del paciente y en los estudios de laboratorio que buscan y cuantifican a las inmunoglobulinas séricas IgG e IgM anti-CMV, así como la prueba de PCR para identificar partículas virales.<sup>20</sup> Sin embargo, entre las características particulares para este tipo de virus se encuentran su latencia y reactivación así como la falta de un cuadro clínico característico o patognomónico, sobre todo en sujetos inmunocompetentes.<sup>6-9,13-16</sup> Esta falta de síntomas es un factor de riesgo importante porque la exis-

tencia de una infección asintomática por citomegalovirus en un sujeto que va a donar sangre implica que puede ser una fuente de contagio para un paciente hospitalizado, el cual puede ser transfundido con dicha sangre y sufrir una infección que ponga en riesgo su vida, sobre todo si se encuentra inmunodeprimido.<sup>6,7,13,14,17-19</sup>

Por esta razón, el control de la infección por citomegalovirus que puede ser transmitida a través de una transfusión sanguínea debe ser prioritario en un medio hospitalario ya que en él se encuentran pacientes potencialmente susceptibles a una primoinfección o una reactivación de la infección por este tipo de virus que puede ser fatal y que puede evitarse si se toman medidas adecuadas en el banco de sangre, que es el lugar en donde son captados los sujetos que serán potenciales donadores de sangre.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa asistencia técnica de: QFB Minerva Bárcenas Armendáriz y QFB Magali Rodríguez Poblano del Banco de Sangre y al Sr. Sergio Hernández Rodríguez de la División de Investigación Biomédica, todos ellos del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

#### REFERENCIAS

- García Escamilla RM, Méndez López TIA. Reacciones adversas por transfusión sanguínea en pacientes cardiopatas. *Rev Mex Patol Clin* 2006;53(3):139-145.
- Serrano VX. Hemotransfusión como factor de riesgo en cirugía cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76 supl(2):86-91.
- Staras SAS, Dollard SC, Radford KW. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-1151.
- Mustakangas P, Sarna S, Ammala P, et al. Human Cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2000;29:587-591.
- Colugnati FAB, Staras SAS, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Inf Dis* 2007;7:71-80.
- Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Estudio de la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus a través de la concentración sérica de IgG en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Pat Clin* 2008;55(4):175-186.
- Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, Cruz-Tovar L. Niveles Séricos de IgG, IgM y carga viral en sujetos que presentan una infección por citomegalovirus. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(4):136-141.
- Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, Cruz-Tovar L. Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por

- citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa. *Med Int Mex* 2009;25(2):105-110.
9. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Family Physicians* 2003;67:519-524.
  10. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil. *Rev Saude Pub* 2001;35:124-129.
  11. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti M, et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999;14:57-66.
  12. Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, y col. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
  13. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Vir* 2006;87:1763-1779.
  14. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systemic review. *Vir J* 2008;5:47-53.
  15. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)* 2006;66:206-210.
  16. Barba Evia JR. Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin* 2006;53:52-61.
  17. Kothari A, Ramachandran VG, Gupta P, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 2002;20(4):348-351.
  18. Ahumed SA, Al-Joudi FS, Wan AZ, et al. The prevalence of human cytomegalovirus seropositivity among blood donors at the unit of blood transfusion medicine, Hospital Universiti Sains Malaysia. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 2006;37(2):294-296.
  19. Rckha Swarna, Chandrasekhara MK, Yeshwanth M. Cytomegalovirus infection acquired through blood transfusions. *Indian Pediatr* 1995;32:575-577.
  20. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. *Acta Dermatovenerol APA* 2000;9:1-7.

## Prevalencia de alteraciones cognitivas en paciente con VIH-SIDA en una cohorte mexicana

Jorge Galindo Sainz,\* Jesús Valentín Rodríguez Almanza,\*\* Jorge Luis Sandoval Ramírez,\*\*\* Rafael Antón Tejada García\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las alteraciones cognitivas asociadas con el VIH provocan déficit adquirido de habilidades cognitivas combinadas que pueden incluir: función motora, comportamiento y cognición, lo que contribuye al aumento de la morbilidad de la infección por VIH y es un importante factor de riesgo de mortalidad.

**Material y método:** encuesta prospectiva realizada en el Hospital General de Zona número 11 del Instituto Mexicano del Seguro Social con la población de pacientes que acuden a la consulta externa de infectología con el diagnóstico de VIH/SIDA. Se utilizó el Mini Mental State Exam (MMSE) para identificar las alteraciones neurológicas encontradas en esta cohorte.

**Resultados:** se entrevistaron 119 pacientes, de los que 91 fueron de género masculino y 28 del femenino. La edad promedio en años al momento del estudio fue de  $39.21 \pm 10.3$  y el tiempo de tratamiento en meses de  $63.63 \pm 38.89$ . El 66% de los pacientes encuestados tenía una capacidad cognitiva normal, en 22% había una sospecha de afectación y 11% cursaba con deterioro cognitivo. No se reportó caso alguno de demencia.

**Conclusiones:** con base en el MMSE 66% de nuestra población tiene capacidad cognitiva normal, el resto cursa con sospecha de afectación o deterioro cognitivo comprobado.

**Palabras clave:** virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, alteraciones cognitivas, demencia asociada con el VIH, alteración motora cognitiva menor, VIH, SIDA.

### ABSTRACT

**Background:** The HIV associated cognitive disorders cause combined acquired cognitive deficit abilities that might include motor function, behavior and cognition, that contribute to the rising of HIV infection's morbidity and it represents an important risk factor of mortality.

**Materials and methods:** Prospective Survey realized in the General Hospital 11 from the Mexican Institute of Social Security with population conformed by all the outpatient with HIV/AIDS diagnosis. Mini Mental State Exam (MMSE) was used to identify neurological alterations founded in this particular cohort.

**Results:** 119 patients were interviewed of which 91 were male and 28 female. The average age calculated in year at time of the study's realization was  $39.21 \pm 10.3$  and the time of treatment calculated in months was  $63.63 \pm 38.89$ . The study shows that 66% of the surveyed patients had a normal cognition capacity, in 22% of the cases presented a suspicion of pathology and 11% had cognition disorders. It was not reported any dementia case.

**Conclusions:** In base to MMSE, 66% of our population had a normal cognition capacity; the rest of them had suspicion of pathology or cognition disorders.

**Key words:** Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome, cognitive disorders, AIDS dementia complex, HIV associated dementia, minor cognitive motor disorder, HIV, AIDS, HAD, MCMD.

\* Infectólogo. Clínica de VIH.

\*\* Residente de primer año de Medicina Interna.

\*\*\* Residente de segundo año de Medicina Interna.

\*\*\*\* Médico general.

Clínica de VIH, Hospital General de Zona número 11 Lic. Ignacio García Tellez, IMSS.

Correo electrónico: jgstria@yahoo.com

Recibido: 14 diciembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Galindo-Sainz J, Rodríguez-Almanza VJ, Sandoval-Ramírez JL, Tejada-García RA. Prevalencia de alteraciones cognitivas en paciente con VIH-SIDA en una cohorte mexicana. Med Int Mex 2010;26(2):116-122.

Correspondencia: Dr. Jorge Galindo Sainz. Obras Públicas 48-4, colonia Murillo Vidal, Xalapa, Veracruz, México.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**Abreviaturas****VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.**MCMD:** Alteración motora cognitiva menor (Minor Cognitive Motor Disorder).**HAD:** Demencia asociada al VIH (HIV Associated Dementia).**TARAA:** Terapia antirretroviral altamente activa.**HDS:** HIV Dementia Scale**IHDS:** International HIV Dementia Scale.**MMSE:** Mini Mental State Exam.**ITRAN:** Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.**3TC:** Lamivudina.**AZT:** Zidovudina.**ABC:** Abacavir.**DDI:** Didanosina.**D4T:** Estavudina.**FTC:** Emtricitabina.**ITRNN:** Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos.**EFV:** Efavirez.**NVP:** Nevirapina.**IP:** Inhibidores de proteasa.**ATV:** Atazanavir.**RTV:** Ritonavir.**INV:** Indinavir.**SQV:** Aquinavir.**NFV:** Nelfinavir.**CDC:** Control Disease Center.

Las alteraciones cognitivas asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se dividen en: alteración motora cognitiva menor (MCMD por sus siglas en inglés) y demencia asociada con el VIH (HAD). Para establecer criterios diagnósticos se necesita tener déficit adquirido de habilidades cognitivas combinadas que incluyan: función motora (movimientos disminuidos, alteraciones de la marcha, hipertonia), comportamiento (apatía, irritabilidad, labilidad emocional) y cognición (atención, concentración, memoria, procesamiento de información y lenguaje). Estas alteraciones suelen afectar, en diferentes grados, la vida cotidiana del individuo y no son atribuibles a otras causas. La diferencia principal entre las dos es el grado de afectación de la función diaria; la mayor es en la demencia asociada con el VIH.<sup>1-4</sup>

Diversas líneas de evidencia indican que el VIH penetra al cerebro en etapas tempranas de la infección,<sup>5</sup> tiempo en el que el individuo permanece asintomático por un periodo indefinido, para posteriormente iniciar el deterioro cognitivo subclínico, que progresa y se acompaña de pérdida de la velocidad psicomotora, memoria, habilidades motoras y la capacidad de aprendizaje, así como de relativa pérdida de la capacidad del habla, juicio y abstracción.<sup>6</sup>

Existen diversos factores de riesgo identificados como predictores de la aparición de la enfermedad. A pesar de estar establecido que el complejo de demencia asociado con el SIDA se desarrolla en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, previo y posterior a la era de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA)<sup>7-16</sup> e inmunosupresión severa con cuentas de linfocitos CD4 menores de 200 cel/mL,<sup>11-15</sup> diversos factores, como la edad avanzada,<sup>1,10,17-19</sup> género femenino,<sup>10</sup> índice de masa corporal bajo,<sup>1</sup> uso de drogas intravenosas,<sup>12,18,20</sup> bajas concentraciones de hemoglobina,<sup>1,13,16,21</sup> deficiencia de vitamina B12,<sup>22-24</sup> traumatismo craneoencefálico previo<sup>25</sup> y síntomas depresivos también están relacionados.<sup>16,18,26</sup> El bajo nivel de escolaridad parece ser un factor de gran importancia en la aparición de esta enfermedad.<sup>27-30</sup>

La demencia asociada al VIH afecta a 16% de la población infectada por el virus;<sup>2</sup> sin embargo, las alteraciones neurológicas observadas en estos pacientes suelen ser más frecuentes, por eso se reportan en 20 a 30% de estos individuos.<sup>31</sup> Después de la llegada de la terapia antirretroviral altamente activa se estimaba que cerca de 15% de los pacientes llega a tener demencia y aproximadamente 15% alteración motora cognitiva menor.<sup>32</sup> Mientras que la incidencia de la demencia asociada al VIH parece ir en descenso, se estimó un aumento en su prevalencia de 6.6% en 1994 a 10.1% en el año 2000.<sup>33,34</sup>

Debido a sus características clínicas, la demencia asociada al VIH contribuye al aumento de la morbilidad de la infección por VIH y es un importante factor de riesgo para mortalidad.<sup>35</sup> Estos individuos pueden tener mayores tasas de desempleo,<sup>36</sup> así como disminución en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y cuidado personal.<sup>37</sup> Esta situación puede convertirse en una dificultad para llevar un correcto apego al tratamiento.<sup>38</sup>

Por todo lo anterior se decidió identificar la prevalencia de las alteraciones neurológicas en una cohorte de pacientes infectados por el VIH tratados en un hospital

del Instituto Mexicano del Seguro Social de la delegación Veracruz Norte.

## MATERIAL Y MÉTODO

En el Hospital General de Zona número 11 del IMSS de Xalapa, Veracruz, se realizó una encuesta prospectiva durante los meses de febrero a mayo de 2008 con la población de pacientes que acuden a consulta externa de infectología con diagnóstico de VIH/SIDA y que aceptaron participar en el estudio.

Se incluyeron derechohabientes del IMSS con diagnóstico de VIH/SIDA documentado, sin enfermedad psiquiátrica previa y que no utilizaran psicotrópicos o neurolépticos al momento del estudio. Se excluyeron los pacientes con lesión cerebral o enfermedad oportunista cerebral, individuos con alteraciones cognitivas previas al diagnóstico de VIH/SIDA, y pacientes que no aceptaran responder el cuestionario.

### Instrumento de evaluación

Para la detección de demencia y alteraciones cognitivas existen diversos instrumentos. Sin embargo, algunos tienen dificultad para su aplicación, baja sensibilidad y especificidad, o no están adaptados.<sup>39-43</sup> Debido a todas estas limitaciones consideramos que el Mini Mental State Exam (MMSE)<sup>43,45</sup> parece ser el mejor instrumento para la detección de demencia en estos pacientes, aunado a la ventaja principal de tener un grado de equivalencia con base en el nivel de escolaridad y edad del paciente encuestado, situación no tomada en cuenta en los otros instrumentos mencionados.

El instrumento Mini Mental State Exam (MMSE) realizado por Folstein et al,<sup>43</sup> cuenta con 30 preguntas que miden diversas categorías que incluyen: orientación espacio-tiempo, capacidad de atención, concentración, memoria, capacidad de abstracción, capacidad de lenguaje, percepción viso-espacial y la capacidad para seguir instrucciones básicas, que es un buen método práctico para establecer demencia y deterioro cognitivo del paciente. Este instrumento fue validado en español por Lobo y sus colaboradores en España<sup>45,46</sup> y por Quiroga en Chile;<sup>47</sup> sin embargo, no existen reportes de su validación en México.

El test se calificó con base en las normas previamente establecidas,<sup>44</sup> y se dividió en normal o anormal para el

punto límite, incremento o disminución del riesgo de demencia de acuerdo con la calificación, normal o anormal para los años de educación recibidos y, por último, el grado de severidad obtenido.

### Descripción del estudio

Se entrevistó a los pacientes al término de su consulta, y se les explicó el objetivo del estudio. Posteriormente el paciente y el interrogador se trasladaron a una oficina confortable, con adecuada iluminación y aislada de ruido con la finalidad de realizar el interrogatorio y la prueba en condiciones óptimas. Se les interrogó acerca de las variables sociodemográficas correspondientes a edad, escolaridad y ocupación. Los datos acerca del tipo de tratamiento utilizado, meses de uso, carga viral, clasificación CDC y las enfermedades crónico-degenerativas se obtuvieron del expediente clínico. Posteriormente, se aplicó el instrumento.

Con los resultados encontrados se obtuvo la media para las variables estudiadas, así como la desviación estándar para la variable edad, meses de tratamiento y aciertos obtenidos en el MMSE. Se realizaron gráficas de columnas y circulares para apoyo gráfico. Posteriormente se obtuvo la prevalencia de las alteraciones cognitivas en esta cohorte.

## RESULTADOS

De una población de 170 pacientes, 119 llenaron los criterios de inclusión, de éstos 91 eran hombres y 28 mujeres. La edad promedio en años al momento del estudio fue de  $39.21 \pm 10.3$  y el tiempo de tratamiento en meses de  $63.63 \pm 38.89$ .

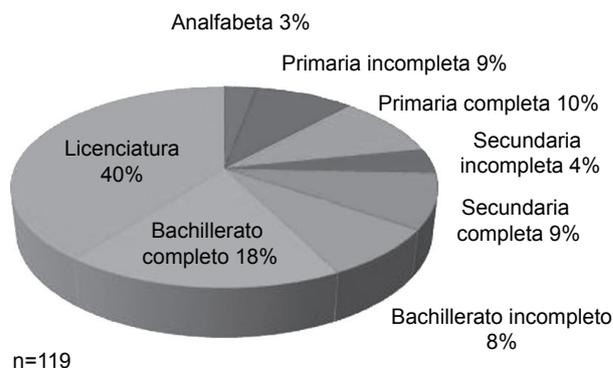
El 97% de la población recibía tratamiento con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN), 45% utilizaba inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) y 55% inhibidores de proteasa (IP). Ochenta pacientes tenían carga viral indetectable ( $<50$  copias/mL), mientras que 15% de la población estudiada se encontraba en falla terapéutica ( $>1000$  copias/mL). (Cuadro 1)

El 3% de la población era analfabeta, 17% contaba con educación básica (secundaria completa), 18% tenían bachillerato completo y 40% de los individuos tenían licenciatura (Cuadro 2, Figura 1). Entre las enfermedades crónico-degenerativas, 7% de la población tenía diabetes

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

Característica	n (%)
<b>Género</b>	
Masculino	91 (76)
Femenino	28 (24)
Edad en años	39.21 ± 10.3
Meses de tratamiento	63.63 ± 38.89
<b>Terapia utilizada</b>	
<b>ITRAN</b>	115 (97)
3TC + AZT	82 (69)
AZT + 3TC + ABC	9 (8)
DDI + 3TC	3 (3)
DDI + AZT	1 (1)
DDI + D4T	12 (10)
3TC + D4T	5 (4)
ABC + 3TC	1 (1)
FTC + AZT	1 (1)
DDI + FTC	1 (1)
<b>ITRNN</b>	53 (45)
EFV	44 (37)
NVP	9 (8)
<b>IP</b>	66 (55)
ATV/RTV	9 (8)
INV/RTV	2 (2)
SQV/RTV/LP	24 (20)
RTV/LP	30 (35)
NFV	1 (1)
<b>Carga viral</b>	
<50 copias mL	80 (67)
50-1000 copias mL	21 (18)
>1000 copias mL	18 (15)
<b>Categoría CDC 1993</b>	
A1	0
A2	0
A3	1 (1)
B1	4 (3)
B2	0
B3	82 (69)
C1	0
C2	0
C3	32 (27)

ITRAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, 3TC: Lamivudina, AZT: Zidovudina, ABC: Abacavir, DDI: Didanosina, D4T: Estavudina, FTC: emtricitabina, ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, EFV: Efavirez, NVP: Nevirapina, IP: Inhibidores de proteasa, ATV: Atazanavir, RTV: Ritonavir, INV: Indinavir, SQV: Aquinavir, NFV: Nelfinavir, CDC: Control Disease Center.

**Figura 1.** Alteraciones cognitivas y su relación con el tratamiento antirretroviral. Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos e inhibidores de proteasa.

mellitus tipo 2 y 10% hipertensión arterial, un paciente hiperuricemia, dos insuficiencia renal crónica, 1 artritis reumatoide y otro secuelas de poliomielitis.

La calificación obtenida en el MMSE fue de  $26.57 \pm 2.84$  aciertos. Se identificaron 23 individuos catalogados dentro del límite anormal con resultados menores de 24 aciertos y 10% de la población tenía aumento de las probabilidades de padecer demencia. El 82% de los individuos tuvo un resultado normal con base en la equivalencia en años de escolaridad (media de tratamiento  $67.75 \pm 104$  meses). El 66% de los pacientes encuestados tenía una capacidad cognitiva normal, en 22% había una sospecha de enfermedad (media de tratamiento  $55.96 \pm 105$  meses) y 11% cursaba con deterioro cognitivo (media de tratamiento  $54.64 \pm 108.7$ ). No se reportó caso alguno de demencia. (Cuadro 3)

No existió diferencia entre los pacientes que utilizaban ITRNN y los que consumían IP en relación con la adecuada capacidad cognitiva y los que cursaban con deterioro cognitivo. (Figura 2)

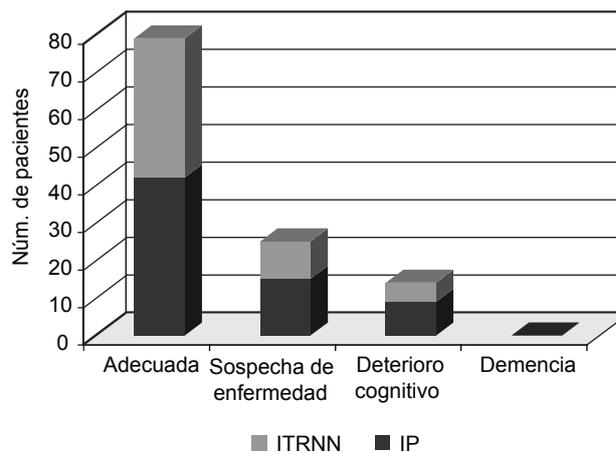
De los 14 pacientes encontrados con alteraciones neurológicas, cinco fueron mujeres y nueve hombres. El tiempo promedio de utilización del tratamiento fue de 54.64 meses. De las mujeres en quienes se aplicó el cuestionario, 80% tenía escolaridad menor o igual a primaria completa, mientras que en los hombres, 56% tenía escolaridad igual o menor a primaria completa, 22% mayor o igual a secundaria completa y 11% licenciatura.

**Cuadro 2.** Características socio-demográficas de la población

Característica	n (%)
Escolaridad	
Analfabeta	3 (3)
Primaria incompleta	11 (9)
Primaria completa	12 (10)
Secundaria incompleta	5 (4)
Secundaria completa	11 (9)
Bachillerato incompleto	7 (8)
Bachillerato completo	22 (18)
Licenciatura	48 (40)
Ocupación	
Labores del hogar	12 (10)
Campeño	4 (3)
Empleado	61 (50)
Profesionista	28 (24)
Desempleado o jubilado	14 (12)
Enfermedades crónico-degenerativas	
Ninguna	57 (48)
Diabetes mellitus	8 (7)
Hipertensión arterial sistémica	12 (10)
Dislipidemia	50 (40)
Otra	5 (4)

**Cuadro 3.** Resultados obtenidos con el Mini Mental State Exam (MMSE)

Característica	n (%)
Punto límite (<24 aciertos)	
Normal	92 (77)
Anormal	27 (23)
Rango	
Incremento de las probabilidades de demencia	12 (10)
Disminución de las probabilidades de demencia	96 (81)
Indefinido	11 (9)
Escolaridad	
Normal	97(82)
Anormal	22 (18)
Severidad	
Adecuada capacidad cognitiva	79 (66)
Sospecha de patología	26 (22)
Deterioro cognitivo	13 (11)
Demencia	0 (0)
Calificación	26.57 ± 2.84 aciertos

**Figura 2.** Alteraciones cognitivas en la cohorte estudiada.

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra una población heterogénea con diferentes límites de edad en la población económicamente activa; 78% de la población realizaba alguna actividad con remuneración económica. Es una cohorte con alta escolaridad, pues 40% tenía licenciatura en contraposición con 3% que era analfabeta. En la comorbilidad, la incidencia de enfermedades crónico degenerativas fue baja, sólo 7% tenía diabetes mellitus tipo 2 y 10% hipertensión arterial, situación de contraste al ser la prevalencia de 11 y 30%, respectivamente, para la población mexicana en general;<sup>48</sup> sin embargo, la dislipidemia se reportó en 40% de los individuos.

La incidencia de alteraciones cognitivas entre la población fue de 11%, mientras que la sospecha de patología fue de 22%, no se reportó caso alguno de demencia. Es importante puntualizar los criterios estrictos de selección de pacientes de este estudio, al eliminar a los individuos con alteraciones neurológicas previas o secundarias a infecciones oportunistas a nivel central, situación que disminuye la incidencia de demencia y alteraciones cognitivas reportadas. En la bibliografía hay reportes de la incidencia de demencia que van de 5.9 a 56%,<sup>49-53</sup> y alteraciones cognitivas de 22.3 a 77.6%,<sup>49</sup> cifras tan variables que son modificadas por el tipo de cohorte, sus características, la edad de los individuos que la conforman y el método o instrumento para su medición, en los que muchas veces no se considera las equivalencia por edades o grado de escolaridad.

De los pacientes con alteraciones cognitivas, 71% fue en individuos con escolaridad de secundaria incompleta o inferior, lo que apoya lo reportado por Becker et al donde a mayor escolaridad, menor riesgo protector para contraer esta enfermedad.

En este estudio, el deterioro neurológico fue más frecuente en mujeres, ya que 5 de 28 (18%) cursaba con esta enfermedad en comparación con 9 de 91 hombres (10%), situación opuesta a lo reportado por McMurtray et al, donde fue más frecuente en el género masculino en 98%.<sup>53</sup> Sin embargo, esto podría deberse a la menor escolaridad reportada en este género.

A diferencia de lo reportado en otros estudios,<sup>51</sup> la edad no fue un factor importante para la aparición de alteraciones cognitivas.

Entre las limitaciones de este estudio está que la aplicación del instrumento se realizó *postfacto*, por lo que se sugiere la realización de un nuevo estudio con una encuesta basal al momento del diagnóstico del padecimiento y con seguimiento de control.

## CONCLUSIONES

La incidencia de alteraciones cognitivas y demencia en nuestra población es menor que la reportada en otras cohortes, aunque la utilización de diversos instrumentos y la diversidad de las cohortes estudiadas (escolaridad de la población, criterios de inclusión y exclusión), dificulta realizar un cálculo exacto de la magnitud del problema a nivel mundial.

Es de suma importancia el diagnóstico de las alteraciones cognitivas debido a que afecta a la población en general, pero con mayor intensidad a la porción económica activa, además de que permite una adecuada identificación de los pacientes con alteraciones cognitivas, con la finalidad de buscar mayor vigilancia del apego al tratamiento, ya que esto pudiera ser la causa de falla terapéutica, y el consecuente cambio de tratamiento, aumentando los costos de la de por sí elevada atención de estos pacientes.

## REFERENCIAS

- McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, et al. Multicenter AIDS Cohort Study. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Neurology* 1993;43:2245-2252.
- Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV – positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004;18 (suppl 1):S49-S59.
- Clifford BD. AIDS dementia. *Med Clin N Am* 2002;86:537-550.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-1799.
- An SF, Giometto M, Miller RF, et al. Axonal damage revealed by accumulation of beta-APP in HIV-positive individuals without AIDS. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1262-1268.
- Lipton SA, Gendelman HE. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:934-940.
- Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol* 2002;8:136-142.
- Bacellar H, Muñoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1–related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994;44:1892-1900.
- Goodwin GM, Pretsell DO, Chiswick A, et al. The Edinburgh cohort of HIV-positive injecting drug users at 10 years after infection: a case control study of the evolution of dementia. *AIDS* 1996;10:431-440.
- Chiesi A, Vella S, Dally LG, et al. Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11:39-44.
- Brew BJ, Dunbar N, Pemberton L, Kaldor J. Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of  $\alpha_2$ -microglobulin and neopterin. *J Infect Dis* 1996;174:294-298.
- Bouwman FH, Skolasky RL, Hes D, et al. Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 1998;50:1814-1820.
- Qureshi AI, Hanson DL, Jones JL, Janssen RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology* 1998;50:392-397.
- Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999;52:607-613.
- D'Arminio MA, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;54:1856-1859.
- Stern Y, McDermott MP, Albert S, et al. Factors associated with incident human immunodeficiency virus dementia. *Arch Neurol* 2001;58:473-479.
- Janssen RS, Nwanyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992;42:1472-1476.
- Wang F, So Y, Vittinghoff E, et al. Incidence proportion of and risk factors for AIDS patients diagnosed with HIV dementia, central nervous system toxoplasmosis, and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:75-82.
- Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, et al. Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1- associated morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2001;54 (Suppl. 1): S35-S43.

20. Bell JE, Donaldson YK, Lowrie S, et al. Influence of risk group and zidovudine therapy on the development of HIV encephalitis and cognitive impairment in AIDS patients. *AIDS* 1996;10:493-499.
21. Wilkie FL, Goodkin K, Eisdorfer C, et al. Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:125-132.
22. Beach RS, Morgan R, Wilkie F, et al. Plasma vitamin B12 level as a potential cofactor in studies of human immunodeficiency virus type 1-related cognitive changes. *Arch Neurol* 1992;49:501-506.
23. Herzlich BC, Schiano TD. Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B12. *J Intern Med* 1993;233:495-497.
24. Shor-Posner G, Morgan R, Wilkie F, Eisdorfer C, Baum MK. Plasma cobalamin levels affect information processing speed in a longitudinal study of HIV-1 disease. *Arch Neurol* 1995;52:195-198.
25. Marder K, Sterh Y, Malouf R, et al. Neurologic and neuropsychological manifestations of human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users without acquired immunodeficiency syndrome: relationship to head injury. *Arch Neurol* 1992;49:1169-1175.
26. Poutiainen E. Cognitive deficits and emotional disorders in HIV-1 infected individuals. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:429-435.
27. Satz, Mongenstem H, Miller EN. Low education as possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:503-511.
28. Maj M, Satz P, Janssen R. WHO Neuropsychiatric AIDS Study, cross-sectional phase II: neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:51-61.
29. Stern RA, Silva SG, Chaisson N, Evans DL. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infectio. *Arch Neurol* 1996;53:148-153.
30. Starace F, Baldassare C, Biancolilli V. Early neuropsychological impairment in HIV-seropositive intravenous drugs users: evidence from the Italian Multicentre Neuropsychological HIV Study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:132-138.
31. Grant I, Heaton RK, Atkinson JH, for the HIV Neurobehavioral Research Center Group. Neurocognitive disorders in HIV-1 infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;202:11-32.
32. McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency virus-associated dementia. *Semin Neurol* 1999;19:129-150.
33. Grassi MP, Perin C, Clerici F, et al. Neuropsychological performance in HIV-1-infected drug abusers. *Acta Neurol Scand* 1993;88:119-122.
34. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol* 2003;9:205-221.
35. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol* 1996;2:404-410.
36. Albert SM, Marder K, Dooneief G, et al. Neuropsychologic impairment in early HIV infection. A risk factor for work disability. *Arch Neurol* 1995;52:525-530.
37. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS* 1999;13:1677-1685
38. Ammassari AA, Starace F, Aloisi MS, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002;59:1944-1950.
39. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. The HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J AIDS* 1995;8:273-278.
40. Davis HF, Skolasky RL, Selnes OA, et al. Assessing HIV-associated dementia: modified HIV dementia scale versus the Grooved Pegboard. *AIDS Read* 2002;12:29-31,38.
41. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. The HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J AIDS* 1995;8:273-278.
42. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367-1374.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
44. Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J. Age-specific norms for the Mini-mental State Exam. *Neurology* 1988;38:1565-1568.
45. Lobo A, Ezquerro J, Gomez F, et al. El Mini-Examen Cognoscitivo (Un test sencillo, práctico, para la detección de alteraciones intelectuales). *Actas Luso-Españolas Neurol Psiquiat* 1979;7:189-202.
46. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidación y normalización del mini-examen cognoscitivo (primera versión en castellano del MMSE) en población general geriátrica. *Med Clin* 1999;20:767-774.
47. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Méd Chile* 2004;132:467-478.
48. Velásquez-Monroy O, Rosas PM, Lara E, Pastelín HG, grupo ENSA 2000. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
49. Deshpande AK, Patnaik MM. Non opportunistic neurologic manifestations of the human immunodeficiency virus: an Indian study. *Med Gen Med* 2005;7:2.
50. Dore GJ, Correll OK, Li Y, et al. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-1253.
51. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, et al. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2007;68:350-355.
52. Riedel D, Ghate M, Nene M, et al. Screening for human immunodeficiency virus (HIV) dementia in an HIV clade C-infected population in India. *J Neurovirol* 2006;12:34-38.
53. McMurtray A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Disord* 2006;21:59-64.

## Perfil epidemiológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1 en un hospital de concentración de la Secretaría de Salud del Distrito Federal

Inés López Islas,\* Ana María Solís Ortega,\*\* Verónica López Santiago,\*\*\* Doris Lilián García Rivas,\*\*\* José Juan Lozano Nuevo\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** en abril de 2009 se reportó, en la Ciudad de México, la infección por el virus de la influenza A H1N1 que desde esa fecha continúa afectando a pacientes en edad productiva y sigue siendo mortal cuando la atención médica es tardía.

**Objetivo:** determinar el perfil epidemiológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1 en un hospital de concentración de la Secretaría de Salud del Distrito Federal y aportar información útil para la detección oportuna de casos.

**Material y método:** estudio retrospectivo, descriptivo, efectuado con base en la revisión de los expedientes y archivos de seguimiento epidemiológico de pacientes ingresados al Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud del Distrito Federal del 17 de abril al 20 de septiembre de 2009, por sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1; para el análisis estadístico descriptivo se calcularon frecuencias, promedios y porcentajes.

**Resultados:** se encontraron 167 pacientes con sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1, 48.5% mujeres y 51.5% hombres, con edad promedio de 36.8 años. A 159 (95.2%) pacientes se les realizó exudado faríngeo para determinación de la infección viral por PCR en tiempo real. Se reportaron: 61 (38.36%) positivos para infección por el virus de la influenza A H1N1, 15 (9.43%) positivos para influenza A estacional, 76 (47.79%) negativos, 1 (0.62%) indeterminado y 6 (3.77%) resultados pendientes, 5 pacientes eran médicos de este hospital con PCR negativa. 151 pacientes (90.41%) radicaban en el Distrito Federal, la mayoría de los casos provenían de las delegaciones: Álvaro Obregón 31.73%, Iztapalapa 11.37% y Gustavo A. Madero 10.17%. Los síntomas predominantes fueron: tos (85.2%), fiebre (78.6%), ataque al estado general (73.7%) y disnea (72.2%). Los tipos de ocupación más frecuentes fueron: ama de casa 40.98%, empleados 14.75% y comerciantes 13.11%. De los pacientes con infección por el virus de la influenza A H1N1 sólo uno recibió la vacuna anti-influenza A estacional en el 2008, en 39.3% se encontraron como co-morbilidad: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, obesidad, entre otras. El 56% de los pacientes se trató en Medicina Interna, 13% en Terapia Intensiva, 11% en el piso de Cirugía General, 0.6% en Ginecología y 19% en Urgencias.

**Conclusiones:** al parecer, la infección por el virus de la influenza A H1N1 está subestimada por el retraso en la toma de muestras y el reporte tardío de la prueba confirmatoria.

**Palabras clave:** infección, virus, influenza A H1N1, epidemiológico.

### ABSTRACT

**Background:** In March 2009 was reported in Mexico City the infection of influenza A H1N1 since that time continues to affect patients of working age and is still fatal when medical care is delayed.

**Objective:** To determine the epidemiological profile of the infection of influenza A H1N1 in a concentration Hospital of the Secretary of Health of the Mexico City (FDHS) and provide useful information for early detection of cases.

**Material and method:** This was a retrospective, descriptive study, records were reviewed epidemiological and trace files of patients admitted to the General Hospital Dr. Enrique Cabrera of the FDHS from 17 April to 20 September 2009, on suspicion of infection of virus influenza A H1N1; for statistical analysis was calculated frequencies, averages, percentages.

**Results:** 167 patients with suspected infection of virus influenza A H1N1, 48.5% were female and 51.5% men, mean age of 36.8 years; to 159 (95.2%) patients had throat swabs taken for the determination of the virus by PCR (polymerase chain reaction) in real time, reporting: 61 (38.36%) positive for infection of virus influenza A H1N1, 15 (9.43%) were positive for Influenza A seasonal, 76 (47.79%) negative, 1 (0.62%) indeterminate and 6 (3.77%) pending results, 5 patients were physicians, with negative PCR. The 90.41% (151 patients) were rooted in the Federal District, the largest number of cases came from the delegations: Alvaro Obregon 31.73%, Iztapalapa 11.37% and Gustavo A Madero 10.17%. Was predominant symptoms: cough (85.2%), fever (78.6%), malaise (73.7%) and dyspnea (72.2%). The kind of occupation most frequent were: housewife 40.98%, employees 14.75% and merchants 13.11%. Patients with infection of virus influenza A H1N1 only one received the vaccine for seasonal influenza A in the 2008. 39.3% had co-morbidity: diabetes mellitus, hypertension, renal failure, obesity, among others. 56% were treated in Internal Medicine, 13% in Intensive Care, 11% in floor of General Surgery, 0.6% in Gynecology and 19% in the emergency.

**Conclusions:** To know the epidemiological profile of the infection of virus influenza A H1N1 can help the early clinical diagnosis and management, avoiding respiratory complications what can be fatal and increase security measures for certain population groups according to their occupation. The infection of virus influenza A H1N1 is apparently underestimated by the delay in sampling and late reporting of confirmatory test.

**Key words:** infection, virus, influenza A H1N1, epidemic.

El virus de la influenza estacional es la séptima causa de muerte en Estados Unidos y ocasiona más de 200,000 hospitalizaciones cada año.<sup>1</sup> Los virus de la influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, y se clasifican en A, B y C, de los que el tipo A ha sido causa de pandemias. Se encuentra en humanos, aves y otros mamíferos. Se subclasifica de acuerdo con sus glucoproteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Los cambios en los antígenos de estas dos glucoproteínas son la causa de que las personas no tengan una respuesta inmunitaria contra nuevas cepas y, por lo tanto, tengan una enfermedad grave. En humanos se han reportado tres subtipos de virus: H1N1, H2N2, H3N2, como causa de influenza estacional, mientras que las aves son reservorio natural de 16 subtipos de hemaglutinina y nueve subtipos de neuraminidasa, de los que se han descrito casos en humanos por los virus: H5N1, H7N3, H7N7, H9N2 y H1N7.<sup>2</sup> A partir del siglo XVI se han reportado pandemias por influenza; las últimas más devastadoras fueron en Europa (1918-1919), Asia (1957-1958), Hong Kong (1968-1969) y Asia (2003) por los virus H1N1, H2N2, H3N2 y H5N1, respectivamente.<sup>3</sup> El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos reportó,

en abril del 2009, dos casos de influenza en el estado de California, por un virus diferente, tipo A H1N1, que posteriormente se informó se trataba de un virus formado por la combinación de genes de influenza aviar, porcina y humana. En el mismo mes, en México, se dio a conocer el primer caso en Veracruz y la existencia de un brote de influenza, que se extendió rápidamente en diversos estados de nuestro país. El 27 de abril del 2009 se informaron 407 casos confirmados como H1N1, que llevó a la suspensión de actividades educativas y, posteriormente, actividades no esenciales.<sup>4</sup> Sin embargo, no hay muchas publicaciones respecto al perfil epidemiológico que incluya a hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Nosotros reportamos el perfil del Hospital General Dr. Enrique Cabrera, que fue asignado por las autoridades de esa institución como de concentración o referencia para la atención de estos pacientes, porque la mayor parte de sus hospitales se dedican a la atención de pacientes con padecimientos asociados con traumatismos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo y descriptivo efectuado mediante la revisión de expedientes y archivos de seguimiento epidemiológico de todos los pacientes que ingresaron al Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (hospital de concentración asignado durante la contingencia epidemiológica) del 17 de abril al 20 de septiembre de 2009, por sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1, previa autorización por el Comité de Investigación y Ética del hospital. Se determinaron: edad, sexo, ocupación, antecedentes de viajes en los últimos meses y aplicación de la vacuna contra la influenza estacional en 2008, resultados de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en muestras de exudado faríngeo para la determinación del virus de la influenza A H1N1, realizada en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), distribución de los pacientes en los diferentes servicios del hospital, tratamiento, número de defunciones, comorbilidades y patógenos asociados en pacientes que requirieron

\* Médica internista e intensivista, adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

\*\* Médica epidemióloga, jefatura del Departamento de Epidemiología del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

\*\*\* Enfermera general, adscrita al servicio de Epidemiología del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

\*\*\*\* Médico internista, adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

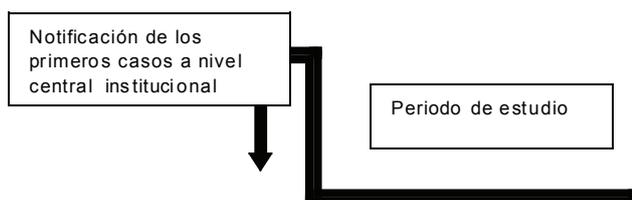
Correspondencia: Dra. Inés López Islas. Prolongación Cinco de Mayo 3170, colonia Ex Hacienda de Tarango, Alvaro Obregón, México 01640, DF. Correo electrónico: maryisla@yahoo.com.mx  
Recibido: 3 de diciembre, 2009. Aceptado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Islas I, Solís-Ortega AM, López-Santiago V, García-Rivas DL, Lozano-Nuevo JJ. Perfil epidemiológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1 en un hospital de concentración de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. *Med Int Mex* 2010;26(2):123-129.

ser atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para el análisis estadístico se calcularon frecuencias, promedios y porcentajes. Se utilizó el programa estadístico SPSS v. 4 y Graph Pad Prism 5.

## RESULTADOS

En la segunda semana del mes de abril del 2009 se notificaron los primeros pacientes con sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1 en una institución de la Secretaría de Salud del Gobierno del DF. El pico mayor se alcanzó en la primera semana del mes mayo y, posteriormente, descendió el número de casos progresivamente, llegando a tener el mismo comportamiento que días previos a la contingencia epidemiológica; sin embargo, inició un nuevo incremento en la segunda semana de septiembre, como se muestra en la Figura 1.



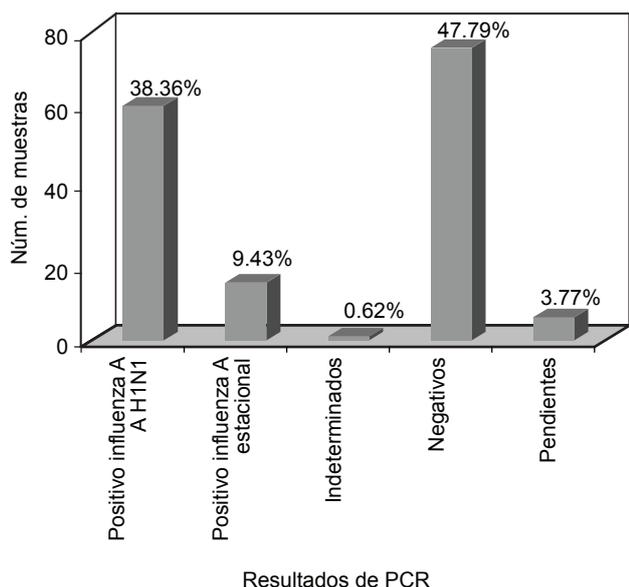
**Figura 1.** Distribución por semana de enero a septiembre (1-35) del 2009 de los casos con sospecha de infección por el virus de la influenza A.

En el periodo de estudio (17 de abril al 20 de septiembre del 2009) ingresaron al Hospital General Dr. Enrique Cabrera, 167 pacientes con sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1. El 48.5% fueron mujeres y 51.5% hombres. La edad promedio fue de 37.3 años y 36.4 años, respectivamente. El 90.41% (151 pacientes) de los pacientes radicaba en el Distrito Federal. Las delegaciones de donde provenía el mayor número de pacientes fueron: Álvaro Obregón 53 (31.73%) pacientes, Iztapalapa 19 (11.37%) pacientes, y Gustavo A Madero con 17 (10.17%) pacientes, también ingresaron 16 (9.58%) pacientes de otros estados de la República Mexicana y otros países (Estado de México, Jalisco, Puebla, Estados Unidos y Guatemala), como se observa en el Cuadro 1. De los 167 pacientes, a 159 (95.20%) se les realizó exudado faríngeo que se envió al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) para la determinación del virus por PCR en tiempo real. En 61 (38.36%) pacientes se reportó infección por el virus de la influenza

**Cuadro 1.** Lugar de residencia de los pacientes con sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1

Delegación	Número de pacientes (%)	Municipio (Estado de México)	Número de pacientes (%)
Álvaro Obregón	53 (31.73)	Chalco	1 (0.59)
Azcapotzalco	3 (1.79)	Chimalhuacán	3 (1.79)
Benito Juárez	6 (3.59)	Ecatepec	3 (1.79)
Coyoacán	5 (2.99)	Ixtapaluca	1 (0.59)
Cuajimalpa	2 (1.19)	Nezahualcóyotl	2 (1.19)
Cuauhtémoc	8 (4.79)	Tecámac	1 (0.59)
Gustavo A. Madero	17 (10.17)	Tlalnepantla	1 (0.59)
Iztacalco	6 (3.59)	<b>Total</b>	<b>12 (7.18)</b>
Magdalena Contreras	3 (1.79)	<i>Estado de la República Mexicana</i>	<i>Número de pacientes</i>
Miguel Hidalgo	1 (0.59)	Jalisco	1 (0.59)
Milpa Alta	2 (1.19)	Puebla	1 (0.59)
Tláhuac	2 (1.19)	<b>Total</b>	<b>2 (1.19)</b>
Tlalpan	4 (2.39)	<i>País</i>	<i>Número de pacientes</i>
Venustiano Carranza	7 (4.19)	Estados Unidos	1 (0.59)
Xochimilco	7 (4.19)	Guatemala	1 (0.59)
Iztapalapa	19 (11.37%)	<b>Total</b>	<b>2 (1.19)</b>
Desconocido	5 (2.99)		
<b>Total</b>	<b>151 (90.41)</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>167 (100)</b>

A H1N1, en 15 pacientes (9.43%) el virus identificado fue influenza A estacional, en 76 pacientes (47.79%) el resultado fue negativo. Un caso (0.62%) se reportó como indeterminado y el resultado de 6 (3.77%) pacientes está pendiente. (Figura 2) A los primeros 8 (4.80%) pacientes a quienes no se les tomó la muestra fue por haber fallecido o haberse dado de alta antes de contar con los insumos para su realización. El tiempo promedio de la notificación de los resultados a la unidad médica fue de 19.3 días; sin embargo, los límites de días fueron cuatro y 175. En 23 de los casos se realizó una prueba rápida previa a la toma del exudado faríngeo; en 19 pacientes el resultado de la prueba rápida fue positivo (que coincidió con el reporte de PCR en tiempo real) y en cuatro pacientes se reportó negativo. Cinco de los pacientes estudiados fueron médicos del hospital, con reporte de PCR negativo para la infección por el virus de la influenza A H1N1. De los 61 pacientes confirmados positivos para el virus de la influenza A H1N1, 24 (39.3%) tenían otra enfermedad, como: diabetes mellitus (16.6%), obesidad (25%), enfermedades pulmonares



**Figura 2.** Resultados de la prueba de PCR en tiempo real realizada en muestras de exudado faríngeo de pacientes con sospecha de infección por el virus de la Influenza A H1N1.

(25%), insuficiencia renal crónica (12.5%), hipertensión arterial sistémica (8.33%), VIH+ (4.1%) y otras afecciones (8.33%); 27 (44.3%) fueron del sexo masculino y 34 (55.7%) del femenino, con promedio de edad de 32.5 años. Los síntomas predominantes fueron: tos (85.2%), fiebre (78.6%), ataque al estado general (73.7%), disnea (72.2%) y dolor torácico (54%). (Cuadro 2)

**Cuadro 2.** Frecuencia de manifestaciones clínicas de los pacientes con infección por virus de la influenza A H1N1

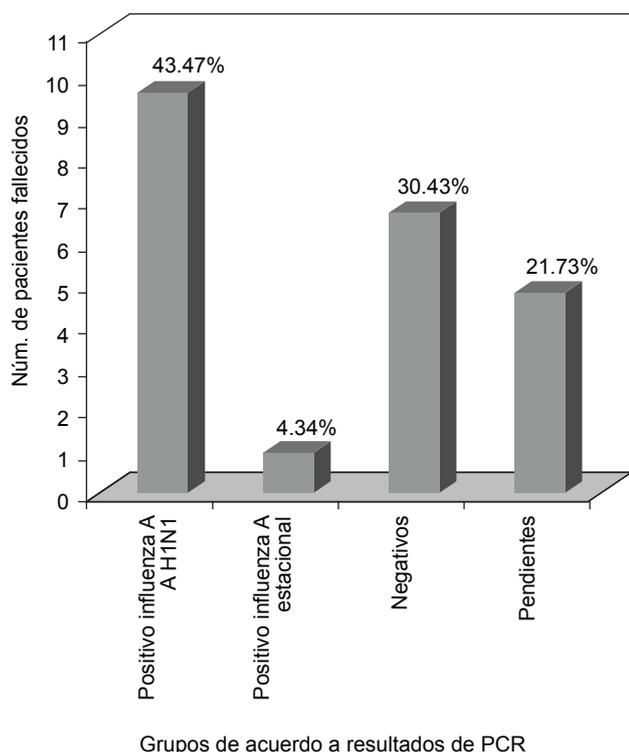
Manifestaciones clínicas	Frecuencia (%)
Fiebre	48 (78.6)
Tos	52 (85.2)
Cefalea	39 (64)
Ataque al estado general	45 (73.7)
Artralgias	40(65.6)
Mialgias	43 (70.5)
Odinofagia	31 (50.8)
Rinorrea	38 (62.3)
Disnea	44 (72.2)
Dolor torácico	33 (54)
Conjuntivitis	4 (6.6)
Otros (vómito, diarrea, dolor abdominal, náuseas)	11 (18)

La ocupación de los pacientes reportados como positivos para el virus de la influenza A H1N1 fue: ama de casa (hogar) con 40.98% de los casos, empleados (incluidos cinco médicos) 14.75%, comerciantes 13.11%, estudiantes 8.19%, chofer 6.55%, albañil 3.2%; carpintero, fotógrafo, panadero, payaso, contador, ayudante de guardería, edecán y un preso de reclusorio, fueron el 1.63% de afectados para cada oficio.

Dos de los casos fueron mujeres embarazadas, una de ellas con 38 semanas de gestación, con seguimiento del recién nacido, sin evidencia de infección perinatal. La otra paciente con 20 semanas de gestación fue tratada y egresada sin complicaciones obstétricas. En dos casos se refirió el antecedente de contacto previo con personas enfermas por el virus, en uno se documentó la aplicación previa de vacuna anti-influenza estacional en el 2008 y sólo un paciente había viajado a un estado de la República Mexicana.

La distribución de todos los pacientes estudiados fue: 94 ingresaron a Medicina Interna (56%), 22 (13%) a Terapia Intensiva, 19 (11%) a Cirugía General, 1(0.6%) a Ginecología y 32 (19%) al servicio de Urgencias, su paso a Cirugía General no fue por tener además padecimiento quirúrgico, sino por falta de espacio físico en Medicina Interna.

Todos los pacientes positivos al virus de la influenza A H1N1 y negativos pero con cuadro clínico compatible con dicha enfermedad fueron tratados con oseltamivir y antibiótico. Los pacientes que ingresaron a Terapia Intensiva tenían síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que requirieron apoyo mecánico ventilatorio con parámetros altos (PEEP: presión positiva al final de la espiración promedio de 18) maniobras de reclutamiento alveolar, aminas vasoactivas, altas dosis de sedación, relajantes musculares, esteroides, antibióticos, analgesia, antiviral. En 12 de esos pacientes se encontró asociación con alguna de las siguientes bacterias: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Burkordelia cepacia* y *Enterobacter cloacae*. Fallecieron 23 (13.77%) pacientes, 11 mujeres con edad promedio de 31.8 años y 12 hombres con edad promedio de 38 años. De estos, 10 (43.47%) se confirmaron como positivos para el virus de la influenza A H1N1, 1 (4.34%) con influenza A estacional, 7 (30.43%) reportados como negativos y 5 (21.73%) de los pacientes son del grupo que no se realizó la toma de muestra. (Figura 3)



**Figura 3.** Número de pacientes fallecidos por grupo según el resultado de la prueba de PCR en tiempo real.

## DISCUSIÓN

En abril de 2009 la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal, ante la alerta epidemiológica declarada por la Secretaría de Salud Federal por la infección por el virus de la influenza A H1N1, inicialmente llamado porcino, designó al Hospital General Dr. Enrique Cabrera como hospital de concentración para la atención de estos pacientes; de abril a septiembre en México se han reportado tres picos con mayor frecuencia de casos. En el mes de abril, a finales del mes de junio y en la primera semana de septiembre, en el hospital hubo dos picos que corresponden al mes de mayo y septiembre; en junio no se observó incremento, el mayor número de casos ocurrió en otros estados de la República Mexicana, como Chiapas, Yucatán y Jalisco.<sup>5</sup> Como en el resto del mundo, la población afectada fue la de edad productiva. Se ha reportado que afecta a hombres y a mujeres.<sup>4</sup> Nosotros encontramos mayor tendencia hacia el género femenino y, de acuerdo con la ocupación, las más afectadas fueron amas de casa (40.98%), lo que sugiere, a pesar de estar difundándose las

medidas sanitarias para evitar el contagio, que no se están llevando a cabo completamente o éstas son insuficientes. Es un grupo de población con muchas actividades fuera del hogar (acudir al supermercado, tintorería, llevar y recoger a los niños de la escuela, etc.), quienes de acuerdo con opiniones de algunas amas de casa entrevistadas en la sala de espera del hospital, el descuido puede ser secundario a que el ama de casa trata que el resto de la familia lleve ciertas medidas de protección, teniendo un descuido de su persona, se automedica y la mayor parte evita acudir al servicio médico hasta que se complica, por no descuidar su hogar. Por esto deben intensificarse las medidas de protección para este grupo en riesgo, incluidas las medidas higiénicas que hacen referencia a la compra e ingestión de alimentos en la vía pública. Esas medidas pueden difundirse mediante pláticas a padres de familia en las escuelas o por colonia, con prioridad en las delegaciones Álvaro Obregón, Iztapalapa y Gustavo A Madero, de donde provenía la mayoría de pacientes que llegaron a nuestro hospital. La Delegación Álvaro Obregón tuvo la mayor frecuencia por estar ubicado el hospital en dicha zona. Se ha reportado mayor riesgo en personas con comorbilidades como obesidad y enfermedades respiratorias.<sup>6,7</sup> En nuestros pacientes éstas se asociaron en 39.3% y el 60.7% restante estaban previamente sanos, en el futuro debe considerarse incluir a estas personas en el programa de vacunación, no sólo para la influenza A estacional, sino también en la vacunación anti-influenza A H1N1. La primera sólo se está aplicando a ciertos grupos de riesgo y la segunda en cuanto se cuente con ella en México, de acuerdo con lo publicado por el CDC se administrará a: mujeres embarazadas, los contactos familiares y cuidadores de niños menores de seis meses de edad, personal de salud y servicios médicos de emergencia, todas las personas de seis meses a 24 años de edad, los niños de seis meses hasta los 18 años de edad o adultos jóvenes 19 a 24 años de edad, personas de 25 a 64 años con problemas de salud asociados que las lleva a tener mayor riesgo de contagio.<sup>8</sup>

Los síntomas predominantes en los pacientes fueron: tos, fiebre, ataque al estado general, disnea y dolor torácico, que coincide con lo reportado en otras publicaciones nacionales e internacionales.<sup>6,9</sup> Esos síntomas no sólo fueron de los pacientes confirmados como H1N1, también se presentaron en pacientes reportados con prueba de PCR negativa, quienes clínicamente tenían la enfermedad y fueron tratados de igual forma, como lo ha señalado el

CDC.<sup>10</sup> El tratamiento no debe esperar la confirmación de laboratorio y una prueba rápida negativa no descarta dicha enfermedad, como ocurrió en nuestros pacientes donde el promedio de la notificación de los resultados de PCR a la unidad médica fue de 19.3 días. Los límites en días fueron: 4 y 175 días, y en 23 de los casos a quienes se realizó la prueba rápida previa a la toma de exudado faríngeo para PCR, en 19 pacientes el resultado de la prueba rápida fue positiva (lo que coincide con el reporte de PCR en tiempo real). En cuatro pacientes se reportó negativa. Otro factor que influye en dichos resultados es el retraso de los pacientes en acudir a un servicio médico y, por tanto, la toma de muestra de forma temprana. Fallecieron 23 pacientes, con edad promedio de 35 años, de los que sólo 10 (43.47%) fueron confirmados como positivos y 7 (30.43%) reportados como negativos, pero fallecieron por el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) secundario a neumonía adquirida en la comunidad, clínica y radiográficamente de las mismas características que los reportados como H1N1 positivos. La tasa de mortalidad de los pacientes que ingresan al Hospital General Dr. Enrique Cabrera por sospecha de infección por el virus de la influenza A H1N1 es de 138 pacientes por cada 1000 pacientes, con una prevalencia de dicha infección de 0.36. En Estados Unidos se ha reportado un número importante de mujeres embarazadas infectadas por la influenza A H1N1. Jamieson y colaboradores<sup>11</sup> reportaron que 44% del grupo estudiado fueron hispanas, 56% con 14-28 semanas de gestación y 26% mayor de 29 semanas. Nosotros sólo tuvimos dos casos, una de 38 semanas de gestación, a quien se le dio seguimiento, sin evidencia de infección perinatal y otra paciente con 20 semanas de gestación que recibió tratamiento antiviral de acuerdo con las guías de tratamiento de la OMS<sup>12</sup> y fue egresada sin complicaciones.

Sólo 13% de los pacientes en estado crítico se atendieron en Terapia Intensiva, porque la totalidad permaneció trabajando; sin embargo, la demanda fue mayor que el número de camas disponibles, por lo que esos pacientes se atendieron en otras áreas del hospital, casi todos en Medicina Interna. Eran pacientes con síndrome respiratorio agudo que requirieron asistencia mecánica ventilatoria con parámetros ventilatorios altos, aminas vasoactivas, antiviral y antibióticos, con patrones hemodinámicos y respiratorios similares a los publicados en otros artículos sobre pacientes en estado crítico con infección por el virus

de la influenza A H1N1.<sup>13,14</sup> Es indispensable capacitar a los médicos no intensivistas en la atención de estos pacientes, porque se continuarán recibiendo en unidades de cuidados intensivos con pocas camas.

## CONCLUSIONES

El conocimiento del perfil epidemiológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1 puede ayudar al diagnóstico clínico temprano y tratamiento oportuno, para evitar complicaciones respiratorias que pueden ser mortales e incrementar las medidas de protección a ciertos grupos de la población de acuerdo con su ocupación. La infección por el virus de la influenza A H1N1 al parecer está subestimada por el retraso en la toma de muestras y el reporte tardío de la prueba confirmatoria.

## REFERENCIAS

1. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, et al. Mortality due to influenza in the United States. An annualized regression approach using multiple cause mortality data. *Am J Epidemiol* 2006;163:181-187.
2. Beigel J. Influenza. *Crit Care Med* 2008;36(9):2660-2666.
3. Steirn RA. Lessons from outbreak of H1N1 influenza. *Ann Intern Med* 2009;151:59-62.
4. Fajardo-Dolci GE, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por Influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Publica Mex* 2009;51:361-371.
5. Secretaría de Salud. Comunicación social. Reporte de casos de influenza hasta el 26 de septiembre del 2009. Disponible en: [http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion\\_actual\\_epidemia\\_260909.pdf](http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260909.pdf)
6. Domínguez CG, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, et al. Critically Ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) in México. *JAMA-EXPRESS* 2009; 302(17): E1-E8.
7. Burns SM. H1N1 influenza is here. *J Hosp Infect* 2009;10:1-3.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2009 H1N1 Vaccination Recommendations. Key Facts About Seasonal Flu Vaccine. 2009.
9. Pérez PR, De la Rosa ZD, Ponce de Leon S, Hernández M, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;137:680-689.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. (22 de septiembre del 2009). Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>

11. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.com* 2009; 374:451-58.
12. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1)2009 Influenza and other Influenza. (20 de Agosto del 2009). Disponible en: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)
13. Opal SM. Swineflu, pandemics and critical care. *Critical Care* 2009;13:146.
14. The ANZIC influenza investigators. Critical Care services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zeland. *N Engl J Med* 2009;361.

## Delirium en el enfermo grave

Raúl Carrillo-Esper,\* Jesús Ojino Sosa-García\*\*

### RESUMEN

El delirium tiene una elevada incidencia en los enfermos graves internados en unidades de terapia intensiva. Es un factor de riesgo independiente de: mortalidad, estancia y ventilación mecánica prolongada, y deterioro cognitivo a mediano y largo plazo. La falta de protocolos de diagnóstico de este padecimiento en las unidades de terapia intensiva para su diagnóstico temprano y atención oportuna, repercute negativamente en la evolución y pronóstico del enfermo grave. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el delirium y proponer a la comunidad médica que atiende enfermos graves la necesidad de implantar protocolos para su diagnóstico y tratamiento con la finalidad de mejorar la calidad y seguridad de atención en las unidades de terapia intensiva.

**Palabras clave:** delirium, haloperidol, unidades de terapia intensiva.

### ABSTRACT

Delirium has a high incidence in critical ill patients admitted in the intensive care unit (ICU). It is independent risk in mortality, ICU permanence, prolonged use of mechanical ventilation support and progressive loss of mental functions. The lack of protocols for the early diagnosis and treatment has a negative impact in the survival. The primary target of this paper is to review the current concepts of delirium in critical ill patients and to propose to the medical community the need of the use of guidelines for prompt diagnosis and treatment.

**Key words:** Delirium, haloperidol, CAM-ICU

El delirium tiene una elevada incidencia en el enfermo grave y es factor independiente de riesgo de muerte, estancia prolongada en unidades de terapia intensiva y complicaciones. Puesto que en la mayor parte de las unidades de terapia intensiva se infravalora al delirium, consideramos que dicha situación debe modificarse mediante la implantación de protocolos de evaluación cotidiana y tratamiento temprano y oportuno que se vean reflejados en la evolución y pronóstico de los enfermos. Por lo anterior, se pone a consideración de la comunidad médica en general, y sobre todo de quienes se dedican a la atención de enfermos internados en unidades de terapia

intensiva, el siguiente trabajo que tiene como propósito actualizar, con base en la medicina basada en la evidencia, los conceptos más recientes vinculados con este interesante y emergente tema, además de hacer recomendaciones en relación con su evaluación y tratamiento.

### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del delirium en unidades de terapia intensiva se reporta entre 20 y 80%, dependiendo de las características de la población de pacientes incluidos y del instrumento utilizado para su evaluación.<sup>1,2</sup> Su incidencia se ha incrementado en los últimos años por el ingreso cada vez más frecuente a las unidades de terapia intensiva de pacientes mayores de 60 años de edad. Los estudios recientes encuentran que el delirium lo padecen 20 a 50% de los pacientes con bajo grado de severidad de la enfermedad que no reciben ventilación mecánica y 60 a 80% de quienes reciben ventilación mecánica.<sup>3-7</sup> El delirium es un predictor de reintubación, incluso tres veces más el valor basal y de estancia de más de 10 días adicionales en hospitalización. El delirium en unidades de terapia intensiva se asocia con alta tasa de mortalidad hospitalaria.<sup>8-12</sup> Des-

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

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

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, México, DF.

Recibido: 27 agosto, 2009. Aceptado: noviembre, 2009

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Sosa García JO. Delirium en el enfermo grave. Med Int Mex 2010;26(2):130-139.

afortunadamente, el médico sólo reconoce el delirium en 66 a 84% de los pacientes que experimentan esta complicación, y que erróneamente puede atribuirse a demencia y depresión asociadas en pacientes ancianos críticamente enfermos.<sup>13,14</sup> Otra razón por la que el delirium se subdiagnostica es por la falta de una metodología diagnóstica adecuada y por la fluctuación clínica natural, propia de la enfermedad. El delirium es un riesgo acumulado, por cada día que se padece se asocia con 20% de riesgo de hospitalización prolongada e incremento de 10% en el riesgo de muerte. El delirium incrementa los costos de atención en la Unidad de Terapia Intensiva en comparación con los enfermos que no lo padecen (22,346 dólares *versus* 13, 332 dólares y costo hospitalario de 41,836 dólares *versus* 27,106 dólares). De 10 a 24% de los pacientes con delirium padecen disfunción cognitiva prolongada.<sup>15,16</sup>

## DEFINICIÓN

La palabra delirium deriva del verbo *delirare* que significa “estar loco”, “trastornado” o “tonto”. Literalmente, el prefijo *de* significa “estar lejos o abajo” y *lira* significa “arrugado” o “campos de camiones”. El delirium, de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM-IV-TR (siglas de Diagnosis and Statistical Manual of the Mental Disorders) se define como una alteración de la conciencia con inatención, acompañada de alteraciones cognitivas o de percepción que se desarrollan en un corto periodo (horas o días) y fluctúan con el tiempo.<sup>17</sup> Los cambios cognitivos se manifiestan como alteraciones de la memoria, desorientación, agitación o habla confusa. Las alteraciones de la percepción se manifiestan como alucinaciones (casi siempre visuales), ilusiones o delusiones. El delirium se ha denominado en forma indistinta como psicosis de la Unidad de Terapia Intensiva, síndrome de la UTI, estado confusional agudo, encefalopatía séptica e insuficiencia cerebral aguda. (Cuadro 1)

Con el propósito de unificar criterios, el término delirium se refiere al padecimiento en sí y el delirio es la manifestación clínica propia de la enfermedad.

El consenso más reciente relacionado con la unificación del término delirium y a sus subtipos de acuerdo con los síntomas psicomotores, lo clasifica en: delirium hiperactivo, hipoactivo o mixto.<sup>18-22</sup>

1. Hiperactivo (1.6%): se caracteriza por agitación, agresividad, inquietud, labilidad emocional, tendencia a retirarse sondas, catéteres y tubos. La forma pura es rara y se asocia con mejor pronóstico.
2. Hipoactivo (43.5%): se caracteriza por letargia, indiferencia afectiva, apatía y disminución en la respuesta a estímulos externos. Con la prescripción de medicamentos psicoactivos es más prevalente que el hiperactivo. Es el más común y se asocia con prolongación de la estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad; está subdiagnosticado en 66 a 84% de los pacientes hospitalizados.
3. Mixto (54.1%): con características de los dos anteriores.<sup>23</sup>

El delirium puede confundirse con la demencia, pero las alteraciones cognitivas en ambos son diferentes. La demencia se define como una alteración de la memoria y la alteración cognitiva asociada con ella. Evoluciona en meses o años y empeora progresivamente. El diagnóstico diferencial entre ambas es posible en la mayoría de los casos.<sup>24</sup> (Cuadro 2)

## FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El cerebro reacciona a infecciones y lesiones sistémicas con una producción que incluye: citosinas, infiltración celular y daño tisular. Esta respuesta inflamatoria local altera el patrón de la actividad neuronal que resulta en delirium. La inflamación cerebral local y la activación subsecuente del sistema nervioso central están acompañadas de inflamación sistémica, incluidas la producción

### Cuadro 1. Criterios diagnósticos de delirium DSM-IV

Criterio A Alteraciones de la conciencia, con reducción de la capacidad de enfoque, sustracción o de atención.

Criterio B Alteraciones cognitivas (memoria, orientación y lenguaje), alteraciones perceptuales (delusión, ilusión o alucinación) que no son explicadas por demencia preexistente.

Criterio C Presentación de horas o días y tiende a ser fluctuante durante el transcurso del día.

Criterio D Evidencia de una causa etiológica.

**Cuadro 2.** Diagnóstico diferencial entre delirium y demencia

	<i>Delirium</i>	<i>Demencia</i>
Inicio	Súbito	Lento
Duración	Días o semanas	Años
Reversibilidad	Fluctuante	Persistente y progresiva
Variación nocturna	Casi siempre peor	Peor
Nivel de conciencia y orientación	Fluctuante, desorientado	Alterado, empeorando
Atención y memoria	Inatención y pobre memoria a corto plazo	Atención retenida, pero pérdida de la memoria a corto plazo
Área cognitiva	Déficit cognitivo focal o global	Falla cognitiva global
Síntomas psicóticos	Alucinaciones (visuales), delusión e ilusiones	Infrecuente
Lenguaje	Palabras incoherentes	Dificultad para encontrar las palabras
Otras alteraciones o síntomas físicos	Comorbilidades frecuentemente presentes	Comorbilidades frecuentemente presentes
Electroencefalograma	Generalmente lento y difuso	Variable

de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta e interferón gamma.<sup>25-32</sup>

El delirium es secundario a un desequilibrio en la síntesis, liberación e inactivación de neurotransmisores que modulan el control de la función cognitiva, comportamiento y humor. Los tres neurotransmisores involucrados en la fisiopatología del delirium son: dopamina, ácido gamma amino butírico (GABA) y la acetilcolina. La dopamina incrementa la actividad de las neuronas y el GABA y acetilcolina disminuyen la excitabilidad neuronal. Un desequilibrio en uno o más de estos neurotransmisores da como resultado inestabilidad neuronal y de la neurotransmisión. En general, un exceso de dopamina y la pérdida de acetilcolina son los dos problemas principales en la fisiopatología central del delirium. Existen otros sistemas de neurotransmisión involucrados en el delirium: alteración de la serotonina, hiperfunción de las endorfinas e incremento de la actividad neuroadrenérgica central. Otros factores denominados como deliriogénicos en pacientes en unidades de terapia intensiva son las anomalías inflamatorias inducidas por endotoxinas y citosinas, como el factor de necrosis tumoral, hipoxemia, perfusión cerebral inadecuada, alteraciones metabólicas, terapia médica, como: ventilación mecánica y uso de medicamentos sedantes y analgésicos.<sup>33-47</sup> (Figura 1)

### Factores de riesgo

En la última década, en múltiples investigaciones se han identificado numerosos factores de riesgo para delirium. Los pacientes altamente vulnerables al delirium pueden experimentar alteraciones después de un estrés psicológico

leve. Es posible estratificar a los pacientes en grupos de riesgo dependiendo del número de factores de riesgo existentes. La coexistencia de tres o más factores incrementa la posibilidad de delirium aproximadamente 60%, lo que con frecuencia sucede en el enfermo grave.<sup>48-52</sup>

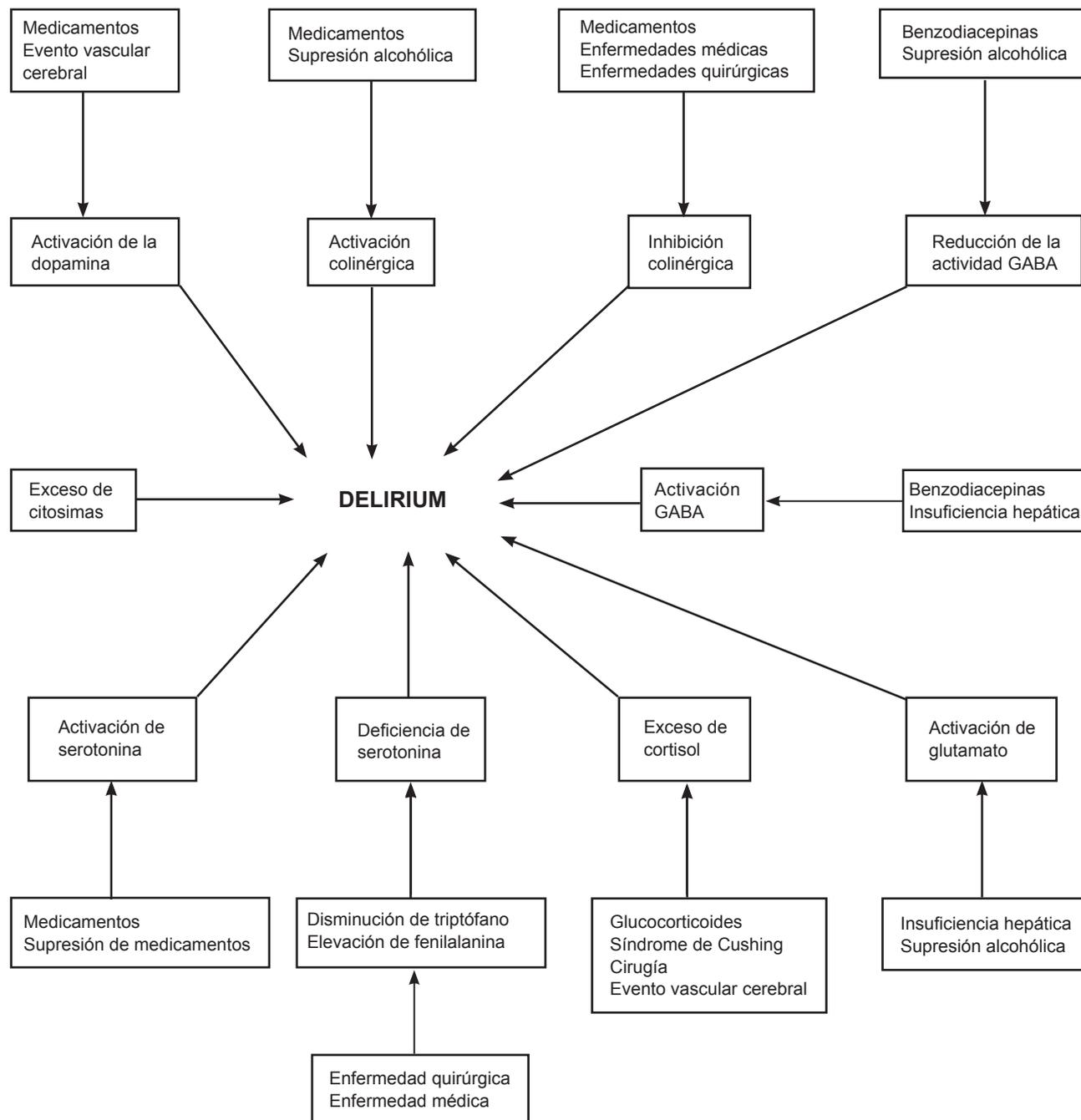
Los factores de riesgo son:

- Factores del huésped (edad, hipertensión, tabaquismo, alteraciones cognitivas).
- Enfermedad aguda (sepsis, hipoxemia, índice de severidad pronóstica alto).
- Factores iatrogénicos o ambientales (medicamentos psicoactivos, alteraciones metabólicas, medicamentos anticolinérgicos, sedantes y analgésicos).

Las benzodiacepinas, opioides y otras drogas psicoactivas se asocian con incremento del riesgo relativo de 3 a 11 veces, y el número y frecuencia de medicamentos psicoactivos incrementa el riesgo de delirium de 4 a 10 veces. Los sedantes y analgésicos son factores de riesgo independientes para la transición del estado cognitivo delirium-coma o delirium por sí solo. El incremento de la edad y una elevada puntuación de APACHE II son predictores independientes de transición de delirium-coma y delirium (valor  $p < .05$ ).<sup>53,54</sup>

Inouye<sup>55,56</sup> desarrolló un modelo predictivo de delirium y dividió los factores de riesgo en dos categorías:

- Predisponentes: ingresan con estos factores al hospital e indican la vulnerabilidad basal. En esta categoría figuran: edad superior a los 70 años, procedencia de una residencia-asilo, depresión, demencia, apolipoproteína fenotipo E4, accidente cerebro vascular previo, epilepsia,



**Figura 1.** Neurotransmisores y biomarcadores del delirium

tratamiento con medicamentos psicoactivos, alcoholismo o ingestión de drogas ilícitas, hipo o hipernatremia, hipo o hiperglucemia, hipo o hipertiroidismo, hipotermia o fiebre, insuficiencia hepática, renal o cardíaca, choque, desnutrición, procedimientos invasores y enclaustramiento.

Dubois<sup>46</sup> determinó que la hipertensión preexistente y el tabaquismo están significativamente asociados con el delirium en la Unidad de Terapia Intensiva. Ouimet<sup>57</sup> reportó que la hipertensión y el alcoholismo están asociados con delirium. Pandharipande<sup>54</sup> reportó en pacientes

de origen médico de unidades de terapia intensiva que el incremento en la edad y la gravedad de la enfermedad fueron predictores independientes significativos de la transición a delirium.

2. Precipitantes: incluyen estímulos nociceptivos o lesiones, o factores relacionados con la hospitalización, como: hipoxia, alteraciones metabólicas, desequilibrio electrolítico, infección aguda, deshidratación, hipertermia, traumatismo craneoencefálico, alteraciones vasculares, inmovilización, insomnio, medicamentos psiquiátricos y neoplasias intracraneales. Ante un factor predisponente, la presencia de uno precipitante favorece la aparición de delirium. Las benzodiazepinas (lorazepam), opioides, propofol y otros medicamentos psicoactivos incrementan entre 3 y 11 veces el riesgo de delirium. Entre los opioides, el fentanilo es el que lo induce con más frecuencia.<sup>58,59</sup>

### Monitoreo y diagnóstico

Las guías de la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (siglas en inglés SCCM: Society of Critical Care Medicine) para la sedación y analgesia del 2002 recomiendan la vigilancia de rutina de delirium en pacientes que reciben ventilación mecánica. El monitoreo neurológico está integrado en dos fases aprobadas para sedación y delirium.<sup>60</sup>

En la primera fase, la evaluación neurológica en la Unidad de Terapia Intensiva está encaminada a determinar el nivel de conciencia-sedación del paciente mediante una valoración objetiva. Las escalas de sedación ayudan a proveer un lenguaje común para el equipo multidisciplinario en las metas de tratamiento del paciente. La escala de Ramsay ha sido la más utilizada durante décadas en la práctica clínica (Cuadro 3). La Escala de Sedación y Agitación y la Escala de Sedación-Agitación de Richmond (del inglés RASS Richmond Agitation Sedation Scale) recientemente se validaron en pacientes críticamente enfermos para diferenciar los niveles de sedación basados en el estímulo verbal y físico.<sup>61-65</sup> (Cuadros 4 y 5)

La segunda etapa consiste en valorar la función cerebral en los pacientes críticamente enfermos. Las herramientas validadas para el monitoreo del delirium en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva son: lista de verificación de delirium en cuidados intensivos (del inglés Intensive care delirium screening checklist) y la valoración de confusión en la Unidad de Terapia Intensiva (del inglés confusion assesment method for the UCI CAM-UCI).

**Cuadro 3.** Escala de sedación de Ramsay

Nivel	Descripción
Despierto	
1	Con ansiedad y agitación o inquieto
2	Cooperador, orientado y tranquilo
3	Somnoliento. Responde a estímulos verbales normales
Dormido	
4	Respuesta rápida a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo
5	Respuesta perezosa a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo
6	Ausencia de respuesta a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo

**Cuadro 4.** Escala de agitación-sedación

Puntuación	Nivel de sedación	Respuesta
7	Agitación peligrosa	Intenta retirarse el tubo endotraqueal y los catéteres; intenta salirse de la cama, arremete contra al personal
6	Muy agitado	No se calma al hablarle, muerde el tubo, necesita contención física
5	Agitado	Ansioso o con agitación moderada, intenta sentarse, pero se calma al estímulo verbal
4	Calmando y cooperador	Calmando y cooperador. Calmado o fácilmente despertable, obedece órdenes
3	Sedado	Difícil de despertar, se despierta con estímulos verbales o con movimientos suaves, pero se vuelve a dormir enseguida. Obedece órdenes sencillas
2	Muy sedado	Puede despertar con estímulo físico, pero no se comunica, ni obedece órdenes. Puede moverse espontáneamente
1	No despertable	Puede moverse o gesticular levemente con estímulos dolorosos, pero no se comunica ni obedece órdenes

(Cuadro 6) La primera consta de ocho apartados con una sensibilidad de 99% y especificidad de 64%, cada uno de los ocho apartados se cataloga como presente o ausente y se le asignan de 1 a 0 puntos, respectivamente y se suman. Un total de  $\geq 4$  puntos indica delirium. La segunda herramienta de valoración tiene una sensibilidad y especificidad de 95%. La valoración de delirium a través de la CAM-UCI incorpora las cuatro claves que definen delirio

**Cuadro 5.** Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Puntuación	Denominación	Descripción	Exploración
+4	Combativo	Combativo, violento, con peligro inmediato para el personal	Observar al paciente
+3	Muy agitado	Agresivo, intenta retirarse los tubos o catéteres	
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito; "lucha" con el ventilador	
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos	
0	Alerta y calmado	No está plenamente alerta, pero se mantiene ( $\geq 10$ segundos) despierto (abre los ojos y sigue con la mirada) a la llamada	
-1	Somnoliento	Despierta brevemente ( $< 10$ segundos) a la llamada con seguimiento con la mirada	Llamar al enfermo por su nombre y decirle "abra los ojos y míreme"
-2	Sedación leve	Movimiento o abre los ojos a la llamada (pero sin seguimiento con la mirada)	
-3	Sedación moderada	Sin respuesta a la llamada, pero movimiento o abre los ojos al estímulo físico	Estimular al enfermo sacudiendo su hombro o frotando sobre la región esternal
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz ni al estímulo físico	
-5	Sin respuesta		

**Cuadro 6.** Escala de Delirium en la Unidad de Cuidados Intensivos (CAM/ICU).

Criterios y descripción de ICAM-CIU			
<b>1. Comienzo agudo o evolución fluctuante</b>		Ausente	Presente
Es positivo si la respuesta es Sí a 1A o 1B			
<b>1A.</b> ¿Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental sobre el estado basal?			
<b>1B.</b> ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas? Es decir, ¿tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en gravedad, evidenciado por la fluctuación de una escala de sedación (p.e., RASS), o GCS, o en la evaluación previa de delirio?			
<b>2. Falta de atención</b>		Ausente	Presente
¿Tuvo el paciente dificultad para fijar la atención, evidenciada por puntuaciones $< 8$ en cualquiera de los componentes visual o auditivo del ASE?			
<b>2A.</b> Comience con el ASE de letras. Si el paciente es capaz de hacer esta prueba y la puntuación es clara, anote esta puntuación y pase al punto 3			
<b>2B.</b> Si el paciente no es capaz de hacer esta prueba o la puntuación no está clara, haga el ASE de figuras. Si hace las dos pruebas use el resultado del ASE de figuras para puntuar			
<b>3. Pensamiento desorganizado</b>		Ausente	Presente
¿Hay evidencia de pensamiento desorganizado o incoherente evidenciado por respuestas incorrectas a 2 o más de las 4 preguntas, y/o incapacidad para obedecer órdenes?			
<b>3A. Preguntas de Sí o No</b> (alternar grupo A y grupo B):			
<b>Grupo A</b>			
¿Puede flotar una piedra en el agua?			
¿Hay peces en el mar?			
¿Pesa un kilo más que dos kilos?			
¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?			
<b>Grupo B</b>			
¿Puede flotar una hoja en el agua?			
¿Hay elefantes en el mar?			
¿Pesan dos kilos más que un kilo?			
¿Se puede usar un martillo para cortar madera?			
<b>3B. Órdenes</b>			
Decir al paciente: "Muestre cuántos dedos hay aquí". Enseñar dos dedos, colocándose delante del paciente. Posteriormente decirle: "Haga lo mismo con la otra mano". El paciente tiene que obedecer ambas órdenes			
<b>4. Nivel de conciencia alterado</b>		Ausente	Presente
Es positivo si la puntuación RASS es diferente de 0			
Puntuación global		Si	No
Si el 1 y el 2 y cualquiera de los criterios 3 ó 4 están presentes el enfermo tiene delirio			

de acuerdo con el DSM-IV de la Asociación Americana de Psiquiatría. Los cuatro puntos son: 1. Cambios en el estado mental basal o curso fluctuante del estado mental. 2. Inatención. 3. Pensamiento desorganizado y 4. Alteración del nivel de conciencia. El delirium se presenta mínimo con dos puntos.

## TRATAMIENTO

La prevención y tratamiento del delirium requieren un equipo multidisciplinario, que se divide en intervenciones no farmacológicas y farmacológicas.

### Prevención primaria y medidas no farmacológicas

En los pacientes hospitalizados en áreas diferentes a la Unidad de Terapia Intensiva, la modificación de los factores de riesgo ha resultado en una reducción relativa de 40% en el desarrollo de delirium. Los protocolos se enfocan a la optimización de los factores de riesgo a través de los siguientes métodos: reorientación repetida del paciente por voluntarios y enfermeras capacitadas, provisión de actividades que estimulan el conocimiento tres veces al día. Las medidas no farmacológicas incluyen: normalización del sueño, actividades de movilización temprana, retiro de catéteres y sujeción física, uso de lentes, aparatos auriculares, desimpactación, y corrección temprana de la deshidratación.<sup>66</sup>

### Medidas farmacológicas

Los medicamentos deben indicarse sólo después de una adecuada atención y corrección de los factores modificables. Es importante reconocer que el delirium puede ser una manifestación aguda que pone en peligro la vida y requiere atención inmediata; por ejemplo: hipoxia, hipoglucemia, alteraciones metabólicas o en estados de choque.

Las benzodiazepinas que suelen indicarse para la sedación de pacientes internados en Unidades de Terapia Intensiva, no se recomiendan para tratar el delirium porque inducen sedación profunda, exacerbaban el estado confusional y supresión respiratoria, son de elección en el tratamiento del delirium tremens y convulsiones.

Los agonistas de los receptores alfa 2, como la dexmedetomidina para sedación a corto plazo en Unidad de Terapia Intensiva. Este agente inhibe la liberación de norepinefrina, por eso logra su efecto de sedación.

Maldonado<sup>67</sup> realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que incluyó pacientes de cirugía cardíaca con cierre esternal perioperatorio que se asignaron al azar a recibir sedación con dexmedetomidina, propofol o midazolam. Los pacientes con dexmedetomidina tuvieron una significativa baja incidencia de delirium postoperatorio (8%) comparado con propofol (50%) y midazolam (50%).

En la actualidad, ningún fármaco ha sido aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) para el tratamiento del delirium. Las guías de la SCCM recomiendan el haloperidol como el fármaco de elección. El haloperidol es una butirofenona con efecto antipsicótico, es el agente neuroléptico más ampliamente utilizado para el delirium, no suprime el centro respiratorio y su mecanismo de acción es por bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina.<sup>68</sup>

De acuerdo con la guía Panamericana e Ibérica, las Recomendaciones para el Manejo del Delirium son: haloperidol con dosis de 2.5 a 5 mg intravenosos, con intervalos de 20 a 30 minutos, hasta el control de los síntomas. En algunos pacientes se llegan a requerir dosis muy elevadas, e incluso infusión continua de 5 y hasta 25 mg por hora.<sup>69</sup>

A diferencia de los opioides, las benzodiazepinas y el propofol, la dexmedetomidina se asocia menos con delirio en el posoperatorio, por lo que podría ser una alternativa adecuada para el tratamiento de la ansiedad en estos casos.

Los nuevos agentes antipsicóticos, como la risperidona, cipracidona y olanzapina pueden indicarse en el tratamiento del delirium. Estos medicamentos podrían ser, teóricamente, superiores al haloperidol, sobre todo en el delirium hipoactivo y mixto, porque no sólo actúan sobre los receptores dopaminérgicos, sino que también modifican la acción de neurotransmisores, como la serotonina, la acetilcolina y la norepinefrina. Los nuevos antipsicóticos pueden ser una alternativa eficaz y se recomiendan en los casos en los que el haloperidol esté contraindicado o desencadene efectos adversos. Su principal limitación es la no disponibilidad en presentación parenteral, lo que restringe su prescripción a los enfermos que toleren la administración enteral.

En un análisis retrospectivo se demostró que el haloperidol disminuye la mortalidad en los pacientes graves en ventilación mecánica.<sup>70</sup> Los efectos adversos de los antipsicóticos típicos y atípicos incluyen: hipotensión, dis-

tonías agudas, efectos extrapiramidales, espasmo laríngeo, hipertermia maligna, alteraciones de la glucosa y lípidos, efectos colinérgicos: boca seca, estreñimiento y retención urinaria. El efecto adverso que pone en riesgo la vida es la taquicardia ventricular atípica, por lo que estos agentes no deben indicarse en pacientes con intervalo QT prolongado, al menos que sea absolutamente necesario.

## CONCLUSIONES

El delirium es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes graves de las unidades de terapia intensiva, y se considera un factor de riesgo independiente de estancia prolongada, mortalidad y déficit cognitivo persistente a mediano y largo plazo; por ello es decisiva la identificación temprana por parte del personal de salud. Con base en la evidencia científica existen diferentes métodos de valoración. El CAM-ICU es la herramienta más rápida y sencilla de vigilancia de pacientes con factores de riesgo predisponentes y precipitantes para delirium. Por esto consideramos que en la vigilancia integral del paciente grave debe incluirse una evaluación cotidiana y tratamiento temprano y oportuno del delirium, acciones que se reflejarán en la evolución y pronóstico de los enfermos.

## REFERENCIAS

- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27:859-864.
- McNicol L, Pisani MA, Zhang Y, et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:591-598.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-1379.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAMICU). *JAMA* 2001;286:2703-2710.
- Lin SM, Liu CY, Wang CH, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:2254-2259.
- Pandharipande P, Costabile S, Cotton B, et al. Prevalence of delirium in surgical ICU patients [abstract]. *Crit Care Med* 2005;33:A45.
- Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, et al. Delirium: the occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992;152:334-340.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-1762.
- Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892-1900.
- Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, et al. Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:1226-1234.
- Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9:R375-R381.
- Miller RR, Shintani A, Girard TD, et al. Delirium predicts extubation failure [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:42.
- Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:66-73.
- Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:50-56.
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:955-962.
- Marcantonio ER, Simon SE, Bergmann MA, et al. Delirium symptoms in post-acute care: prevalent, persistent, and associated with poor functional recovery. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:4-9.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatric Pub 2000;p:135-137.
- Milisen K, Foreman MD, Godderis J, et al. Delirium in the hospitalized elderly: nursing assessment and management. *Nurs Clin North Am* 1998;33:417-436.
- Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:75-85.
- O'Keefe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 1999;28:115-119.
- Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994;271:134-139.
- Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994;97:278-288.
- Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-484.
- Trzepacz PT, Mulsant BH, Dew MA, Pasternak R, Sweet RA, Zubenko GS. Is delirium different when it occurs in dementia? A study using the delirium rating scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:199-204.
- Perry VH, Andersson B, Gordon S. Macrophages and inflammation in the central nervous system. *Trends Neurosci* 1993;16:268-273.
- Rothwell NJ, Luheshi G, Toulmond S. Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology and pathology. *Pharmacol Ther* 1996; 69:85-95.

27. Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Endotoxin Res* 2003;9:409-413.
28. Munford RS, Tracey KJ. Is severe sepsis a neuroendocrine disease? *Mol Med* 2002; 8:437-442.
29. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003;9:125-134.
30. Woiciechowsky C, Asudullah K, Nestler D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced brain injury. *Nat Med* 1998;4:808-813.
31. Woiciechowsky C, Schoening B, Daberkow N, et al. Brain IL-1 beta induces local inflammation but systemic anti-inflammatory response through stimulation of both hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system. *Brain Res* 1999;816:563-571.
32. Nicholson TE, Renton KW. The role of cytokines in the depression of CYP1A activity using cultured astrocytes as an in vitro model of inflammation in the CNS. *Drug Metab Dispos* 2002;30:42-46.
33. Justic M. Does 'ICU psychosis' really exist? *Crit Care Nurse* 2000;20:28-37.
34. Webb JM, Carlton EF, Geeham DM. Delirium in the intensive care unit: are we helping the patient? *Crit Care Nurs Q* 2000;22:47-60.
35. Crippen D. Treatment of agitation and its comorbidities in the intensive care unit. In: Hill NS, Levy MM, editors. *Ventilator management strategies for critical care*. New York: Marcel Dekker, 2001;p:243-284.
36. Fulkerson W, MacIntyre N, Stamler J, Crapo J. Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med* 1996;156:29-38.
37. Bellingan G. The pulmonary physician in critical care- 6: the pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:540-546.
38. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feurstein GZ. Brain injury and inflammation: a putative role for TNF-alpha. *Ann N Y Acad Sci* 1995;116:62-71.
39. Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002;28:369-375.
40. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:401-404.
41. Suter PM. MV causes lung inflammation and systemic immune depression: a balance of fire and ice. *Intensive Care Med* 2002;28:383-385.
42. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413-1417.
43. Plotz FB, Vreugdenhil HAE, Slutsky AR, et al. Mechanical ventilation alters the immune response in children with lung pathology. *Intensive Care Med* 2002; 28:486-492.
44. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy: definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;275:470-473.
45. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al. The impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veteran's Administration Systematic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med* 1990;18:801-806.
46. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-1304.
47. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994;272:1518-1522.
48. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1-20.
49. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275:852-857.
50. Inouye SK, Viscoli C, Horwitz RI, et al. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993; 119:474-481.
51. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994;271:134-139.
52. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-1900.
53. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lyndon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med* 1999; 106:565-573.
54. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Ely EW. Sedative and analgesic medications are independent risk factors in ICU patients for transitioning into delirium. *Crit Care Med* 2004; 32:A19.
55. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993;119:474-481.
56. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852-857.
57. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-1304.
58. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:759-767.
59. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998;86:781-785.
60. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119-141.
61. Ramsay M, Savege TM, Simpson ER, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-659.
62. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald W. Sedation in the intensive care unit. *JAMA* 2000;283:1451-1459.
63. Riker R, Picard JT, Fraser G. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-1329.
64. Sessler CN, Gosnell M, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-1344.

- 
65. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-2991.
  66. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340:669-676.
  67. Maldonado JR, van der Starre PJ, Wysong A. Post-operative sedation and the incidence of ICU delirium in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003, ASA Meeting Abstracts.
  68. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98:428-436.
  69. Celis-Rodríguez E, Besso J, Birchenall C, et al. M. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgésia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva* 2007;31(8):428-471.
  70. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005;33:226-229.

## Terapéutica con agentes biológicos y riesgo de infecciones oportunistas

María Micaela Martínez Balbuena,\* Pablo Adrián Sánchez Reyes,\* Tania Teresa Mora Arias,\* Federico Leopoldo Rodríguez Weber\*\*

### RESUMEN

En la actualidad se reconoce cada vez más la importancia del sistema inmunológico en los procesos fisiopatológicos que dan lugar a nuevas biotecnologías, como el desarrollo de agentes biológicos basados en anticuerpos monoclonales. Su sitio de acción se encuentra en los receptores de linfocitos T o B, que limitan los procesos inmunopatológicos. Los cuatro mecanismos básicos son: el bloqueo de la interacción entre el receptor y el ligando, lisis celular mediada por complemento, lisis celular mediada por anticuerpos y a través de vehículos. Su utilidad se ha demostrado en diversas enfermedades inmunológicas y neoplásicas, particularmente en pacientes con pobre respuesta al tratamiento convencional, y son una de las áreas más innovadoras de investigación clínica. Las complicaciones más frecuentes se relacionan con síntomas constitucionales asociados con la administración intravenosa, como: fiebre, hipotensión, artralgias y mialgias o a reacciones inflamatorias locales vinculadas con la administración subcutánea. Sin embargo, la complicación más grave es la infección por microorganismos oportunistas, por lo que todos los pacientes deben seguir un protocolo de escrutinio y prevención antes de iniciar el tratamiento.

**Palabras clave:** agentes biológicos, factor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales, infecciones oportunistas.

### ABSTRACT

In recent years, the role of the immune system in the physiopathology of disease processes has gained greater recognition, giving way to new biotechnologies such as monoclonal antibody based biological agents. These antibodies limit immunopathological processes by targeting T and B lymphocyte receptors. The four basic mechanisms are receptor to ligand blocking, complement mediated cellular lysis, antibody mediated cellular lysis and through vehicles. Their effectiveness in a variety of diseases has been demonstrated, especially for patients resistant to conventional therapy, and represents one of the most innovative areas of clinical research. The most frequent complications are related to constitutional symptoms with intravenous administration such as fever, hypotension, arthralgias and myalgias, and a local inflammatory response with subcutaneous administration. However, because infection by opportunistic microorganisms is the most severe complication, all patients require appropriate scrutiny and prevention measures before treatment is started.

**Key words:** Biological agents, tumor necrosis factor, monoclonal antibodies, opportunistic infections.

El sistema inmunológico adaptativo está constituido por dos partes: 1) *inmunidad celular* y 2) *inmunidad humoral*. Los principales responsables de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras

que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B, ambos proceden de una célula madre común. La médula ósea es el principal lugar de maduración de las células B, mientras los precursores de las células T se originan en células madre hematopoyéticas y migran al timo para su maduración. El grupo celular compuesto por linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células dendríticas y de Langerhans, penetra en la circulación y migra a los órganos linfoides, piel y mucosas, en espera de ser activado por un antígeno. Los macrófagos tisulares actúan como células presentadoras de antígenos para los linfocitos T y B.<sup>1</sup> Cuando los macrófagos envuelven al microorganismo, se liberan sustancias como: radicales oxidrilos, superóxido, óxido nítrico entre otros; que provocan reacciones tóxicas en el microorganismo encapsulado. Además, son responsables de la liberación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT  $\alpha$ ), citosina que libera IL-1, IL-6, IL-8,

\* Residentes de cuarto año de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal. Facultad de Medicina de la Universidad La Salle. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

\*\* Profesor adjunto de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal. Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, jefe de la División de Enseñanza Médica. Hospital Ángeles del Pedregal.

Recibido: 14 de octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Correspondencia: Dra. María Micaela Martínez Balbuena

Correo electrónico: mi\_alex@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Balbuena MM, Sánchez-Reyes PA, Mora-Arias TT. Terapéutica con agentes biológicos y riesgo de infecciones oportunistas. Med Int Mex 2010;26(2):140-147.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

tiene actividad antibacteriana y es capaz de activar a los monocitos y neutrófilos para que se adhieran a la superficie endotelial.<sup>1,2</sup>

Los linfocitos T juegan un papel importante en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ya que una pequeña población tiene receptores para IgG, y cuando se dirigen hacia un antígeno, esta célula T asesina (natural killer) atacará y destruirá al blanco. Además, se sabe que ofrecen protección contra virus, parásitos intracelulares, células tumorales malignas y células transplantadas. Los linfocitos B expresan en su superficie inmunoglobulinas, las cuales secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno.<sup>2</sup> Las inmunoglobulinas están constituidas por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, que a la vez conforman el componente central de los receptores al antígeno de las células B. El antígeno es una molécula que puede ser reconocida como propia o extraña. Los anticuerpos pueden ser policlonales si derivan de la activación de varios clones de los linfocitos B o monoclonales si sólo derivan de un clon de linfocito B.<sup>3</sup>

## HISTORIA

En 1975 Kohler y Cesar Milstein crearon una técnica para producir hibridomas productores de anticuerpos, que se originan a partir de la fusión de una célula oncológica (célula de mieloma generalmente, ya que crecen sin restricción y se multiplican con facilidad mediante cultivo) y una célula B. Se utiliza un fusógeno, como el polietilenglicol, para sensibilizar las membranas de ambas células. Cuando éste se elimina, las células se separan y algunas contienen elementos nucleares de ambos progenitores. Después, en un medio de cultivo especial compuesto por hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), se inhibe el crecimiento de la célula oncológica, de manera que no se altere el desarrollo de las células del hibridoma. El hibridoma también se conoce como anticuerpo monoclonal, y tiene la capacidad de reconocer al antígeno como objetivo y blanco.<sup>3</sup>

Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse para tratar numerosas enfermedades, destruyen células tumorales o estimulan el sistema inmunológico, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.<sup>4</sup>

Debido a la alta hiperreactividad de los hibridomas de origen murino, a mediados de 1985 se crearon los primeros anticuerpos quiméricos, con la técnica del ADN recombinante, mediante la cual los genes que codifican la

región variable de las inmunoglobulinas de ratón se unen con los genes que codifican la región constante humana, para luego ser insertados a las células tumorales, donde se reproducirán nuevas moléculas de anticuerpos que tendrán una región humana y una unión específica del antígeno generada en los ratones.<sup>3,4</sup> Hoy en día distintos anticuerpos monoclonales (más de 20) han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), para uso terapéutico en diversas enfermedades inflamatorias, oncológicas y autoinmunitarias. En la actualidad se encuentran en desarrollo e investigación más de 100.<sup>8</sup> Sin embargo, diversos estudios han reportado que con el uso de estas sustancias aumenta el riesgo de infecciones de microorganismos convencionales y oportunistas.<sup>8,9</sup>

El primer anticuerpo monoclonal de origen murino fue creado en 1986, el OKT3 o anti-CD3, que compite contra la molécula CD3 del linfocito T, y se aprobó como tratamiento para pacientes con rechazo renal. Sin embargo, con su uso se demostró una alta incidencia de reacciones alérgicas y producción de autoanticuerpos murinos, por lo que la industria farmacéutica buscó nuevas alternativas para disminuir estas reacciones. Fue así como se desarrollaron los anticuerpos quiméricos. Estos tienen baja inmunogenicidad. Actualmente existen varios grupos de anticuerpos monoclonales según la constitución de la región variable, la región constante y el mecanismo de acción de cada uno.<sup>4</sup> Se enlistan en el Cuadro 1.

El nombre asignado a cada biológico creado depende del origen y el objetivo dirigido, de acuerdo con la siguiente nomenclatura: *u*= humano, *o*= ratón (*mouse*), *a*= rata (*rat*), *zu*= humanizado (*humanised*), *e*= hámster, *i*= mono (*primate*), *xi*= quimera (*chimera*), *axo*= raton o rata (*rat/mouse*), *xizu*= combinación de cadenas quiméricas y humanizadas. Y según el objetivo de la enfermedad: *vir*= viral, *bac*= bacteriana, *lim*= inmunológico, *kin*= interleucinas, *tum*= diversos, etc. Por ejemplo: *objetivo-lim*, *origen-zu*, *mab- anticuerpo*, *genérico: natalizumab* o *objetivo-tum*, *origen-xi*, *mab- anticuerpo*, *genérico: rituximab*.<sup>4</sup>

## GENERALIDADES DE ALGUNOS AGENTES BIOLÓGICOS Y SU USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

### Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que bloquea la acción de antígeno 4 muy tardío

**Cuadro 1.** Tipo de anticuerpo, composición y mecanismo de acción

Tipo	Región variable	Región constante	Mecanismo de acción	Acción monoclonal
Murino	Ratón	Ratón	Bloquea interacción entre receptor y ligando	Natalizumab Daclizumab Infliximab
Quimérico	Ratón	Humano	Lisis celular a través del complemento	Rituximab Alemtuzumab
Humanizado	Sólo una porción de la cadena ligera con ratón	Humano	Lisis celular mediada por anticuerpos	Rituximab
Humano	Humano	Humano	A través de vehículos	Alemtuzumab

Adaptado de Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008;7, 538-547. Andreas Lutterotti, Roland Martin.

(very-late-antigen 4) o integrinas  $\alpha 4$  o  $\alpha 4 \beta 7$ . Estas se encuentran en la superficie celular de las moléculas de adhesión, que median las interacciones intra o extracelulares de la matriz y se expresan en todos los leucocitos, excepto en los neutrófilos, evitando la interacción con las moléculas de adhesión durante el proceso de inflamación, e impide la migración de los linfocitos hacia el tejido dañado.<sup>7</sup> Tiene una vida media de 7-15 días. Este fue el primer anticuerpo aprobado en Europa y Estados Unidos para el tratamiento de las recaídas-remisiones de esclerosis múltiple.<sup>15</sup> Fue retirado del mercado en febrero del 2005 debido a que se reportaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la administración de ese biológico. Se ha observado un riesgo de 0.1% para leucoencefalopatía multifocal progresiva a los 17 meses de tratamiento, esto en asociación con la inmunosupresión secundaria por el bloqueo de la activación de los linfocitos T.<sup>4</sup> Sin embargo, en el 2006 se reincorporó en Estados Unidos, como monoterapia de segunda línea cuando existe falla en el tratamiento inicial. La decisión de reincorporarlo como monoterapia se debió a que el estudio TYGRIS demostró que en 21,000 pacientes tratados con natalizumab no hubo datos de infección por el virus Creutzfeldt-Jakob, causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, después de 18 meses de tratamiento.<sup>4,5</sup>

#### Inhibidores del factor de necrosis tumoral $\alpha$

Se clasifican en antagonistas de citosinas: inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FTN  $\alpha$ ): etanercept, infliximab y adalimumab, y bloqueadores de células T: como efalizumab y alefacep.<sup>6</sup>

#### Antagonistas de FNT $\alpha$

El FNT alfa es una citosina secretada por los macrófagos y las células T, con afinidad para los receptores proteínicos de 55 kd y 75 kd conocidos como TNF-R1 y TNF R2. Los puentes formados con estos receptores resultan en una serie de reacciones biológicas, como la activación de factores de transcripción, factor de nuclear Kb, responsables del crecimiento y muerte celular, oncogénesis, inflamación, etc. Actúa sobre diferentes órganos y sistemas; causa: fiebre a nivel hipotalámico, aumento del catabolismo muscular, sintetiza reactantes de fase aguda en el hígado, estimula a colonias de granulocitos, produce óxido nítrico en los macrófagos para la eliminación de los microorganismos, induce IL-1 y otros componentes de la cascada de coagulación y apoptosis en varias células tumorales.<sup>30</sup> Además, en las enfermedades inflamatorias, el FNT se encarga de reclutar neutrófilos, activar la cascada de la coagulación y fibrinólisis e induce la formación de granulomas. Por eso los anticuerpos antagonistas tienen una importante interrupción de la cascada de la inflamación.<sup>6,7,37</sup> Las infecciones comúnmente reportadas por el uso de estos agentes, son las relacionadas con la fisiología del FNT, como infecciones granulomatosas tipo tuberculosis, además de diversas infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias.<sup>8</sup> El mecanismo mediante el cual los inhibidores del FNT  $\alpha$  aumentan la susceptibilidad a la infección por hongos, incluye la inhibición en la producción del interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) y apoptosis de leucocitos. Así, la expresión en la membrana celular del receptor toll-like 4 (TLR-4) es potenciada por el FTN  $\alpha$  e IFN  $\gamma$  y se encarga de reconocer patógenos como *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, por lo que su inhibición aumenta la susceptibilidad

de infección por estos patógenos.<sup>37</sup> Entre 1998 y 2002, la FDA reportó 716 infecciones granulomatosas asociadas con el uso de bloqueadores del FNT.<sup>9</sup>

### **Etanercept**

Es un agente biológico compuesto por la fusión de proteínas solubles con el receptor de la subunidad p75 del FNT  $\alpha$  y la fracción cristalizada de la IgG humana. Este compete con los receptores del FNT  $\alpha$ , y previene la unión de receptores endógenos, inhibiendo la cascada de la inflamación. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de diversas enfermedades reumatológicas, como: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis. La aplicación es semanal por vía subcutánea.<sup>15</sup> Su vida media es de sólo cuatro días y para mantener el efecto bloqueador se necesitan dosis de 1-2 inyecciones subcutáneas semanales.<sup>30</sup> Las reacciones que con mayor frecuencia se reportan son las localizadas en el sitio de la inyección y se caracterizan por: prurito, eritema, edema hasta en 14%. Por la inmunosupresión secundaria se ha reportado la frecuencia incluso hasta en 20% de infecciones de las vías respiratorias en pacientes que reciben este agente. Existen reportes en la bibliografía de infecciones oportunistas por *Histoplasma capsulatum* y *Listeria monocitogenes*, y también reactivación o infección de novo por *Micobacterium tuberculosis*.<sup>5</sup> Se estima que la incidencia de pacientes con tuberculosis que utilizaron etanercept es de 10-35 casos por cada 100,000 pacientes año. Diversos estudios han comparado menor frecuencia de infección por *M. tuberculosis* en los usuarios de etanercept contra infliximab, esto secundario a la variabilidad en los mecanismos de acción.<sup>9</sup> Se estima un tiempo promedio de 11.5 meses del diagnóstico de tuberculosis, después del inicio del tratamiento.<sup>10</sup> Casos reportados de pacientes tratados con inhibidores de FNT  $\alpha$  han demostrado el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas y desmielinizantes, como esclerosis múltiple, comparado con la población general.<sup>36</sup> El uso de estos biológicos en pacientes con insuficiencia cardíaca es motivo de controversia, ya que se ha reportado deterioro de la función ventricular y de la clase funcional en pacientes con algún grado de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en un estudio reportado en el 2004, se mostró una incidencia baja de 3.1% de insuficiencia cardíaca en pacientes con artritis reumatoide que estaban en tratamiento con anti FNT  $\alpha$ . Se sabe, además, que el grado de disfunción está en relación con la dosis

administrada, por lo que al igual que con el resto de los agentes biológicos utilizados, se valorarán los factores de riesgo, especialmente en quienes tienen riesgo importante para algún grado de insuficiencia cardíaca.<sup>11,36</sup>

### **Infliximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinado, compuesto por una región constante humana IgG1 y una región variable murina, que compete contra el FNT  $\alpha$  uniéndose al complemento en la superficie de membrana e induciendo lisis celular por toxicidad directa.<sup>13,40</sup> Se administra por vía intravenosa y tiene una vida media de 10 días y sus efectos pueden persistir durante dos meses y su eliminación total del organismo es de seis meses promedio.<sup>9</sup> Está indicado en el tratamiento de enfermedades reumatológicas, inflamatorias y autoinmunitarias, como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, vasculitis y algunas dermatopatías.<sup>15,30</sup> El efecto adverso reportado más común es la fiebre y la hipotensión arterial inmediatamente después de la inyección, llegando a presentar anafilaxia hasta 20% de los pacientes. Como es un agente inmunosupresor, el riesgo de infección es hasta de 36%, similar al reportado con otros bloqueadores del FNT  $\alpha$ . Sin embargo, la reactivación de tuberculosis es mayor con infliximab, hasta 20% más, comparado con etanercept ( $p < 0.001$ )<sup>40</sup>, por lo que antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar pruebas de escrutinio, como la intradermo-reacción, con la prueba de tuberculina en población de riesgo.<sup>9</sup> Alrededor de 75% de los pacientes con infección por *Micobacterium tuberculosis* con la administración de ese biológico padecen enfermedad tuberculosa extrapulmonar diseminada y en algunos casos llega a ser severa.<sup>12</sup> En comparación con un grupo placebo, las manifestaciones de infección extrapulmonar por tuberculosis son mayores de 65%. Paraskevi y colaboradores realizaron un estudio observacional de tratamiento con infliximab en pacientes con artritis reumatoide, y encontraron que la reactivación de infección latente por tuberculosis ocurre en los primeros 2-5 meses de iniciado el tratamiento.<sup>13</sup> Se reporta también la asociación con enfermedades desmielinizantes. La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia predisponen a mayor riesgo de infección y sangrado. Se ha observado la formación de anticuerpos antinucleares y anti DNA hasta en 27%, que condiciona un cuadro clínico de lupus eritematoso sistémico.<sup>36</sup> La terapia conjunta de metotrexato disminuye este riesgo, lo que permite a los pacientes con-

tinuar con la terapia biológica.<sup>13</sup> Brunasso y colaboradores demostraron la existencia de anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con psoriasis bajo tratamiento con infliximab, hasta en 5.9%, lo que condicionó trombocitopenia, reversible después de suspender el tratamiento, días o algunos meses después, 22 semanas promedio.<sup>27</sup> En un estudio se reportaron 10 casos de infección pulmonar por *Histoplasma capsulatum*, manifestada entre la primera semana y seis meses después de iniciado el tratamiento.<sup>7</sup> En el año 2001 se reportaron tres casos de aspergilosis invasora asociada con la administración de inhibidores de FNT alfa, en pacientes con artritis reumatoide.<sup>15</sup> Marty y colaboradores mostraron un riesgo aumentado de infecciones fúngicas invasoras en pacientes postrasplantados de células madre hematopoyéticas, tratados con infliximab. Por eso sugieren que la administración profiláctica con antifúngicos disminuye este riesgo.<sup>15</sup> El tratamiento con infliximab para colitis ulcerosa crónica inflamatoria es seguro y eficaz, con reporte de reacciones adversas como anafilaxia, infecciones oportunistas y reactivación de infección por *M tuberculosis*, y es rara la asociación con enfermedades linfoproliferativas.<sup>14,41</sup> En un estudio realizado en pacientes con colitis ulcerosa crónica inflamatoria tratados con infliximab y hemicolectomía, se reportó que 70% tenían infección en el sitio de la anastomosis y sólo 2% infecciones oportunistas.<sup>22</sup>

En el aparato cardiovascular se ha observado que las dosis mayores a 10 mg/kg aumentan relativamente el riesgo de progresión de la insuficiencia cardíaca y de mortalidad, en particular en pacientes con clase III-IV de la NYHA. También aumenta las concentraciones de colesterol total, HDL y LDL.<sup>16</sup>

### **Adalimumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, que inhibe al FNT  $\alpha$ , que se une a los receptores que se expresan en la superficie celular y causa citotoxicidad mediada por el complemento y provoca lisis celular. La vida media es de aproximadamente dos semanas. La administración bisemanal por vía subcutánea o intravenosa está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica.<sup>30</sup> Este agente es el más reciente de esta clase y su seguridad aún es limitada. Al igual que con la mayor parte de los agentes biológicos también sobrevienen efectos adversos relacionados con el sitio de la inyección hasta en 20%, que en ocasiones se requiere la suspensión del

fármaco.<sup>21</sup> Son excepcionales las infecciones graves, neoplasias o enfermedades neurológicas como complicación. Sólo 5.5 casos por 100,000 pacientes por año se asocian con infecciones severas.<sup>37</sup> Cuando se manifiestan son tan graves como: sepsis, infecciones sistémicas por hongos oportunistas y tuberculosis, en casos raros linfoma y otras enfermedades malignas. Debido a su uso, este biológico está aumentando el riesgo de reactivación por virus de la hepatitis B crónica. Las infecciones de la vía respiratoria superior, bronquios o sistema urinario se presentan en menos de 1% al año. Casi 5% de los pacientes experimenta cefalea. La dosis utilizada es de 40 mg por vía subcutánea semanal, junto con metotrexato para disminuir los efectos adversos.<sup>25</sup> De diciembre de 2002 a junio de 2005 se identificaron 17 casos de tuberculosis (0.02 casos-año), en 78,522 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se observó que cinco tuvieron, clínicamente, tuberculosis extrapulmonar, con una mediana de tiempo de 4-6 meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, además de la relación entre la dosis y la reactivación.<sup>9</sup>

El factor de necrosis tumoral aumenta las concentraciones de IL-6 y proteína C reactiva (PCR), sustancias relacionadas con cambios proaterogénicos en el perfil lipídico, con lo que aumenta el riesgo cardiovascular. En un estudio realizado por C Popa y colaboradores, en el que ingresaron a 33 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab, observaron que las concentraciones de colesterol total aumentaron después de dos semanas de tratamiento; sin embargo, las cifras de HDL aumentaron, y en las de triglicéridos y LDL no hubo cambios significativos. Se documentó disminución de la PCR, con mejoría clínica importante según la escala de actividad de la enfermedad, por lo que además, debido a este efecto, disminuyó el riesgo cardiovascular.<sup>23</sup>

### **Agentes biológicos con blanco en las células T** **Efalizumab**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que tiene su blanco en la proteína de superficie de las células T (CD11a, subunidad de la fusión leucocitaria asociada con el antígeno tipo 1 *LFA-1*). El fármaco bloquea la acción entre LFA-1 y la unión intracelular de la molécula de adhesión 1 (ICAM-1) en la superficie del endotelio, lo que es importante para la función normal del linfocito T.<sup>39</sup> Por tanto, inhibe la activación y la migración de las células T en la piel (dermis y epidermis). Su uso está indicado para

el tratamiento de psoriasis severa. Se administra por vía subcutánea 1 mg/kg/ semana; y se ha observado disminución de CD11 24-48 horas después de su administración.<sup>39</sup> Se han reportado efectos adversos como: náusea, fiebre, cefalea, y en algunos casos trombocitopenia.<sup>13,27</sup> El 29% llega a padecer infecciones no específicas y, generalmente, van de leves a moderadas y la gravedad es mayor cuando se afectan los sistemas respiratorio y gastrointestinal por infección del virus herpes simple (VHS).<sup>32</sup> La reactivación de la tuberculosis latente con este biológico es relativamente baja, ya que en un estudio de 1,790 pacientes, no se reportó ningún caso; sin embargo, en la bibliografía existe sólo un caso de tuberculosis pulmonar.<sup>9</sup>

### **Alefacept**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante compuesto por una proteína de fusión totalmente humanizada y el antígeno asociado con la función linfocitaria 3 (*LFA 3*), el cual se une a la región Fc de la IgG1 humana, y evita la activación de linfocitos T con la unión de CD2 en la superficie, inhibiendo la señal co-estimulante entre segundos mensajeros de células T y LFA3. También induce apoptosis de linfocitos T, disminuye el número de linfocitos CD4 circulantes, que juegan un papel importante en la psoriasis.<sup>9,21,26,29</sup> La disminución de CD4+ a menos de 250/ mL ocurre en 5-10% en dosis de 7.5 mg IV o 15 mg IM semanal por 12 semanas; esto se relaciona con altos índices de infecciones oportunistas graves, que requerirían hospitalización.<sup>26,32</sup>

Este fue el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis. La linfopenia es un efecto adverso común, por lo que se sugiere se descontinúe cuando el conteo de células CD4+ esté por debajo de 250 cel/ mL, para disminuir el riesgo de infecciones oportunistas. No se ha reportado asociación con el aumento de riesgo de enfermedades linfoproliferativas ni tuberculosis.<sup>5,9,13</sup> En un estudio realizado por Legat y colaboradores, se observó que con el tratamiento conjunto con alefacept y rayos UV, los efectos adversos más frecuentes fueron: fatiga, mialgias, artralgias, y el mayor tiempo de presentación fue durante la primera semana de tratamiento. Dos pacientes (14%) descontinuaron el tratamiento por infecciones del aparato respiratorio y CD 4+ < a 250 cel/mL.<sup>29</sup> La combinación de alefacept y metotrexato en pacientes con artritis psoriásica ofrece mejor respuesta sin efectos adversos serios.<sup>33</sup>

### **Anticuerpos contra antígenos de las células B** **Rituximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 presente en la superficie de los linfocitos pre-B y los linfocitos B maduros<sup>15,20,30</sup> que se expresa en la mayor parte de los linfomas no Hodgkin y leucemias linfoides crónicas. En los pacientes con artritis reumatoide estas células B son responsables de la respuesta inflamatoria y se asocian con sinovitis crónica, por lo que su uso está aprobado en estos pacientes.<sup>16</sup> A partir de 1997 es el primer anticuerpo aprobado para el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunitarias.<sup>35,42</sup> Fassi y colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron 20 pacientes con enfermedad de Graves resistente al tratamiento farmacológico convencional, en quienes administraron rituximab y observaron que después de un mes postratamiento permanecían eutiroides.<sup>18</sup> Reynolds y colaboradores realizaron un estudio con 11 pacientes con lupus eritematoso sistémico con manifestaciones pulmonares y neurológicas resistentes a fármacos modificadores de la enfermedad, y observaron una respuesta satisfactoria en 10 de los 11 pacientes, después del tratamiento con este biológico.<sup>38</sup> Se han descrito reactivaciones de infección por virus de la hepatitis B (VHB), citomegalovirus (CMV), VHS y paramixovirus B19. No así en pacientes con crioglobulinemia mixta secundaria a infección por virus de la hepatitis C, en donde se observó que tienen una respuesta favorable al tratamiento con rituximab, aunque con recaídas frecuentes después del tratamiento.<sup>19,28</sup> Se han propuesto tres mecanismos presuntivos para la disminución en la producción de células B: 1) citotoxicidad directa por anticuerpos, 2) citotoxicidad mediada por complemento y 3) inhibición de la proliferación celular con inducción directa de apoptosis de la célula B.<sup>17,20,35</sup> Su vida media es de 3.5 a 17 días, con pérdida de células B hasta por varios meses y se detecta en suero hasta 3-6 meses después del tratamiento.<sup>15</sup> La incidencia de efectos adversos es baja; las reacciones a la infusión son las más frecuentes y sólo en la primera dosis hasta en 35% y con la segunda infusión disminuye a 10%. Son menos frecuentes si se administra simultáneamente una dosis de esteroides. Se han reportado sólo 2% de infecciones severas en comparación con el grupo placebo.<sup>10,18</sup> Se reportaron recientemente dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que recibieron tratamiento con agentes

inmunosupresores. Ya que rituximab provoca disminución de células B y de algunas inmunoglobulinas, en especial IgG, se recomienda que los pacientes sean vacunados para prevenir infecciones como neumonía por influenza.<sup>15</sup> La seguridad de rituximab en niños fue demostrada en el estudio realizado por Moussa El-Hallak y colaboradores, en el que admitieron niños con lupus eritematoso sistémico resistente al tratamiento convencional, nueve de los 10 admitidos que recibieron rituximab obtuvieron mejoría clínica significativa, y sólo tres pacientes (30%) tuvieron infecciones por *Staphylococcus aureus*, uno de ellos con sepsis, además de infección por herpes cutáneo y candidemia asociada.<sup>24</sup> En un metanálisis que incluyó diversos estudios que comparaban la toxicidad de diversos biológicos, se observó que rituximab a dosis de 500 mg no presenta riesgo de infecciones severas; sin embargo, con dosis mayores a 1000 mg el riesgo de infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, principalmente en las vías respiratorias, se encuentra aumentado en 2.3%. En este metanálisis sólo hubo un caso de hepatitis B aguda. Sin embargo, no se reportaron infecciones por microorganismos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>34</sup>

## CONCLUSIÓN

Hoy en día existen nuevas estrategias de tratamiento, como los agentes biológicos de origen recombinante aprobados por la FDA para diversas enfermedades autoinmunitarias o neoplásicas con excelentes resultados. Sin embargo, como la mayor parte de los fármacos, estos biológicos no se encuentran libres de reacciones adversas. Los efectos adversos que se reportan con mayor frecuencia son los derivados de la vía de administración y los que por el mecanismo de acción del fármaco aumentan la susceptibilidad a procesos infecciosos y, sobre todo, de microorganismos oportunistas, además de efectos cardiovasculares. El CDC ha propuesto medidas de prevención o escrutinio en pacientes de riesgo y en los que viven en zonas endémicas para diversos hongos y bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, antes de iniciar tratamiento con cualquier tipo de agente biológico. Estas medidas son tan simples como tomar una radiografía de tórax, serología IgG e IgM y prueba de tuberculina. En caso de ser positivos se deberá dar tratamiento específico profiláctico o terapéu-

tico. Es importante que antes de iniciar el tratamiento con biológicos, se individualice a cada paciente para disminuir, en la mayor medida posible, estos efectos y que el tratamiento logre su objetivo. Una vez iniciado el tratamiento con agentes biológicos es importante la vigilancia estrecha para prevenir complicaciones. Una limitante en nuestro país para el uso constante es el alto costo.

## REFERENCIAS

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune System: first of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(1): 37-49.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune System: second of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 2000;343(2):108-117.
3. Machado NP. Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives. *Infectio* 2006;10(3):186-197.
4. Lutterotti A, Roland M. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008;7:538-547.
5. Kappos L, Bates D, Hans-Peter H. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurology* 2007;6:431-441.
6. Department of Dermatology, Mount Sinai Medical Center. Potential complications associated with the use of Biologic Agents for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2007;(25):207-213.
7. Kozuch PL, Hanauer SB. General Principles and Pharmacology of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:757-773.
8. Gea-Banacloche JC, Geoffrey AW. Monoclonal Antibody Therapeutics and Risk for Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007(26).
9. Hernandez C, Cetner AS. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:363-380.
10. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004;39:295-299.
11. Wallis RS. Infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy. *UpToDate* April 2008.
12. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2005;50:372-379.
13. Paraskevi IV, et al. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: An observational study. *Am J Med* 2005(118): 515-520.
14. Jagadeshwar G, et al. Safety of Infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology Clinics of North America* 2006;(35):837-855.
15. Lesley AS, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:931-961.
16. De Furst, Breedveld FC, Kalden JR. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66.
17. Kader El Tal A, Posner MR, Spigelman Z. Rituximab: A monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:449-459.

18. Fassi D. B Lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' Disease: A controlled pilot study. *J Clin Endocr Met* 2007; 92(5):1769-1772.
19. Cacoub P, Delluc A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rhum Dis* 2008;67:283-287.
20. Leveque D, Wisniewski S. Pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology. *N Cancer Research* 2005;25:2327-2344.
21. Graves J, et al. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab and alefacept. *J Am Dermatol* 2007;56:55-79.
22. Selvasekar, et al. Effect of Infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204, 5 May.
23. Popa C, Netea MG, Radstake T. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-305.
24. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *Journal Pediatric* 2007;150:376-382.
25. Welch B. Adalimumab (Humira) for the treatment of rheumatoid arthritis. *Steps New Drug Reviews* 2008.
26. Frampton JE, Wagstaff AJ. Alefacept. *Am J Dermatol* 2003;4(4):277-286.
27. Brunasso A, Cesare M. Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agent for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:781-785.
28. Zaja F, Battista ML. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93(6):930-934
29. Legat FJ, Hfer A, Wackernagel A. Narrowband UV-B phototherapy, Alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143(8):1016-1022.
30. Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infectious Disease Clinics of North America* 2006;20:931-961.
31. Askling J, Michael C, Brandt I, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-1344.
32. Salvana EMT, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; 274-290.
33. Ravindran V, Scott DL. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855-859.
34. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
35. Zhou Xuhui, Hu Weiguo, Qin Xuebin. The role of complement in the mechanism of action of Rituximab for B-Cell lymphoma: implications for therapy. *The Oncologist* 2008;13:954-966.
36. Saini R, Weinberg TW. Advances in therapy for psoriasis: an overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, alefacept, Adalimumab, Tazarotene and Pimecrolimus. *Current Pharmaceutical Design* 2005;11:273-280.
37. Tsiodoras Sotirios, Samonis G, Boumpas D, Kontoyiannis D. Fungal infections complicating tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade therapy. *Mayo Clinic Proc* 2008;83(2):181-194.
38. Reynolds J, Toescu V, Yee C, et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009;18:67-73.
39. Joshi A, Bauer R, Kuebler P, et al. An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Efalizumab: a monoclonal antibody approved for use in psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2006;46:10
40. Wallis RS. Tumor necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-611.
41. Atzeni F, et al. Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews* 2007;6:529-536.
42. Fortun J. Principal infections in the oncology patient: practical treatment. *Ann Sist Sanit Naver* 2004;27:17-31.

## Proteínas de estrés: elementos básicos en la homeostasis

Ana Cristina García Ulloa,<sup>\*,\*\*\*</sup> Fernando Guillermo Rodríguez Dennen,<sup>\*</sup> Octavio Fernández Aguilar,<sup>\*\*\*</sup> Alfredo Torres Vilorio,<sup>\*\*\*</sup> Raquel Ortega,<sup>\*\*</sup> Fernando Montiel<sup>\*\*</sup>

### RESUMEN

Los estudios realizados durante los últimos 20 años en torno a una de las familias más importantes de las proteínas de estrés, la de las chaperonas, han descubierto un panorama inesperadamente diverso y complejo. Si bien desde un principio se sospechó que este tipo de proteínas estaría muy probablemente involucrado en la protección y supervivencia de la célula agredida, nunca se llegaron a imaginar las vastas implicaciones que este tipo de polipéptidos tiene en la fisiopatología celular y su posible participación en enfermedades humanas. Con base en el principio fundamental de interacción polipéptido-polipéptido, la naturaleza ha involucrado a las proteínas de estrés (Hsp90, Hsp70, Hsp60, etc.) en papeles aparentemente tan diferentes como los de las moléculas que auxilian al plegamiento de otros polipéptidos, transporte intracelular, acarreadoras de péptidos antigénicos, indicadoras de transformación y muerte celular, inductoras de maduración de células dendríticas y hasta, posiblemente, moléculas amortiguadoras del cambio genético y moduladoras del desarrollo celular y de la evolución.

**Palabras clave:** plegamiento proteico, chaperonas moleculares, proteínas de estrés, enfermedades humanas.

### ABSTRACT

Our knowledge on the chaperones, the main subfamily of stress proteins, has dramatically increased during the past 20 years. Even though since the beginning it was suspected that this class of proteins may participate in the protection and survival of the stressed cell, no one anticipated the many and surprising ways in which these molecules are involved in cellular metabolism and human patophysiology. Exploiting the basic molecular principle of polypeptide-polypeptide interaction, stress proteins (Hsp90, Hsp70, Hsp60, etc.) participate in protein folding, intracellular transport, antigenic peptide presentation, induction of maturation in dendritic cells, cellular transformation and necrotic death signals, etc. These multifunctional proteins may even be acting as molecular capacitors buffering genetic changes and modulating cell development and evolution.

**Key words:** Protein folding and misfolding. Molecular chaperones. Stress proteins, human diseases.

Es probable que cuando el químico danés Gerardus Johannes Mulder acuñó, en 1838, la palabra “proteína” (del griego tardío *proteios*- primario; a su vez del griego *protos*- primero), no estuviera plenamente consciente del extraordinario y vasto papel que

juega esta familia de biomoléculas en la fisiopatología de la célula. De hecho, el sentido implícito con el que nació la palabra era el de un “elemento o sustancia teórica primaria o esencial de todas las células vivas”. Algunos años más tarde y derivado de la teoría general de la catálisis elaborada por Berzelius, se reconoció la existencia de las enzimas, auténticos catalizadores biológicos, que se identificaron como proteínas. Es claro que una de las características fundamentales de la vida es la enorme cantidad de reacciones químicas que se llevan a cabo dentro de los confines celulares y que la gran mayoría de estas reacciones ocurren gracias a que son catalizadas por las enzimas. Basta recordar, a manera de ejemplo particular, que muchas reacciones de defosforilación, al ser catalizadas por fosfatasas, ocurren, en promedio, en el orden de 10 milisegundos. Esas mismas reacciones, sin catálisis biológica, se calcula que ocurrirían espontáneamente en mil millones de millones de años ( $1.1 \times 10^{12}$ ).<sup>1</sup> Reflexiones de este tipo llevan necesariamente a aceptar la acertada denominación de este tipo de biomoléculas.

\* Programa “Núcleos de Calidad Educativa”, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\* Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\* División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Dra. Ana Cristina García Ulloa. División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, México 14000, DF. Correo electrónico: dra\_ulloa@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.  
Este artículo debe citarse como: García-Ulloa AC, Rodríguez-Dennen FG, Fernández-Aguilar O, y col. Proteínas de estrés: elementos básicos en la homeostasis. Med Int Mex 2010;26(2):148-154.

En la actualidad es muy clara la ubicuidad de las proteínas al participar prácticamente en todos los aspectos de la fisiología celular; son moléculas que intervienen en fenómenos estructurales, de contráctiles, de defensa y ataque, digestión, catálisis, transporte, comunicación, almacenamiento, mantenimiento de la homeostasis, etc. Dentro de esta vastísima variedad de familias está la de las proteínas de estrés.

### Familia de las proteínas de estrés

Las proteínas de estrés se reportaron por vez primera en 1974 cuando se observó que ocurría un cambio en el patrón electroforético de las proteínas totales de células de *Drosophila melanogaster* cuando éstas se estresaban para ser incubadas a 37.5 °C durante 20 minutos (la temperatura fisiológica para células de *Drosophila* es de 23 °C). Bajo estas condiciones, resultaba evidente la aparición de seis bandas intensas, y la desaparición de otras en el electroferograma unidimensional de proteínas totales. Las seis bandas principales fueron denominadas proteínas de choque calórico (hsp, por sus iniciales en inglés). El peso molecular aparente de varias de ellas se calculó en 82, 70, 68, 36, 27, 26, 23 y 22 kDa.<sup>2</sup>

Rápidamente quedó claro que se estaba frente a un fenómeno biológico, quizá general al comprobarse que organismos tan diferentes como *Tetrahymena*<sup>3</sup>, maíz y pollos<sup>4</sup> mostraban conductas bioquímicas análogas no sólo al estrés por calor sino también a otros agentes estresantes, como la anoxia y los inhibidores metabólicos. Poco después quedaba claro que la respuesta bioquímica de las células sometidas a estrés es un fenómeno universal presente en prácticamente todos los organismos de los tres dominios: *archaea*, *bacteria* y *eukarya*.<sup>5</sup>

Las proteínas de estrés se sintetizan activamente cuando la célula se somete a prácticamente cualquier tipo de agente estresante: calor, frío, hipoxia, anoxia, toxinas, estrés osmótico, estrés oxidativo, procesos infecciosos, metales pesados, etc. Por esto, en la actualidad muchos autores prefieren el término “proteínas de estrés” al de “proteínas de choque calórico” utilizado originalmente.

En la actualidad, las proteínas de estrés están agrupadas en familias de acuerdo con su peso molecular. De esta manera, se considera a las siguientes ocho grandes familias: Hsp110, Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40, Hsp10 y la familia de las proteínas pequeñas.<sup>5,6</sup>

### Las proteínas de estrés como chaperonas

John Ellis propuso, en 1987 que, para que ocurra el plegamiento correcto de muchas proteínas, particularmente de las formadas por varios dominios, se requería la presencia adicional de otras proteínas que auxiliaran a las primeras en la adquisición de su estructura tridimensional correcta. Para referirse a este nuevo grupo de proteínas, Ellis adoptó el término “chaperona”, originalmente utilizado por Laskey para describir a la nucleoplasmina, una proteína ácida nuclear requerida para dirigir el correcto ensamble de los nucleosomas en las células huevo de *Xenopus laevis*.<sup>7</sup> Las chaperonas tienen como función “asegurar que el plegamiento de otras cadenas polipeptídicas y su ensamble en estructuras oligoméricas ocurra correctamente, pero sin formar parte de la estructura final ni poseer, usualmente, información estérica específica para el ensamble”.<sup>6,7</sup>

La regulación de la expresión de las HSPs está controlada por factores de unión nuclear, denominados Heat shock factors (HSF), por las mismas HSP, o por polipéptidos generados en condiciones de estrés. Las HSF se activan como consecuencia de la exposición al estrés y se unen a los Heat shock elements (HSE), que controlan la expresión de los genes de las HSPs.<sup>8</sup>

La generación de las HSPs sólo es transitoria, aunque la exposición a estrés sea por un periodo prolongado, ya que la presencia continua de las HSPs puede alterar de manera considerable la homeostasis proteica y las funciones intracelulares.<sup>8,9</sup>

En el caso de una proteína más compleja, como la apomiglobina, sus regiones helicoidales se pliegan en aproximadamente 50 nanosegundos, mientras que el núcleo hidrofóbico se colapsa en unos 10 microsegundos.<sup>10-13</sup> De este tipo de observaciones se deriva que las  $\alpha$ -hélices individuales de cualquier proteína se forman, en promedio, en 100 nanosegundos mientras que las estructuras de tipo plegado requieren aproximadamente 1 microsegundo para poder formarse. Estos valores, como ya se apuntó, se derivan de condiciones experimentales que se alejan muy sensiblemente de lo que ocurre en el interior de una célula viva. En términos generales, se calcula que aproximadamente entre 20 y 30% del volumen celular total está ocupado por macromoléculas. Esto significa que la concentración intracelular de las mismas se encuentra en el rango de 200 a 400 g l<sup>-1</sup> tanto en procariontes como en eucariontes. Una consecuencia fundamental de este fenómeno de hacinamiento es la tendencia del equilibrio

bioquímico a favorecer la asociación de las macromoléculas. Esto no sólo significa que el hacinamiento favorezca a las reacciones de asociación, sino que también afecta a todos los procesos bioquímicos en los que ocurre algún cambio en el volumen de exclusión: el colapso de polipéptidos recién sintetizados en proteínas funcionales, la desnaturalización de proteínas inducidas por agentes estresantes, la formación de estructuras oligoméricas fisiológicas y patológicas, la disminución de la velocidad de difusión, etc.<sup>14</sup> Uno de los más importantes mecanismos desarrollado por la célula para evitar este tipo de contingencias moleculares son, justamente, las chaperonas.

En la actualidad, las chaperonas moleculares pueden dividirse en dos subclases denominadas estéricas y no estéricas. Sólo se conocen dos tipos de chaperonas de la primera subclase que se caracterizan por proveer información estructural esencial a las proteínas con las que interactúan.<sup>15,16</sup> Las chaperonas no estéricas, por el contrario, comprenden un grupo mucho más numeroso y actúan uniéndose transitoriamente a las regiones hidrofóbicas expuestas en la superficie de la cadena polipeptídica, permitiendo de esta manera que la cadena se pliegue correctamente sin llegar a formar agregados intermoleculares anormales.<sup>14</sup> La potencialmente peligrosa exposición de regiones hidrofóbicas de la cadena polipeptídica ocurre durante la síntesis del polipéptido, durante su translocación a través de membranas (celular, reticular, mitocondrial, etc.), durante el ensamble de complejos proteicos multiméricos o bien cuando actúan sobre los polipéptidos fuerzas desestabilizadoras, que frecuentemente son diferentes tipos de agentes estresantes.<sup>15,16</sup>

### **Plegamientos proteicos alterados**

Una gran cantidad de evidencia experimental circunstancial sugiere fuertemente que cuando hay fallas en el sistema de plegamiento asistido por las chaperonas, ocurren alteraciones moleculares que afectan seriamente a la fisiología celular. En el ser humano, estas fallas moleculares se traducen en enfermedades sistémicas (amiloidosis). Este tipo de enfermedades se define como un grupo de padecimientos en los que proteínas normalmente solubles se acumulan en el espacio extracelular o intracelular como depósitos insolubles de fibrillas polipeptídicas de unos 50 nm de diámetro y de más de 1 m de longitud, ricas en estructura de tipo  $\alpha$  plegada y que, característicamente, fijan diversos colorantes, como el rojo Congo y la tiofla-

vina T.<sup>17</sup> Una fibra amiloidea es una estructura altamente organizada de polipéptidos con plegamientos anormales que se unen en un primer nivel de agregados prefibrilares amorfos o de tipo anular de unos 10 nm de diámetro y orientados de manera perpendicular al eje mayor de la fibra amiloidea.<sup>18-19</sup> Sin embargo, se cuenta con evidencia que sugiere que la evolución ha evitado polipéptidos en los que en su secuencia se alternen residuos de aminoácidos polares y no polares, situación que favorece la aparición de estructuras del tipo  $\alpha$  plegadas.<sup>20</sup>

Las enfermedades amiloidosas humanas pueden clasificarse en sistémicas, limitadas a un órgano y celulares. Entre las del primer tipo puede mencionarse a la amiloidosis sistémica primaria, la amiloidosis sistémica secundaria, la fiebre familiar del Mediterráneo, la amiloidosis sistémica senil, la secundaria a hemodiálisis, etc. Las proteínas involucradas en cada uno de estos padecimientos son, respectivamente, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, fragmentos de la proteína A amiloide del suero (tanto en la amiloidosis sistémica secundaria como en la fiebre del Mediterráneo), transtirretina y la  $\alpha$  microglobulina.

Las amiloidosis limitadas a un órgano comprenden a la enfermedad de Alzheimer, a las encefalopatías espongiiformes, a la diabetes mellitus tipo 2 y al carcinoma medular de la tiroides, entre otros.<sup>11</sup>

### **Interacciones chaperonas-sustratos**

¿Cómo participan las chaperonas en el correcto plegamiento de las proteínas? Se ha observado que aproximadamente entre 10 y 20% de todas las proteínas recién sintetizadas por la célula están asociadas a chaperonas y que alrededor de 20% de esas proteínas nacientes son degradadas, posiblemente, porque tienen errores en su síntesis.<sup>12</sup> En términos generales, las chaperonas se unen a proteínas no plegadas inhibiendo la agregación proteica y facilitando el plegamiento correcto del polipéptido. Una de las familias de chaperonas mejor estudiada es la Hsp60. Esta familia de chaperonas posee una estructura reminiscente de un barril formado por dos anillos de 7 a 9 subunidades cada uno, lo que conforma una cámara interna relativamente grande de unos 6.5 por 8.0 nm y con un ambiente hidrofóbico (“caja de Anfinsen”) que actúa como sitio de reconocimiento y secuestro de las regiones hidrofóbicas expuestas de polipéptidos de hasta 60 kDa en proceso de plegamiento. Al aislarse estas regiones polipeptídicas del ambiente de alto hacinamiento molecular que priva en el

citoplasma de las células, se evita que dichas regiones hidrofóbicas puedan reconocer e interactuar con otras en otras moléculas y se empiecen a formar agregados moleculares insolubles.<sup>12</sup>

### Las proteínas de estrés y su posible participación en enfermedades humanas

La repercusión de las proteínas de estrés en la salud y en la enfermedad es todavía mayor de lo que se podría inferir de lo discutido líneas arriba. Aún bajo la misma perspectiva considerada hasta ahora, es decir, la del papel que juegan las proteínas de estrés en participar en el correcto plegamiento de otros polipéptidos, resultan sumamente interesantes las observaciones reportadas en torno a la isquemia e infarto cerebral y el posible papel neuroprotector de esta familia de proteínas. En el cerebro isquémico, la síntesis de proteínas, en general, está notablemente disminuida y la homeostasis celular se encuentra afectada a tal punto que los iones y neurotransmisores frecuentemente alcanzan niveles excitatorios tóxicos.<sup>13</sup> Bajo estas condiciones, se inicia una típica respuesta de estrés con la consecuente expresión inducida de las proteínas de estrés, particularmente de Hsp70. En los modelos experimentales de isquemia cerebral global análoga a la que ocurre en condiciones de paro cardíaco en humanos, el ARN<sub>m</sub> de Hsp70 se expresa importante y preferencialmente en regiones del hipocampo, el tálamo y la corteza del ratón, alcanzando su máxima expresión 24 a 48 horas después de ocurrido el evento estresante.<sup>14,15</sup> En los experimentos de isquemia cerebral focal, dicho mensajero es expresado en las neuronas y células gliales de la zona periférica al infarto así como en las células endoteliales del tejido infartado unas 24 horas después de haberse provocado el daño y durante los siguientes siete días.

Si bien no está claro que la expresión del mensajero de Hsp70 esté contribuyendo de alguna manera a la supervivencia de las células localizadas en la región afectada, parecería que, cuando la célula es todavía capaz de traducir a dicho mensajero, su probabilidad de supervivencia se ve incrementada. Estas sospechas se apoyan en dos observaciones. Una de ellas se refiere al hecho de que cuando las células son previamente sometidas a estrés subletal (fenómeno que desencadena la síntesis de Hsp70 y que se denomina precondicionamiento), éstas se muestran significativamente más resistentes a una agresión potencialmente mortal.<sup>15,16</sup> Los experimentos efectuados con

ratones transgénicos que sobreexpresan a Hsp70 muestran una reducción significativa del volumen de tejido nervioso infartado con respecto a los animales control así como incremento en el número de neuronas sobrevivientes.<sup>17</sup>

La artritis reumatoide, una enfermedad con un claro componente autoinmunitario multifactorial, ilustra lo compleja que puede llegar a ser la participación de las proteínas de estrés. La artritis reumatoide es la más común de las enfermedades humanas invalidantes de tipo autoinmunitario caracterizada por una poliartritis inflamatoria destructiva crónica de causa desconocida. En la artritis reumatoide, el tejido sinovial se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y por la proliferación de las células sinoviales que ocasionan la aparición del *pannus* sinovial. En ello juegan un papel muy importante el TNF- $\alpha$  y la IL-1 producidos por los macrófagos infiltrados y por células del propio tejido sinovial. El TNF- $\alpha$  desencadena la reabsorción de cartílago y hueso e incrementa la expresión de moléculas de adhesión y la síntesis de colagenasa. Por su parte, la IL-1, además de sus propiedades proinflamatorias, activa metaloproteinasas e inhibe la síntesis del proteoglicano.<sup>18</sup> Por lo demás, la artritis reumatoide es una enfermedad asociada con cierto tipo de alelos HLA-DRB1 que incluyen a HLA-DRB1\*0401,-0404,-0405 y -0101.<sup>19</sup>

Mucha evidencia circunstancial, tal como la existencia de células activas T CD45RO<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> dentro de la membrana sinovial, la respuesta clínica a estrategias terapéuticas que interfieren con el funcionamiento de las células T, la respuesta terapéutica a la interferencia en la producción de IL-2 así como la rápida respuesta a la infusión intravenosa de anticuerpos anti-CD4, involucra a las células T CD4<sup>+</sup> en la patogénesis de este padecimiento.<sup>20</sup> A pesar de todo esto, no ha sido posible identificar de manera satisfactoria al autoantígeno.

Partiendo de la hipótesis de que las células T que responden a autoantígenos específicos de condrocitos son los responsables de la inflamación reumatoide, el grupo de Panayi en el Reino Unido encontró que alrededor de 60% de los pacientes con artritis reumatoide muestran proliferación de linfocitos T sinoviales y 30% posee anticuerpos circulantes contra la proteína de estrés Grp78 (glucose regulated protein; también denominada BiP por immunoglobulin heavy chain *binding protein*), una proteína de estrés que generalmente se localiza en el retículo endoplásmico y que participa en el plegamiento de las proteínas procesadas

por la vía de la secreción. Asimismo, ratones en los que se provocó un cuadro de artritis mediante la administración de colágena o de pristano, produjeron anticuerpos anti-Grp78.<sup>21</sup> Consecuentemente, estas observaciones parecerían apoyar el hecho de que una respuesta inmunitaria contra Grp78 sinovial podría ser un factor determinante en la génesis de la artritis reumatoide.

### **Proteínas de estrés y enfermedades autoinmunitarias**

El mecanismo de *mimetismo molecular* es uno de los que en la actualidad tiene más predicamento para explicar el inicio del fenómeno autoinmunitario. En esta dirección se han buscado moléculas en agentes infecciosos con epítomos reconocidos por linfocitos B y que se encuentren también en moléculas propias, y aún más importante, moléculas con secuencias con los motivos requeridos para poder ser presentados por determinados alelos de antígenos de histocompatibilidad y que mimeticen péptidos propios. Se han encontrado epítomos con estas características en moléculas altamente conservadas en la filogenia, de todas ellas las más analizadas han sido las *proteínas de estrés*.<sup>22</sup>

En cualquier caso, una respuesta inmunológica montada, en principio, contra epítomos o péptidos de la proteína de estrés del microorganismo podría reaccionar cruzadamente con proteínas de estrés propias y colaborar para que se establezcan, por un mecanismo de *spreading* (diseminación), respuestas contra antígenos propios, preferentemente contra las proteínas que, acompañadas por las proteínas de estrés, forman con ellas complejos moleculares.<sup>23</sup>

En diversas enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes tipo 1, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y lupus eritematoso se encuentran múltiples anticuerpos contra proteínas de estrés. Intervienen en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias experimentales, como en la artritis por adyuvante, y posiblemente en las que se consiguen por la inmunización de animales con extractos proteicos emulsionados con adyuvante completo.<sup>21</sup>

### **Las proteínas de estrés como chaperonas de péptidos antigénicos**

Otra faceta sorprendente de las proteínas de estrés está relacionada con la inmunología de las células tumorales. Ya desde principios del siglo XX, Paul Ehrlich había hecho una serie de reflexiones en torno a la proliferación de las células tumorales en el organismo humano al considerar

que el cuerpo podría poseer defensas inmunológicas que le permitirían enfrentarse exitosamente a este tipo de células anormales, aún cuando fueran propias del organismo y no agentes extraños. Estas ideas fueron, posteriormente, refinadas, entre otros, por el brillante médico e inmunólogo australiano Sir Macfarlane Burnet basándose en una serie de observaciones que se habían venido recopilando durante más de 100 años y que sugerían que, en algunos casos, el organismo es, efectivamente, capaz de implantar una respuesta inmunitaria exitosa contra diferentes tipos de tumores.<sup>20</sup>

¿Cómo puede reconciliarse el hecho de que las proteínas de estrés, siendo moléculas característicamente intracelulares, posean receptores de membrana extracelulares? Bajo condiciones normales, las proteínas de estrés no aparecen en la sangre, líquido cefalorraquídeo, sinovial, seminal, etc. Sin embargo, llama poderosamente la atención el hecho de que la muerte celular por necrosis libera a las proteínas de estrés mientras que la muerte celular programada no lo hace.<sup>21</sup> De manera que la presencia extracelular de proteínas de estrés podría significar una señal de alerta para el organismo indicándole que ha ocurrido muerte celular por necrosis en alguna parte de éste. Evidentemente, la muerte celular por apoptosis no requiere alertar al organismo. Más aún, si el proceso necrótico está asociado con una transformación celular maligna, las proteínas de estrés liberadas (particularmente abundantes en la célula maligna en donde contribuyen a evitar que dicha célula entre en apoptosis<sup>22</sup>) muy probablemente serán, además, portadoras de péptidos antigénicos que alertarán al resto del organismo de la presencia de necrosis y de células tumorales. En apoyo a estas consideraciones, se ha reportado que las células tumorales con muerte por necrosis son altamente inmunogénicas comparadas con las que se induce apoptosis.<sup>23</sup>

### **Proteínas de estrés y embarazo**

Recientemente se involucró a las HSPs en varias situaciones fisiopatológicas del embarazo y se contempla su posibilidad como participantes en el mecanismo de parto. En el trabajo de parto existen varias etapas, las que pueden dividirse de acuerdo con términos clínicos. Los estudios en ovejas en trabajo de parto muestran concentraciones elevadas de HSP 70 y HSP 90 que correlacionan con las concentraciones de progesterona y estradiol.<sup>24</sup>

Se han detectado diferentes concentraciones de HSP 70 en distintos tejidos durante la gestación:<sup>24</sup> en suero de pacientes en trabajo de parto pre-término tienen concentraciones HSP70 sérico mayores ( $21.9 \pm 5.3$  ng/mL-),<sup>23</sup> en comparación con pacientes con parto normal en fase latente de trabajo de parto ( $9.4 \pm 2.2$  ng/mL), pacientes embarazadas normales ( $6.1 \pm 0.6$  ng/mL) y pacientes no embarazadas ( $2.4 \pm 0.6$  ng/mL), también se han encontrado concentraciones elevadas de HSP70 en mujeres con pre-eclampsia ( $24.4 \pm 3.6$  ng/mL) y parto pre-término ( $35.3 \pm 9.6$  ng/mL), con técnica de ELISA.<sup>25</sup>

Algunos trabajos indican una relación directa entre las concentraciones elevadas de HSP 70 en suero con situaciones patológicas, como la pre-eclampsia y el parto pre-término.<sup>25</sup> Al inicio del trabajo de parto se incrementan las concentraciones de estriol y se suprimen las de progesterona. El estriol se relaciona con concentraciones elevadas de la HSP70<sup>24</sup> la cual estimula la síntesis de IL-1, IL-6, IL-8, COX2 y TNF alfa.<sup>25</sup> Por un lado, IL-1, IL-6, IL-8 y TNF alfa llevarán a una reacción proinflamatoria<sup>10,24</sup> relacionada con el inicio del trabajo de parto. Por otro lado, la inducción de COX2<sup>10,25</sup> conducirá a la síntesis de PGE2, que también contribuye al inicio del trabajo de parto.

## CONCLUSIÓN

Las proteínas de estrés son abundantes en todos los seres vivos, desde los microorganismos y plantas hasta el hombre. Algunas de ellas se han encontrado también en las células normales cultivadas, pero lo notable es que sus concentraciones se incrementan enormemente en situaciones de estrés, como los choques térmicos, falta de alimentos o infecciones virales. La resistencia al estrés ambiental puede involucrar mecanismos altamente específicos para un tipo de estresor, o cubrir muchos tipos de estresores y tener bases fisiológicas y bioquímicas comunes. En condiciones adversas, la función de estas proteínas es proteger a la célula del daño producido por el estrés, mediante la unión a proteínas parcialmente desnaturalizadas, disociando agregados de proteínas y regulando el correcto doblaje y traslocación intracelular de nuevas proteínas sintetizadas.

Las proteínas de estrés son inducidas por varios agentes estresantes: hipoglucemia, anoxia, hipertermia, etanol, peróxido de hidrógeno, iones de metales pesados,

arsenicales, infección con ciertos virus, enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, privación de agua y alimento, radiación ultravioleta, radiación electromagnética de baja frecuencia y campos intensos de radiación. El entendimiento del funcionamiento de este tipo de proteínas puede ampliar el conocimiento de múltiples enfermedades en el hombre y posiblemente tener cierto papel como blancos terapéuticos.

## REFERENCIAS

1. Lad Ch, Williams NH, Wolfenden R. The rate of hydrolysis of phosphomonoester dianions and the exceptional catalytic proficiencies of protein and inositol phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5607-5610.
2. Sachs MM, Freeling M, Okimoto R. The anaerobic proteins of maize. *Cell* 1980;20:761-767.
3. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 1999;61:243-282.
4. Ellis J. Proteins as molecular chaperones. *Nature* 1987; 328: 378-379.
5. Qiu L, Pabit SA, Roitberg AE, Hagen SJ. Smaller and faster: the 20-residue TRP-cage protein folds in 4 microseconds. *J Am Chem Soc* 2002; 124:12952-12953.
6. Snow CD, Nguyen H, Pande VS, Gruebele M. Absolute comparison of simulated and experimental protein-folding dynamics. *Nature* 2002; 420:102-106.
7. Ellis RJ. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated. *Trends Biochem Sci* 2001; 26:597-604.
8. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2002;295: 1852-1858.
9. Shinde U, Inouye M. Intramolecular chaperones: polypeptide extensions that modulate protein folding. *Semin Cell Dev Biol* 2000;11:35-44.
10. Selkoe DJ. Folding proteins in fatal ways. *Nature* 2003;426: 900-904.
11. Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature* 2003; 426:884-890
12. Dobson CM. The structural basis of protein folding and its links with human disease. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001; 356:133-145.
13. Broome BM, Hecht MH. Nature disfavors sequences of alternating polar and non-polar aminoacids: implications for amyloidogenesis. *J Mol Biol* 2000; 296:961-968.
14. Si K, Lindquist S, Kandel ER. A neuronal isoform of the Aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell* 2003; 115:879-891.
15. Bukau B, Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 1998;92:351-366.
16. Young JC, Moarefi I, Hartl FU. Hsp90: a specialized but essential protein-folding tool. *J Cell Biol* 2001;154:267-273.
17. Buchner J. Hsp90 & Co. – a holding for folding. *Trends Biochem Sci* 1999; 24:136-141.
18. Kelly S, Yenari MA. Neuroprotection: Heat shock proteins. *Curr Med Res Opin* 2002;18:s55-s60.

19. Massa SM, Swanson RA, Sharp FR. The stress gene response in brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8:95-158.
20. Corrigan VM, Bodman-Smith MD, Fife MS, Canas B, Myers MK, Wooley PH, et al. The human endoplasmic reticulum molecular chaperone BiP is an autoantigen for rheumatoid arthritis and prevents the induction of experimental arthritis. *J Immunol* 2001;166:1492-1498.
21. Spiewak R. Atopy and contact hypersensitivity: a reassessment of the relationship using objective measures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:61-65.
22. Lind R, Arslan G, Eriksen HR, et al. Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:1245-1251.
23. Basu S, Binder RJ, Ramalingam T, Srivastava PK. CD91 is a common receptor for heat shock proteins gp96, hsp90, hsp70, and calreticulin. *Immunity* 2001;41:303-313.
24. Kalish RB, Chasen ST, Witkin SS. Polymorphisms in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene at position -308 and the inducible 70 kd heat shock protein gene at position +1267 in multifetal pregnancies and preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1368-1374.
25. Sotiriou S, Liatsos K, Ladopoulos I, Arvanitis DL. A comparison in concentration of heat shock proteins (HSP) 70 and 90 on chorionic villi of human placenta in normal pregnancies and in missed miscarriages. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(3):185-190.

## Consideraciones sobre algunos sistemas de Medicina. Homeopatía-antipatía-isopatía-nihilismo terapéutico-alopatía

Guillermo Murillo-Godínez

A lo largo de la historia de la Medicina se han desarrollado y, se siguen inventando (en 1998, se contabilizaban 1,200<sup>9</sup>), diversos sistemas médicos: brujería, teoría humoral, iatroquímica, animismo, vitalismo, solidismo, homeopatía, antipatía, isopatía, nihilismo terapéutico, naturismo, quiropráctica, alopatía, etc., con diferentes grados de veracidad cada uno de ellos. En Alemania, a mediados del siglo XIX, coexistían más de 36 sistemas, algunos de los cuales están aún vigentes. Todas las medicinas tienen los mismos tres objetivos: conservar la salud, curar la enfermedad y, evitar la muerte prematura; y comparten las mismas tres funciones: el efecto benéfico de una relación médico-paciente satisfactoria (“una confianza frente a una conciencia”, en palabras del Dr. Ignacio Chávez Sánchez<sup>1</sup>), la tendencia natural del organismo a curarse (*vis medicatrix natura*) y, el efecto placebo.<sup>2,78,80</sup>

A continuación, se hacen algunas consideraciones sobre determinados sistemas de medicina:

### Homeopatía

La homeopatía es un sistema médico sistematizado<sup>2</sup> por el médico alemán Samuel Christian Friederich Hahnemann (1755-1843) en 1796.<sup>3,41</sup> Las primeras ideas de la homeopatía le surgieron a Hahnemann al traducir, del inglés al alemán, el libro *Conferencias sobre la Materia Clínica (Médica)*, del escocés William Cullen (1712-1790), en

donde se describen los efectos de la quinina en la curación de las fiebres intermitentes, atribuyéndolos Cullen, curiosamente, a su poder para "reforzar el estómago", argumento que Hahnemann rechazó.<sup>79</sup> En 1790, al autoadministrarse la corteza de quina (quinina) pudo comprobar que, de esta forma, la sustancia provocaba síntomas muy parecidos a los propios de la fiebre palúdica; de ahí dedujo que la razón de la eficacia de la quinina contra el paludismo era porque podía producir efectos similares en la población sana.

"Para hacer el experimento tomé durante varios días cuatro dracmas de corteza de cinchona dos veces diarias; al principio mis pies y las puntas de mis dedos se enfriaron, me sentía cansado y adormilado, empecé a tener palpitaciones y mi pulso se hizo rápido y fuerte. Tenía ansiedad intolerable, temblores (sin rigideces) y debilidad en las extremidades, dolores pulsantes de cabeza, enrojecimiento de las mejillas, sed y, para abreviar, todos los síntomas ordinarios de las fiebres intermitentes aparecieron uno tras otro, pero sin llegar a tener rigidez febril... Estos paroxismos duraron dos a tres horas cada vez y reaparecieron cuando repetía las dosis, pero nunca en su ausencia. Al dejar de tomar la droga pronto me sentí completamente bien."

S.C.F. Hahnemann *Organon of Medicine* (traducido de la 5<sup>a</sup>. ed. por R.E. Dudgeon) London, 1893.<sup>79</sup>

En 1810 publicó su obra fundamental: *Organon der Rationellen Heilkunde* (Órgano del Arte Racional de Curación) (la segunda edición apareció en Dresde, en 1819, como *Organon der Heilkunst*), en donde define y precisa la “ley de la similitud”. El proceso siguiente consistió en una relación de sustancias activas, anotando los síntomas que cada sustancia producía en el individuo sano (“patogenesia”) para, de esta manera, ante un cuadro sintomático

Recibido: 21 de septiembre, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Medicina Interna. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla. Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: gmg@cablecomqro.com.mx

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Consideraciones sobre algunos Sistemas de Medicina. Homeopatía-antipatía-isopatía-nihilismo terapéutico-alopatía. Med Int Mex 2010;26(2):155-166.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

concreto, consultar la relación síntoma-sustancia activa<sup>4</sup> y aplicar el “tratamiento” correspondiente,<sup>1,2,3,6</sup> todo lo cual quedó registrado en una serie de tomos llamados *Materia Médica (Farmacología) Pura* (1811-1821) complementada, en 1828, con el *Die Chronischen Krankheiten (Tratado de las Enfermedades Crónicas)*.<sup>38,44</sup> En ese *Tratado* en cuatro tomos divide a las enfermedades en artificiales y naturales. Según él, las enfermedades artificiales son consecuencia de los tratamientos administrados por los “alópatas” y con frecuencia son incurables, aún por procedimientos homeopáticos, pues los tratamientos alopatóicos pueden debilitar de manera irreversible la “fuerza vital” de los desafortunados pacientes. Las enfermedades naturales son consecuencia de malos hábitos y, sobre todo, de infecciones. Siguiendo al autor del *Tratado*, hay tres infecciones principales, que son la sífilis, las “verrugas venéreas” (condilomas) y la “psora” (sarna), ésta última la más importante, pues puede dar origen a padecimientos tan diversos como: histeria, escoliosis, cáncer, gota, hemorroides, imbecilidad, convulsiones, asma, cálculos urinarios, amenorrea, edema, impotencia, parálisis, etc.<sup>79</sup>

Dado que el sufijo griego *patía* se utiliza en español para indicar enfermedad (p. ej.: cardiopatía) y dado que el sufijo *pathy* en inglés se utiliza para indicar una “ciencia” (p. ej.: homeopathy), se ha propuesto que, a la homeopatía, se le llame mejor hahnemanismo pues, de otra manera, literalmente, homeopathist u homeopath, tendrían que traducirse no como homeópata, sino, como enfermo de homeopatía y, homeopathy debería traducirse como homeopatología.<sup>4</sup>

La homeopatía se basa en tres leyes:

### I. “Ley de la similitud o de la analogía”

“Los síntomas de la enfermedad deben tratarse con drogas que produzcan los mismos efectos que aquéllos” (*similia similibus curantur* o “curar con lo similar”).<sup>2,5</sup>

“Para sanar en forma dulce, rápida, segura y duradera, conviene escoger en cualquier enfermedad aquel remedio capaz de desarrollar una enfermedad semejante a aquella natural contra la que el remedio se ha suministrado.”

S. C.F. Hahnemann *Exposición de la Doctrina Homeopática*.<sup>43</sup>

En la medicina más primitiva, una mezcla de empirismo y magia es la que dio lugar a la “teoría de las signaturas”

planteada por Paracelso;<sup>5</sup> ello llevó a pensar que las cosas que se parecen a otras, por su color, por su tamaño, por su forma, etc., o que tienen una acción similar, van a ser buenas para ellas; el principio del que parten es el que suele conocerse con el nombre de “simpático” (homeopático) o, curación por los similares (p. ej. las amapolas tienen una forma que las asemeja a la vulva y, por lo tanto, han de ser buenas para las afecciones que asientan en ella; el contacto con el zumaque (*rhus toxicodendron*)<sup>6</sup> origina ampollas pruriginosas, la homeopatía recomienda administrar extractos altamente diluidos<sup>7</sup> de zumaque para tratar erupciones pruriginosas, como la dermatitis por pañal y ampollas como la varicela. Contra las diversas formas de estomatitis se prescribe el *mercurio subtilis*, porque es capaz de provocar la propia estomatitis; contra los forúnculos y los abscesos, se ordena el *hepar sulphuris*, un preparado a base de azufre, capaz de provocar pústulas dérmicas; se utilizan grandes diluciones de una infusión de la planta del café, sin tostar, para inducir el sueño, sabiéndose que la cafeína provoca insomnio. Se recomienda la raíz de la ipecacuana como antiemético, pues ésta induce la emesis. Otros medicamentos homeopáticos y sus indicaciones son: para la diarrea infantil, la medicación recomendada es el trióxido de arsénico.<sup>8</sup> El tratamiento recomendado para la cinetosis es aceite crudo;<sup>9</sup> para tratar el tabaquismo recomiendan un chicle llamado CigArrest®; el cordoncillo (*Piper auritum*) y la hoja santa (*P. sanctum*) se usa contra el asma, la bronquitis, la laringitis crónica y la disnea; etc.).<sup>3,42,43,74,85,87</sup>

### II. “Ley de los infinitesimales o de la potenciación”

“Cuanto menos material es el remedio, más poder espiritual adquiere”.<sup>1</sup> “La acción de las drogas se potencia por



Samuel C. F. Hahnemann (1755-1843)

dilución”.<sup>2</sup> “Cuanto menor es la dosis administrada al enfermo, más rápida y eficaz es la curación”.<sup>6</sup>

En el ejercicio y desarrollo de esta disciplina, Hahnemann y sus discípulos observaron que, en algunos de los procesos, ciertas sustancias muy tóxicas administradas a animales hacían que éstos describiesen cuadros clínicos muy característicos, y que, en muchas ocasiones, conducían a la muerte del animal. Así, por ejemplo, el arsénico administrado a ratones provocaba en estos una serie de espasmos similares a los asociados con cuadros epilépticos; reduciendo las dosis se podían llegar a reproducir los espasmos pero sin causar la muerte al animal; y reduciéndola más aún se podía conseguir que el animal apenas mostrase síntoma alguno. (En los humanos, Hahnemann obtuvo las bases para la “doctrina de la potenciación” al tratar a niños con escarlatina con dosis mínimas de opio y de belladona.)<sup>86</sup> Por estas “razones” los remedios homeopáticos son administrados en dosis inconcebiblemente pequeñas, con frecuencia son diluidos a una diezmillonésima de gramo. Recomiendan, inclusive, diluirlos hasta que sólo quede una “medida” de la droga, o sea, la administración de drogas a una concentración de  $1:10^{-60}$  a  $400$  es decir, una molécula de la sustancia en una esfera con una circunferencia igual a la órbita de Neptuno, siendo la cantidad indicada muchísimo menor que la de un átomo de sustancia.<sup>1,2,6</sup> El proceso se realiza en sucesivas fases de dilución 1/10 ó 1/100; es decir, disolviendo sucesivamente una gota del filtrado, obtenido por maceración, o por lixiviación o percolación<sup>53</sup> del principio animal, vegetal o mineral, en un mortero con alcohol (“tintura madre”)<sup>28</sup> en 10 ó en 100 gotas de disolvente, respectivamente, repitiendo a continuación el proceso, pero tomando la alícuota del principio terapéutico no de la mezcla original, sino de la dilución precedente. El número de repeticiones efectuadas determina la “potencia de la disolución” en decimales (o centesimales) hahnemannianos: DH (o CH).<sup>6</sup> Por ejemplo, si se inicia con diluciones CH, la concentración a la que queda la “tintura madre” en la segunda dilución es de una gota de “tintura madre” en 10,000 gotas de diluyente; la tercera contendría una gota de la “tintura madre” en un millón de gotas de diluyente y, así sucesivamente, de tal manera, que en la décima quinta “potencia” (la más comúnmente usada por los homeópatas), existiría una gota de la “tintura madre” en  $1 \times 10^{29}$  gotas de diluyente.<sup>28</sup>

Como dice Oscar González-Quevedo: “... Pretender que esa dosis surta algún efecto, es como dejar caer una gota de

vino en el Océano Pacífico, revolver bien todas esas aguas, tomar después una cucharada y ¡quedar borracho!...”. El movimiento homeopático surgió en una época en que se aplicaban en fuertes dosis drogas no bien conocidas y aún peligrosas. Como reacción, los homeópatas recetaban remedios que ciertamente no presentaban ningún problema, sencillamente, porque así no valían para nada.<sup>1</sup>

En las presentaciones de los productos homeopáticos, las diluciones con relación 1:10, se marcan con una “X” y, las diluciones 1:100, con una “C”; por ejemplo, un producto “3X”, se ha diluido 1:10, tres veces, etc.;<sup>61</sup> con una dilución “30X” uno tendría que beberse 30,000 litros de la solución para tener la posibilidad de tomar una molécula del remedio.<sup>73</sup>

El problema al que se enfrenta la validez de la ultra-dilución homeopática es que un kilogramo de sustancia pura no se puede repartir en más de  $10^{25}$  a  $10^{26}$  porciones de una sola molécula<sup>5</sup> o, dicho de otra manera, un litro de diluyente contiene  $34,607,650 \times 10^{24}$  moléculas, por lo que la probabilidad de que haya al menos alguna molécula de la sustancia activa, es prácticamente de cero (“dosis homeopática”).<sup>61</sup> De acuerdo con el principio de Avogadro, después de la 11ª dilución ya no queda ninguna molécula del compuesto original, lo cual se explica por el “Número de Avogadro”,  $N_A^{10}$ .<sup>7,28</sup> ¿Qué existe en la trigésima, la centésima o, la milésima dilución?, la respuesta es, inequívocamente, nada.<sup>28</sup> Si la población de todo el mundo permaneciera constante, si la homeopatía hubiera empezado con Adán y si cada individuo tomara tres o cuatro gotas diarias, se necesitarían 60 mil millones de años para consumir un gramo de una medicina diluida a la 30ª potencia.<sup>78</sup>

### III. “Ley de la dinamización”

La explicación que buscaron (y, “encontraron”), los homeópatas para justificar la “eficacia” de las sustancias, con el grado de dilución ya dicho, es que en el proceso de dilución del principio activo, el medio en el que se diluye éste<sup>11</sup> es capaz de “memorizar” las características del agente activo,<sup>12</sup> una vez que aquél desaparece (o sea, se hace presente lo que llaman la “memoria del agua”<sup>13</sup>, propiedad<sup>14</sup> propuesta por el francés, Jacques Benveniste).<sup>7,8,16</sup> Una vez que se supone cierta esta propiedad, para que el tratamiento sea más eficaz se necesita agitar o sacudir (“sucusionar”)<sup>93</sup> 100 a 200 veces el preparado durante su proceso de dilución, de manera que todas las moléculas

del disolvente entren en contacto con la sustancia activa. Es lo que se conoce como la “dinamización”.<sup>6,28</sup>

#### *El caso de Jacques Benveniste (1935-2004)*

El “Caso Benveniste”<sup>6,77</sup> se inició el 30 de junio de 1988 con una publicación en la prestigiosa revista británica *Nature*. Benveniste y sus colaboradores afirmaban que una solución de un anticuerpo seguía provocando una respuesta biológica aunque se diluyera a  $30 \times 0$ , incluso más.<sup>15</sup> Decía que el efecto observado no desaparecía aún cuando la concentración de la sustancia se reducía a cero, y que ello constituía un claro testimonio de que el efecto tenía que ver con la sustancia que se estaba poniendo a prueba. Afiraban que eso demostraba que el anticuerpo había dejado una impronta de algún tipo en el disolvente. El editor de *Nature*, John Maddox, estaba de acuerdo en que las conclusiones habían de ser erróneas; sin embargo, había publicado el artículo en interés de un debate científico abierto. Decir simplemente que el artículo fue polémico equivaldría a minimizar la reacción de la comunidad científica.<sup>74</sup> La revista *Science & Vie* ofreció un millón de francos al equipo de Benveniste por repetir los resultados de su experimento, en el marco del INSERM,<sup>15</sup> en un laboratorio independiente, pero Benveniste se negó. Además, se probó inobjetablemente que parte del equipo de Benveniste había sido financiado por la empresa de productos homeopáticos Boiron.<sup>76</sup> Maddox hizo algo inusual: instó a otros científicos a que reprodujeran el experimento de Benveniste.<sup>74</sup> La supuesta propiedad reportada por Benveniste y su equipo, por supuesto, tuvo su réplica correspondiente.<sup>31</sup> Maddox había confiado en que la exposición de los postulados de Benveniste al escrutinio científico serviría para silenciar a los homeópatas. Éstos, sin embargo, siguieron citando el artículo de Benveniste como una prueba de la “ley de los infinitesimales” y, Benveniste, fue todavía mucho más lejos: afirmó haber descubierto que la información se almacenaba en el agua en forma de ondas electromagnéticas, que se pueden captar mediante una bobina situada alrededor del recipiente. Según Benveniste, esa información se puede almacenar en un ordenador y transmitir por Internet (o por teléfono)<sup>81</sup> para activar agua en cualquier parte del mundo. Por más descabelladas que les pudieron parecer esas afirmaciones a la mayoría de los científicos, algunos de ellos se las tomaron bastante en serio, como Wayne Jonas, el más destacado homeó-

pata estadounidense y director del Centro de Medicina Alternativa y Complementaria de los Institutos Nacionales de Salud.<sup>74</sup>

Se afirma que la dicha “memoria” reside en la estructura del agua. Se ha especulado mucho acerca de qué clase de “estructura” podría ser esa: grupos de moléculas de agua ordenados según patrones específicos, o incluso pautas de ordenación de isótopos. Wayne Jonas, por su parte, invoca la teoría del caos como posible explicación de la “memoria del agua”. La teoría del caos no sólo no proporciona respaldo alguno a la homeopatía, sino que el propio caos ofrece una prueba de que resulta imposible que ésta funcione. Por otra parte, en ningún otro caso resulta más evidente el error de no tener en cuenta la energía térmica que en las explicaciones de la supuesta “memoria del agua”.<sup>75</sup>

Para darle un barniz más científico, refinado y actual, en lugar del término “memoria del agua”<sup>16</sup>, algunos homeópatas hablan de la “hipótesis del medicamento informacional” enunciando que “bajo ciertas circunstancias, el agua y ciertos disolventes pueden registrar información a propósito de sustancias con las que han estado en contacto y pueden luego transmitir esta información a sistemas biológicos sensibilizados”. Según este modelo, que permanece como una teoría en espera de confirmación experimental, la acción de un medicamento homeopático se interpreta, en términos cibernéticos, “como una retroacción que informa al organismo sobre la naturaleza de la enfermedad”.<sup>95</sup>

Se ha propuesto, también, que el tratamiento homeopático actúa sobre los niveles de energía.<sup>14</sup> Sin embargo, la teoría cuántica<sup>17</sup> de la homeopatía está en conflicto con las teorías de los principales investigadores homeopáticos, centradas en la “memoria del agua”.<sup>15,16,96</sup> La teoría cuántica revela defectos graves en los experimentos de los homeópatas, en los cuales se ha llevado a cabo una estrecha observación consciente de los efectos en los niveles de energía. Mediante el mero hecho de la observación, los efectos del tratamiento homeopático son destruidos, o al menos enmascarados.<sup>17</sup>

En la historia de la homeopatía hay casos fraudulentos dignos de mención particular como el del oscillococcinum. El oscillococcinum es una disolución infinitesimal constituida por autolisado filtrado de corazón e hígado de *Anas Barbariae* (pato de Barbaria) con excipiente de sacarosa y lactosa, elaborado por el laboratorio Boiron. La pócima fue descubierta por Joseph Roy<sup>18</sup> y promovida como anti-

canceroso; sin embargo, actualmente, sólo se ofrece como antigripal,<sup>6</sup> porque, ¡a principios del siglo pasado, se creía que contenía una bacteria que ocasionaba la gripe!,<sup>105</sup> pero es ineficaz para prevenir el padecimiento.<sup>72,105</sup> Además, la disolución habitual es 200C, o sea, una dilución de una molécula del extracto por cada 10<sup>400</sup> moléculas de diluyente; pero, en todo el universo físico sólo hay aproximadamente 10<sup>90</sup> partículas elementales. Por lo tanto, una dilución 200C ¡iría muchísimo más allá del límite de dilución de todo el universo visible!<sup>73</sup>

Desde sus primeras enunciaciones, la homeopatía contó con críticos agudos y certeros (p. ej. en 1799, los boticarios de Konigslutter –donde Hahnemann había vivido desde 1795– lograron que las autoridades le prohibieran la venta de drogas a sus pacientes<sup>19</sup>), y ha seguido habiéndolos a lo largo de sus más de dos siglos de existencia. Cada uno de sus principios fundamentales ha sido demolido una y otra vez de manera impecable e incontestable.<sup>79,101</sup> Y, sin embargo, en la actualidad existe una fuerte presión por parte de laboratorios y médicos homeopáticos para obtener el reconocimiento científico.<sup>20</sup> Las presiones del *lobby* homeopático son a nivel político tratando de saltarse los controles de calidad científicos. En España, los fármacos homeopáticos no cumplen con los mismos controles que los medicamentos alopáticos.<sup>60</sup> El creciente poder que va adquiriendo la industria homeopática permite que se evite la discusión científica y se pase directamente a la búsqueda de un reconocimiento legislativo que se viene observando desde hace algunos años en la Unión Europea. La FDA de Estados Unidos, al igual que en España, tampoco exige a los productos homeopáticos la eficacia comprobada que se exige a los medicamentos alopáticos, ni obliga a que tengan fecha de caducidad, ni estos fármacos tienen el límite de 10% de alcohol de los fármacos convencionales. Todo lo anterior se deriva de que, en 1938, Royal Copelan, senador por New York y antiguo homeópata, logró colar una cláusula en la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos por la que se otorgaba a los remedios homeopáticos una exención especial de la supervisión por parte de la FDA. Esa exención, que carece de justificación racional, sigue vigente.<sup>6,61,62,74</sup> Además, los fabricantes de preparados homeopáticos, a diferencia de los laboratorios de fármacos alópatas, son fieles a la doctrina de la *infinitesimalidad* hasta cuando deciden qué porcentaje de sus ingresos destinan a investigación.<sup>95</sup>

### La homeopatía en México, sus orígenes y su aprendizaje

En 1850, el gobierno de Benito Juárez expidió una autorización para ejercer la homeopatía al Dr. Ramón Comellas.<sup>53</sup> En 1854, el gobernador del estado de Veracruz<sup>21</sup> permitió que los enfermos que se encontraban recluidos en San Juan de Ulúa fueran tratados empleando la terapéutica homeopática.<sup>46</sup> El Hospital Nacional Homeopático fue fundado en 1893, por los doctores: Joaquín Segura y Pesado, Ignacio Fernández de Lara, Ignacio María Montañón y Fernando Gómez Suárez.<sup>23</sup> La actual Escuela Libre de Homeopatía, IAP, fue fundada en 1912 por el Dr. Higinio G. Pérez.<sup>22</sup> En 1937, por acuerdo de Lázaro Cárdenas, la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía<sup>22</sup> pasó a formar parte del IPN;<sup>20,46</sup> en el 2003 lograron que su plan de estudios fuera acreditado por el Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Médica.<sup>46</sup> Más recientemente sus egresados, para poder participar en el Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas, que lleva a cabo la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud, obtuvieron un dictamen favorable de la Comisión Nacional de los Derechos Humanos, el 29 de septiembre de 2006, pues se quejaban de violaciones a sus derechos por parte del personal del IMSS, del ISSSTE y de PEMEX.<sup>21</sup> En México, la licenciatura de médico cirujano y homeópata<sup>23</sup> se puede estudiar, también, en la Universidad del Valle de Atemajac, en Guadalajara, Jal.<sup>28</sup> La Dirección General de Profesiones de la SEP avala a los egresados. En cambio, en Estados Unidos, la American Medical Association se creó, entre otros motivos, para luchar contra la homeopatía, a mediados del siglo XIX<sup>33</sup> y, actualmente, sólo tres estados de la Unión Americana (Arizona, Connecticut y Nevada), autorizan el ejercicio de la homeopatía, con regulación de un Consejo.<sup>42,59</sup>

Las mal llamadas medicinas alternativas o complementarias (son sólo paralelas)<sup>90</sup> son formas de tratamiento muy difundidas y con frecuencia solicitadas por los pacientes.<sup>24</sup> En 1900, 15% de los médicos de Estados Unidos prescribían remedios homeopáticos.<sup>93</sup> En el 2005, en Gran Bretaña ya había más médicos alternativos (47,000), que generales alópatas.<sup>94</sup> En algunos estudios de difusión de medicamentos homeopáticos se han citado cifras de 30 a 70% de enfermos que utilizan, simultáneamente, medicamentos homeopáticos junto con los de la medicina clásica, tradicional u alopática o, después de estos últimos.<sup>87</sup> Los pacientes así suelen decir “si no hay mejoría, es por culpa

de la alopátia, si la hay, es gracias a la homeopatía".<sup>100</sup> En Europa, la homeopatía es el sistema de medicina paralela más comúnmente usado (los campeones en esto son: Bélgica con 56% y Francia con 32%);<sup>28</sup> también es popular en Rusia, India y Sudamérica. En 1994, en Estados Unidos, la homeopatía fue la segunda medicina alternativa y complementaria más comúnmente usada en niños. En 1997 se otorgaron cerca de dos millones de consultas homeopáticas y se estima que en ese país hay 12,000 homeópatas.<sup>63</sup> En el 2006 recurrieron a la homeopatía 3.9 millones de adultos y 900,000 niños estadounidenses.<sup>70</sup> Estas cifras, más que una justificación de la validez de esta práctica médica, deben ser serio motivo de preocupación, ya que se intentaría dar carta de naturaleza científica a una verdadera pseudociencia, por el sólo hecho del volumen de consumo.<sup>95</sup> En México, en un estudio llevado a cabo para conocer la frecuencia de uso de los diferentes tipos de medicina alternativa para el tratamiento de enfermedades alérgicas, se encontró que, entre 401 pacientes encuestados, la más usada fue la homeopatía (78.2%).<sup>26</sup> En otro estudio, realizado en 800 pacientes que acudieron por primera vez a un servicio de Reumatología, habían usado homeopatía 20.4%.<sup>25</sup> En 300 pacientes sometidos a cirugía electiva o de urgencia no traumatológica, la homeopatía había sido usada en 25% de los casos.<sup>48</sup> En 1988, en el directorio telefónico de la Ciudad de México había enlistadas 21 farmacias homeopáticas, una de ellas con siete sucursales.<sup>79</sup>

### ¿Es eficaz la homeopatía?

En 1988 se publicó un estudio doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 600 pacientes, para valorar el efecto de dos medicamentos tradicionales de la homeopatía, el *opium* y el *rafanus*, con el objeto de determinar su eficacia en la pronta reanudación de la motilidad intestinal postoperatoria. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el placebo.<sup>29</sup> Simpson y su grupo<sup>34</sup> evaluaron una preparación homeopática para el tratamiento del acúfeno llamada "tinnitus", con una prueba clínica doble ciego, controlada por placebo. El "tinnitus" fue tomado como tableta de una potencia homeopática DH60. El análisis de variancia de las percepciones subjetivas de los pacientes registrados con análogos visuales y, los cuestionarios y baterías de estudios audiológicos, no mostraron mejoría significativa. Los autores concluyeron que el "tinnitus" no es más

efectivo que el placebo. En una revisión crítica de estudios publicados en 10 años (1993-2003) utilizando la base de datos Medline-Pubmed, Rodrigues Almeida encontró que la homeopatía no es científicamente justificable.<sup>35</sup> De acuerdo con el Consenso Mexicano de Asma en Pediatría, no se recomienda la homeopatía,<sup>37</sup> porque no ha demostrado su eficacia en metanálisis de estudios en alergia respiratoria.<sup>91</sup> En un ensayo controlado con distribución aleatoria, que incluyó 172 pacientes, se comparó el uso de tres medicamentos homeopáticos (*Thuya* 30CH, *amtimony crudum* 7CH y, *nitricium acidum* 7CH) contra placebo, en el tratamiento de verrugas plantares, sin encontrar diferencias significativas.<sup>49</sup> En otro estudio de este último tipo se incluyeron 67 pacientes con verrugas palmares para comparar 10 diferentes esquemas de tratamiento homeopático contra placebo, sin encontrar, tampoco, diferencias significativas.<sup>50</sup> La homeopatía tampoco ha demostrado utilidad en el tratamiento del síndrome premenstrual,<sup>51</sup> por lo que no se recomienda (nivel de recomendación "B").<sup>52</sup> Un remedio homeopático, *colocynthis* (presente en las tabletas *cocynthal*<sup>®</sup> y *Hyland*<sup>®</sup>), es probable que cause daño y no se ha demostrado que sea eficaz para el tratamiento del dolor cólico.<sup>65</sup> Un estudio bien diseñado no demostró un claro beneficio de la homeopatía, comparada con placebo, para reducir los síntomas de la artritis reumatoide.<sup>68</sup> Sin embargo, es alarmante que en otro estudio, el propio personal paramédico (enfermeras), asignó a la homeopatía mayor efectividad e inocuidad en el tratamiento de la artritis reumatoide.<sup>36</sup>

Dos revisiones identificaron 11 ensayos controlados, con distribución aleatoria, relacionados con la terapéutica homeopática, entre 1997 y 2001. Estos ensayos no mostraron ninguna evidencia sólida de que la homeopatía es eficaz para cualquier condición específica, y algunos de los ensayos mejor diseñados tuvieron los resultados menos positivos.<sup>54,55</sup> Incluso, más recientemente, un estudio comparativo de 100 ensayos controlados de terapéutica homeopática contra placebo y la medicina convencional, no encontró ningún efecto específico de la homeopatía, cuando se eliminaron las fuentes de sesgo.<sup>56</sup> Dos metanálisis concluyen que la investigación actual y la bibliografía en el campo, no cumplen las rigurosas pruebas científicas necesarias para establecer la eficacia de la homeopatía para condiciones clínicas específicas.<sup>57,58</sup> De acuerdo con las revisiones de la Colaboración Cochrane, la homeopatía no ha resultado efectiva para el asma crónica,<sup>92</sup> ni para la

demencia,<sup>103</sup> ni para el trastorno con déficit de atención e hiperactividad.<sup>104</sup>

Por lo tanto, puede decirse que, cualquier efecto de la homeopatía no pasa de pura sugestión. La homeopatía es un placebo<sup>1</sup> por lo que, consecuentemente, el doctor Jesús H. del Real Sánchez se pregunta: ¿Resulta entonces ético cobrar por prescribir una solución sin principios activos, dada la ultradilución referida antes, cuyo efecto es puramente psicológico?<sup>28</sup> Un análisis sistematizado a partir de los principios básicos de la bioética muestra que la práctica de la medicina alternativa produce conflictos con la justicia y con la no-maleficencia y la autonomía.<sup>97</sup> Stephen Barret dice: medicina alternativa es ahora el termino políticamente correcto para denominar prácticas cuestionables previamente catalogadas como falsas y fraudulentas.<sup>100</sup> Es importante tomar en cuenta, para poder explicarles a los pacientes, la pretendida y evidente para ellos, “eficacia” de la homeopatía, que la medicina convencional ha calculado que 30% de la mejoría experimentada por la administración de cualquier medicamento, es producto del efecto placebo.<sup>28</sup> Es más, por ejemplo, síntomas como el dolor o los tos, o enfermedades como la úlcera duodenal, obtienen una respuesta al placebo entre 20 y 50% de los pacientes.<sup>97,98</sup> Hay que tomar en cuenta, también, que muchas enfermedades, como la migraña, la rinitis alérgica y el asma suelen cursar con brotes irregulares. Incluso, enfermedades más crónicas, como la hipertensión arterial sistémica, la artritis reumatoide y las demencias seniles tienen altibajos. Si se realiza una intervención que carezca de valor terapéutico en el momento en que el paciente está en el brote agudo de la enfermedad, cabe la posibilidad de que, por el curso natural, en la siguiente visita se encuentre mucho mejor, y que paciente y terapeuta concluyan que la mejoría se debió al tratamiento. Ello es una manifestación de la denominada *regresión a la media*, que es un fenómeno frecuente en toda observación clínica.<sup>97,99</sup>

### ¿Es inocua la homeopatía?

El dicho popular con respecto a la homeopatía dice "sino te cura por lo menos no te hace daño";<sup>79</sup> sin embargo, en el verano de 1992 saltó a la prensa la noticia de que 21 argentinos fallecieron como consecuencia del consumo de un producto homeopático, un jarabe elaborado a partir de propóleo, y comercializado por el laboratorio Huilen. En aquel caso, el propóleo había sido disuelto en etilenglicol, en vez de serlo en etanol.<sup>6</sup> En México

se ha reportado intoxicación mercurial causada por un medicamento homeopático<sup>24</sup> y aunque se ha comunicado mortalidad asociada con el aceite de epazote<sup>26</sup> (*Chenopodium graveolens*) y aunque el desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios ha hecho que caiga en desuso, aún es posible encontrar indicaciones para su empleo en algunos libros de homeopatía.<sup>32</sup> La ingestión de bentonita, una sustancia de arcilla llamada así por provenir del Fuerte Benton, que se utiliza como laxante homeopático, se ha asociado con hipopotasemia severa.<sup>66,67</sup> Puede ocurrir intoxicación por estricnina usando remedios homeopáticos.<sup>69</sup> Los niños que reciben tratamientos homeopáticos pueden estar en riesgo de exposición al plomo y otras toxinas.<sup>71</sup> Se han descrito casos de pancreatitis por el consumo de remedios homeopáticos.<sup>87</sup>

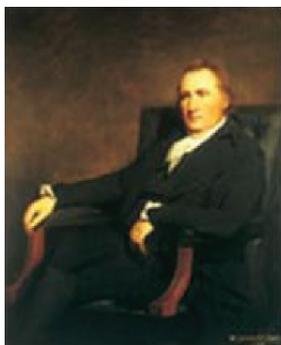
Los abundantes charlatanes modernos<sup>9,10</sup> (homeópatas incluidos) suelen recurrir en sus discursos a: la “ley de la individualización” (o sea, al viejo aforismo: “No hay enfermedades sino enfermos”); a hablar, con profusión, de las “toxinas” y, de la consecuente “desintoxicación”; a mencionar, frecuentemente, que ellos sí practican la medicina “holística” (o sea el también viejo principio básico de la Medicina Interna); así como jactarse de manejar la “energía vital”<sup>40</sup> y, las “energías” “universal” y “cósmica”, energías que, hasta este momento, no han sido capaces de medir y demostrar.<sup>28</sup>

El alto costo de la medicación convencional, así como los efectos adversos que su administración produce, son los argumentos más comúnmente usados por la población usuaria de estas medicinas alternativas; sin embargo, cuando se agregan a la valoración del costo, los beneficios y el margen de seguridad que la medicación convencional tiene, el costo de estas terapias disminuye en la misma proporción que se incrementa el costo de las medicinas alternativas. Las medicinas alternativas no han demostrado su utilidad, excepto por el efecto placebo, ni están exentas de efectos indeseables, por lo que no existe prácticamente ninguna indicación para su uso. La homeopatía no es un complemento de la medicina convencional o alópata, son opuestos absolutos, aunque la legislación actual en México las incluya en el mismo currículo de ciertas universidades.<sup>28</sup> En el Foro Nacional sobre Salud y Homeopatía, en 1996, el Dr. Juan Alfonso Chavira, presidente de Homeopatía de Occidente, planteó las siguientes interrogantes: ¿Qué caso tiene que a los estudiantes de homeopatía se les enseñe que los virus y las bacterias son los causantes

de las enfermedades denominadas infecciosas cuando nosotros, en homeopatía, sabemos que eso no es cierto?<sup>27</sup>, ¿Tiene algún sentido que los estudiantes de homeopatía pasen semanas, incluso meses, estudiando las dosis y las fórmulas de los venenos (medicamentos alopáticos) que en su práctica no van a prescribir jamás?<sup>30</sup> Por otra parte, la práctica diaria de un número importante de homeópatas refleja cierto desconocimiento o, “doble moral”, al utilizar la homeopatía como complemento del tratamiento convencional<sup>28</sup> o sea, los llamados “semihomeópatas” u “homeópatas bastardos”, ya combatidos por el mismo Hahnemann.<sup>45</sup>

## ANTIPATÍA

Este sistema fue enunciado en el siglo XVIII por el médico inglés James Gregory (1753-1821); consiste en un tratamiento heroico en el que deben inducirse en el paciente efectos violentos de otra clase, o sea contrarios a los que produce la enfermedad (p. ej., purgantes enérgicos, vomitivos y sangrías copiosas), para obtener la supresión de los síntomas, generalmente por colapso, que puede llevar a la muerte (“el enfermo muere curado”) (*contraria contrariis curantur* o “curar con lo contrario”).<sup>2,3</sup> En inglés se utiliza el término alopatía, a menudo de forma incorrecta, pues se hace referencia a los conceptos de la antipatía, también llamada “enantiopatía”.<sup>2,3,4</sup>



James Gregory (1753-1821)

## ISOPATÍA

La modalidad médica “isopática”, *aequalia aequalibus curantur* o “curar con lo mismo”, tiene como postulado el uso terapéutico de los propios productos patológicos; por ejemplo, la diarrea se cura con la administración de

materias fecales, etc.; había tenido auge sólo en el siglo XIX, pero, en pleno siglo XXI, parece haber renovado su ímpetu a través de procedimientos que carecen de toda base racional y científica, como la urinoterapia, que implica la ingestión de la propia orina. Además de ridícula, la urinoterapia conlleva ciertos riesgos relacionados con la contaminación de la orina a su paso por la uretra y los genitales.<sup>5,28,79</sup>

## NIHILISMO TERAPÉUTICO

El nihilismo terapéutico es una doctrina que nació a principios del siglo XIX y que niega la administración de toda droga; su creador fue el austriaco Joseph Skoda (1805-1881) apoyado, posteriormente, por el prusiano Rudolf Virchow<sup>28</sup> (1821-1902). En el nihilismo terapéutico “la mejor medicina consiste en no hacer nada” o algo parecido a “los enfermos se curan gracias al margen de, o a veces hasta a pesar de lo que hagan los médicos”.<sup>2,6,82,83</sup> Un caso similar es el de la “ciencia cristiana”<sup>79</sup> en donde, desde su fundación, existen las “curaciones por fe” y en donde se enseña que “la enfermedad es una ilusión”, por lo que se niegan a recibir cualquier tipo de medicamento.<sup>106,107</sup>



Joseph Skoda (1805-1881)



Rudolf L.K. Virchow (1821-1902)

## ALOPATÍA

El término alopátia fue inventado por Hahnemann, quien rechazó la existencia de enfermedades y señaló que los alópatas seguimos el principio de la antipatía, o sea, los homeópatas suponen despectivamente que la medicina oficial opta por curar con lo contrario (la tradición siempre ha sido más fuerte que la lógica). Sin embargo, esta distinción que podía ser válida en las teorías hipocráticas e, incluso, en las mantenidas hace dos siglos, carece totalmente de sentido en el marco de una medicina desarrollada a la par que la tecnología e investigación modernas y en el marco del método científico. En unos casos habrá que tratar o prevenir una enfermedad con lo mismo que la causa, siempre que eso desencadene una serie de mecanismos que permitan combatir la enfermedad; otras veces el tratamiento se diseñará con base en un “contrario” específico y, otras, ni con lo uno ni con lo otro.<sup>30</sup> La diferencia entre medicina científica y homeopatía -o cualquier otra terapia alternativa- no estriba sólo en el tratamiento sino también, en la filosofía y en el método.<sup>6,80</sup>

Frente a la teoría homeopática o de los similares y, a la doctrina antipática o de los contrarios, la medicina científica racional se elaboró de acuerdo con un tercer principio, el denominado principio alopático (*alos* = distinto, otro): *diversa diversiis curantur* o “curar con algo distinto”.<sup>3</sup> La era moderna de este sistema de medicina nace con el Renacimiento, gracias a los trabajos anatómicos de Andrés Vesalio<sup>31</sup> (1543) y a los fisiológicos de William Harvey<sup>32</sup> (1628).<sup>28,84</sup> Reforzó este sistema su base científica, en la segunda mitad del siglo XIX, a raíz de la organización del primer laboratorio de farmacología experimental, en Dorpat, Rusia, en 1846, por el médico alemán Rudolf Richard Buchheim (1820-1879).<sup>2,3</sup>



Rudolf R. Buchheim (1820-1879)

Las medicinas alternativas, con frecuencia, hacen referencia a su carácter atávico y, se extrapola este carácter al concepto de eficacia.<sup>28</sup> La mayoría de los procedimientos en la medicina alternativa no esta validada, mientras que la gran mayoría de procedimientos en la medicina científica sí lo esta. Con frecuencia, los impulsores de la medicina alternativa afirman que no existe tal separación y que esta forma de medicina está también basada en el método científico. Esta afirmación queda, la mayoría de las veces, como mera retórica. En otras ocasiones advierten que, por ejemplo, la homeopatía no se rige por las normas del método científico y reclama para sí una metodología diferente. De esta manera, se afirma que los procedimientos habitualmente utilizados en la investigación clínica actual, como por ejemplo los ensayos clínicos de tipo aleatorio, sólo son aplicables a los medicamentos homeopáticos con limitaciones; que las pruebas de la eficacia de los medicamentos homeopáticos unitarios o compuestos pueden documentarse mediante otros métodos, como los estudios de casos únicos, los estudios de aplicación, etc.<sup>97</sup>

## CONCLUSIONES

Las diferencias que separan de manera irreconciliable a la medicina científica de todas las demás, son: la medicina científica es la única que tiene conciencia de su ignorancia y de su correspondiente impotencia; es la única que ha progresado (y lo sigue haciendo) enriqueciéndose con los nuevos descubrimientos; y es la única que cumple con los objetivos señalados al principio, comunes a las demás, pero sabiendo cómo y porqué.<sup>80</sup>

## REFERENCIAS

1. González-Quevedo O. Los curanderos. Santander: Sal Terrae, 1977,p:119.
2. Litter M. Historia de la Farmacología. Sistemas de Medicina. En: Farmacología Básica. Buenos Aires: El Ateneo, 1974; p:3-8.
3. Gracia D. Historia de la Farmacología. En: Lorenz P, Moreno A, Lizasoain I y col. Farmacología básica y clínica. Madrid: Médica Panamericana, 2009;p:1-7.
4. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2005;p:36,464-465.
5. Alopátia (<http://es.wikipedia.org/wiki/Alopatia>).
6. Tellería C, Sanz VJ, Sabadell MA. ¿Es efectiva la homeopatía? Alternativa racional a las pseudociencias-Sociedad para el Avance del Pensamiento Crítico (<http://www.arp-sapc.org/articulos/homeopatia/index.html>).

7. Memoria del agua ([http://es.wikipedia.org/wiki/Memoria\\_del\\_agua](http://es.wikipedia.org/wiki/Memoria_del_agua)).
8. Association Jacques Benveniste pour la Recherche (<http://www.jacques-benveniste.org/>)
9. Raso J. The Expanded Dictionary of Metaphysical Healthcare, Alternative Medicine, Paranormal Healing, and Related Methods (<http://www.quackwatch.com/01QuackeryRelatedTopics/dictionary/md00.html>).
10. National Council Against Health Fraud (<http://www.ncahf.org/>).
11. Masaru Emoto (<http://www.masaru-emoto.net/>)
12. Los mensajes ocultistas en el agua. Pseudociencia en el nuevo milenio. (<http://www.cuc.udg.mx/gaceta-cuc/gaceta-cuc/gaceta39/2.pdf>).
13. Yakovlev GS. El poder curativo del pensamiento. El Observador de la Actualidad (Querétaro, Qro.) 2006 mayo 21;(567):11 (<http://www.sanghavirus.org/foro2009/viewtopic.php?f=2&t=72&p=458>).
14. James G. Homeopathy: an energy level therapy. Professional Nurse 1993;9(1):54-57.
15. Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, et al. Human basophile degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. Nature 1988; 333(6176):816-818.
16. Sudan J. Abrogation of facial seborrheic dermatitis with homeopathic high dilutions of tobacco: a new visible model for Benveniste's theory of "Memory of water". Medical Hypotheses 1993;41(5):440-444.
17. Wilkinson MHF. Interpretación mecanocuántica de la homeopatía. El Escéptico. La revista para el fomento de la razón y la ciencia 1999;6(6):15-18.
18. Deepak Chopra (<http://www.chopra.com/>).
19. Improbable Research. The Ig@ Nobel Prizes (<http://improbable.com/ig/>).
20. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del IPN (<http://www.enmh.ipn.mx/>).
21. Dictamen favorable de la CNDH para la ENMH del IPN (<http://www.enmh.ipn.mx/Formatos%20PDF/CNDH.pdf>).
22. Escuela Libre de Homeopatía de México, IAP (<http://www.homeopatia.com.mx/escuelalibre/historia01.html>).
23. Ochoa BF. Reseña histórica del Hospital Nacional Homeopático (<http://www.homeopatia.com.mx/hospitalnacional/>).
24. Montoya-Cabrera MA, Rubio-Rodríguez S, Velázquez-González E, Ávila-Montoya S. Intoxicación mercurial causada por un medicamento homeopático. Gac Méd Méx 1991;127(3):267-270.
25. Google™ imágenes (<http://images.google.com.mx/imghp?hl=es&tab=wi>).
26. Félix BJA, González DSN, Canseco GC, Arias, CA. Uso de medicina alternativa en el tratamiento de enfermedades alérgicas. Rev Alergia Mex 2004;51(2):41-44.
27. Álvarez HE, Casasola VJ, Lino L y col. Concordancia en el diagnóstico entre el médico y el paciente y frecuencia de uso de terapias alternativas en pacientes que acuden por primera vez al servicio de reumatología. Análisis de 800 casos. Rev Mex Reumat 2004;19(1):89-90.
28. Del Real SJH, Rodríguez PM. La medicina alternativa. Rev Alergia Mex 2003;50(1):28-33.
29. Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Schwartz D, Benveniste J, et al. Controlled clinical trial of homeopathy in postoperative ileus. Lancet 1988;331(8584):528-529.
30. Chavira JA. Legislación y reglamentación sobre la enseñanza y el ejercicio de la homeopatía en el estado de Jalisco. En: Memorias del Foro Nacional de Salud y Homeopatía. México: Instituto Politécnico Nacional, 1996;p:50-52.
31. Hirst SJ, Hayes NA, Burridge J, Pearce FL, et al. Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against IgE. Nature 1993;366(6455):525-527.
32. Montoya-Cabrera MA, Escalante-Galindo P, Meckes-Fisher M, Sánchez-Vaca G, y col. Envenenamiento mortal causado por el aceite de epazote (*Chenopodium graveolens*). Gac Méd Méx 1996;132(4):433-437.
33. Cordera PA. Pasado y destino de la medicina. Rev An ORL Méx 1998;43(1):42-46.
34. Simpson JJ, Donaldson I, Davies WE. Use of homeopathy in the treatment of tinnitus. Br J Audiol 1998;32(4):227-233.
35. Almeida RMVR. A critical review of the possible benefits associated with homeopathic medicine. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 2003;58(6):324-331.
36. Morales RJ, López SI, Pérez SJC, López OM y col. Percepción del personal de salud acerca de la utilidad del uso de medicina alternativa en artritis reumatoide. Rev Mex Reumatol 2002;17(1):37.
37. Reynés MJN (coord. gral.) Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. Asociación Mexicana de Pediatría. Acta Pediat Méx 2002;23:S1-S39.
38. Homeopatía. Enciclopedia Encarta. Microsoft, Redmon, WA, 2008.
39. Homeopatía. Diccionario Enciclopédico. Madrid: Espasa Calpe, 2003.
40. Riverón GM, Campistrou JL, Cruz O. Abordaje homeopático de diferentes afecciones en atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 1997;13(2):189-194.
41. Homeopathy. Encyclopaedia Britannica. Encyclopaedia Britannica, 2008.
42. Straus SE. Medicina complementaria y alternativa. Medicina homeopática. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2009;l:p 64.
43. Segatore L, Poli G. Diccionario Médico Teide. Barcelona: Teide, 1975;p:669-670.
44. Schott H. Inicios de la homeopatía. En: Crónica de la Medicina. México: Intersistemas, 2008;p:258.
45. Schott H. Hahnemann: 'Lo similar se cura con lo similar'. En: Crónica de la Medicina, op. cit., pág. 259.
46. Fernández PJA, Barajas AG. Desarrollo curricular de la profesión del médico homeópata (1895-2003). Bol Mex His Fil Med 2008;11(2):59-63.
47. Delgado GG. El doctor Juan Antiga y Escobar y la homeopatía en México. Bol Mex His Fil Med 2005;8(2):50-52.
48. González FRF, Ruiz CMI. Frecuencia del uso de medicina alternativa en pacientes quirúrgicos. Cirujano General 2006;28(4):238-241.
49. Labrecque M, Audet D, Latulippe LG, Drouin J. Homeopathic treatment of plantar warts. CMAJ 1992;146(10):1749-1753.
50. Kainz JT, Kozel J, Haidvogel M, Smole J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. Dermatology 1996;193(4):318-320.
51. Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2001;185:227-235.

52. Ferri FF, Baustian GH, Murray JL, Danakas, GT, et al. Pre-menstrual syndrome. First Consult. Evidence based answers for the point of care 2007 aug. 28.
53. Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos-Comisión Permanente de Elaboración y Revisión de la FHEUM. Instituto Politécnico Nacional, 1996 (<http://www.instituthomeopatic.com/articles/19.pdf>).
54. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:577-582.
55. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med* 2003;138:393-399.
56. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-732.
57. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Dieter M, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-843.
58. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med* 1998;4:371-388.
59. Metz JM, Jones H. Complementary and alternative medicine. En: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, Mckenna WG. *Abeloff's Clinical Oncology*. Orlando: Churchill Livingstone, 2008:549-550.
60. Frías SF. La guerra de los homeópatas en España. En: Pastillas. *Pensar. Revista Iberoamericana para la Ciencia y la Razón* 2008;5(3):10.
61. Ashar HB, Dobs AS. Medicina complementaria y alternativa. Homeopatía. En: Dale DC, Federman DD. *ACP Medicine*. American College of Physicians. México: Editorial Científica Médica Latinoamericana, 2007.
62. Stehlin I. Homeopathy: real medicine or empty promises? *FDA Consumer* 1996;(30).
63. Kemper KJ. Overview of complementary and alternative medicine in pediatrics. In: Basow D (ed). *UptoDate*, Waltham, MA, 2009 may. (v. 17.2).
64. Ortiz-Quezada F. Medicina. En: *Enciclopedia de México*. México: Bansa Planeta, 2005.
65. Turner TL, Palamountain S. Evaluation and management of colic. In: Basow D (ed) *UptoDate*, op cit.
66. Bennett A, Stryjewski G. Severe hypokalemia caused by oral and rectal administration of bentonite in a pediatric patient. *Pediatr Emerg Care* 2006;22(7):500-502.
67. Ukaonu C, Hill DA, Christensen F. Hypokalemic myopathy in pregnancy caused by clay ingestion. *Obstet Gynecol* 2003;102(5 Pt 2):1169-1171.
68. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1052.
69. Babu KM. Strychnine poisoning. In: Basow D (ed.) *UptoDate*, op cit.
70. Homeopathy: An Introduction. Use in the United States. National Institutes of Health. National Center for Complementary and Alternative Medicine. NCCAM Publication No. D439, 2009 jul. (<http://nccam.nih.gov/health/homeopathy/>).
71. Bomgaars L. Approach to the child with anemia. In: Basow D (ed) *UptoDate*, op cit.
72. Dolin R. Patient information: Influenza symptoms and treatment. In: Basow D (ed) *UptoDate*, op cit.
73. Park RL. Los placebos tienen efectos secundarios o Como la gente vuelve a la medicina "natural". Cuanto menos, mejor. En: *Ciencia o Vudú. De la ingenuidad al fraude científico*. Barcelona: Random House Mondadori, 2001;p:82-85.
74. Park RL. Los placebos tienen efectos secundarios o Cómo la gente vuelve a la medicina "natural". Agua inteligente. En: *Ciencia o Vudú...*, op. cit, p: 85-91.
75. Park RL. ¿Es tan extraño el universo? En: *Cómo las antiguas supersticiones reaparecen en forma de pseudociencia. Contra las mariposas*. En: *Ciencia o Vudú...*, op cit, p: 291-295.
76. Agostinelli A. Tránsitos: Jacques Benveniste y John Mack. Adiós a dos fabricantes de ilusiones. En: *Pastillas. Pensar. Revista Latinoamericana para la Ciencia y la Razón* 2005;2(1):11-12.
77. Paladini AC. ¿Error, fantasía o avance de la medicina homeopática? *Ciencia Hoy* 1989;1(2). (<http://www.cienciahoy.org.ar/hoy02/inmunologia.htm>).
78. Pérez-Tamayo R. La enfermedad como fenómeno natural. La teoría humoral de la enfermedad. El Renacimiento: Iatroquímicos y Iatromecánicos. Animismo, Vitalismo y Enfermedad. Irritación, *Naturphilosophie* y Enfermedad. En: *El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia*. México: Fondo de Cultura Económica, 1988;I:65-89, 95-151,157-199, 210-232 y, II:13-53.
79. Pérez-Tamayo R. Irritación, *Naturphilosophie* y Enfermedad. Tensión, distensión y otros excesos. En: *El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia*. México: Fondo de Cultura Económica, 1988;II:25-38.
80. Pérez Tamayo R. La medicina alopática y las otras medicinas. En: *Palabras Académicas. Conferencias 1984-1993*. México: El Colegio Nacional, 1994;p: 269-279 (también en: Pérez Tamayo R. *Miscelánea biomédica. La medicina alopática y las otras medicinas*. En: *Notas sobre la ignorancia médica y otros ensayos*. México: El Colegio Nacional, 1991;p:225-235.
81. Benveniste J, Jurgens P, Hsueh W, Aissa J. Transatlantic Transfer of Digitized Antigen Signal by Telephone Link. *Journal of Allergy and Clinical Immunology - Program and abstracts of papers to be presented during scientific sessions AAAA/AAI. CIS Joint Meeting February 1997*;p:21-26.
82. Pérez Tamayo R. Introducción. En: *El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia*. México: Fondo de Cultura Económica, 1988;I:15-17.
83. Pérez Tamayo R. ¿Qué es y en dónde está la enfermedad?. El concepto ontológico de enfermedad. En: *El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia*. México: Fondo de Cultura Económica, 1988; II:63-86.
84. Pérez Tamayo R. Historia del concepto de enfermedad en México. En: *Palabras académicas...*, op. cit., p: 611-624.
85. Cordoncillo. Hoja santa. En: *Enciclopedia de México...*, op. cit.
86. Peset JL. El fármaco en la Ilustración y el Romanticismo. *Similia Similibus Curantur*. En: Gracia GD, Albarracín A, Arquiola E, y col. *Historia del medicamento*. Barcelona: Doyma, 1985;p:169-176.
87. Pérez MR, López de LM. Medicinas alternativas: procedimientos. En: Rodés TJ, Guardia MJ (ed). *Medicina Interna*. Barcelona: Masson, 2004;I:25.
88. Solomon A. Alternativas. En: *El demonio de la depresión*. Barcelona: Ediciones B, 2002;p:169-214.

89. Acupuncture: An Introduction. Acupuncture use in the United States. NCCAM Publication No. D404, 2007 dec. (<http://nccam.nih.gov/health/acupuncture/introduction.htm>).
90. Moreno ZR. Curar: Apuntes sobre medicina alternativa. Percepciones sobre la medicina moderna entre los habitantes de Iturbide. Los médicos como negociantes, como gente que lucra con la enfermedad. En: López C, Durazo M, Moreno R. Creer, beber, curar. Historia y cultura en Iturbide, Nuevo León. Gobierno del Estado de Nuevo León-Consejo Nacional para la Cultura y las Artes, México, 1998;p:357-369.
91. Passalacqua G, Bousquet PJ, Kai-Hakon C, Kemp J, et al. ARIA update. I. Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1054-1062.
92. McCarney RW, Lasserson TJ, Linde K, Brinkhaus B. An overview of two Cochrane systematic reviews of complementary treatments for chronic asthma: acupuncture and homeopathy. *Respir Med* 2004;98:687-696.
93. Davidson KJ, Marinelli R. Ethnobotany: Plant-Derived Medical Therapy. Homeopathic use of botanicals. In: Auerbach PS. Wilderness medicine. Philadelphia: Mosby, 2007;p:1346-1347.
94. Frith M. Los efectos de la homeopatía solo están en la mente: estudio. *La Jornada* 2005 sept. 7 (<http://www.jornada.unam.mx/2005/09/07/a03n1cie.php>).
95. El debate sobre la homeopatía. *El Escéptico. La revista para el fomento de la razón y la ciencia*, 1998 otoño;(2):59-61.
96. Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacol* 1987;135(3):313-319.
97. García AF. Medicinas alternativas y bioética. La convivencia de la medicina naturista, la homeopatía, la acupuntura, la fitoterapia o la sofrología-disciplinas no convencionales-con la medicina científica plantea conflictos éticos. *El escéptico. La revista para el fomento de la razón y la ciencia* 1998-1999;(3): 58-60.
98. García AF, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Medicina clínica (Barcelona)* 1997;109:797-801.
99. Guallar E, Jiménez JG, García AF, Bakke OM. La regresión a la media en la investigación y práctica clínica. *Medicina clínica* 1997;109:23-26.
100. Carmena JE. El terror del charlatán de la salud. *El escéptico. La revista para el fomento de la razón y la ciencia* 2000;(7):50-51.
101. Barrett SQ. Your guide to quackery, health fraud, and intelligent decisions (<http://www.quackwatch.com/>).
102. Ares de BF. Homeopatía: Miserias de la profesión médica. *El Escéptico. La revista para el fomento de la razón y la ciencia* 2002;(13):38-40.
103. Mccarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R. Homeopathy for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, 2009;(3) (<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab003803.html>).
104. Dean HM. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, 2009;(3) (<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005648.html>).
105. López BC. La colaboración Cochrane y las medicinas alternativas. ¿Es capaz el método científico de encontrar eficacia en la acupuntura o en la homeopatía?. *El Escéptico. La revista para el fomento de la razón y la ciencia* 2002-2003;(16):30-34.
106. Ramos MA. Diccionario de religiones, denominaciones y sectas. Nashville: Caribe, 1998;p:80.
107. Mather GA, Nichols LA. Diccionario de creencias, religiones, sectas y ocultismo. Barcelona: Clie, 2001;p:108-112.

## Eritrocitosis sintomática en un adulto con persistencia del conducto arterioso y síndrome de Eisenmenger. Presentación de un caso

Marisol Manríquez Reyes, \*, \*\*\* Jesús Pérez Ríos, \*\* Mariano Miguel Guerra, \*\* Gerardo Pérez Bustamante\*\*\*

### RESUMEN

La eritrocitosis secundaria en adultos con cardiopatía congénita cianógena, es causa importante de morbilidad debido a complicaciones por hiperviscosidad. Los pacientes con esta enfermedad experimentan síntomas causados por los efectos adversos de la hiperviscosidad en diferentes tejidos. La asociación entre hematocrito elevado y trombosis no se ha establecido en la eritrocitosis secundaria por hipoxemia. La flebotomía proporciona mejoría temporal y conduce a deficiencia de hierro y puede incrementar la viscosidad sanguínea. Se reporta el caso de un paciente de 28 años de edad, quien comenzó a tener síntomas de hiperviscosidad debido a eritrocitosis. Durante los procedimientos para llegar al diagnóstico se identificó una cardiopatía congénita como causa del problema.

**Palabras clave:** eritrocitosis, hiperviscosidad, flebotomía.

### ABSTRACT

Secondary erythrocytosis in adults with cyanotic congenital heart disease causes important morbidity because of complications of hyperviscosity; they experience symptoms caused by adverse effects of hyperviscosity on different tissues. The association between elevated hematocrit and thrombosis has not been established in secondary erythrocytosis to hypoxemia. Phlebotomy provides temporary improvement but leads to iron deficiency and can increase blood viscosity. We present a case report of an 18 year old patient who debuts with symptoms of hyperviscosity owed to erythrocytosis and during his diagnostic approach was identified congenital cardiopathy as etiology.

**Key words:** Erythrocytosis, hyperviscosity, phlebotomy.

La hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad cardíaca congénita es una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad temprana en pacientes con cardiopatía congénita. Wood, en 1958, nombró por primera vez la “fisiología Eisenmenger”, refiriéndose a una clasificación de la hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad cardíaca congénita,

que se caracteriza por un cortocircuito bidireccional, o predominantemente derecha a izquierda, acompañado de hipoxemia que no responde a la terapia con oxígeno, e hipertensión arterial pulmonar, en pacientes con amplios cortocircuitos pulmonares-sistémicos de origen congénito. Los primeros reportes se hicieron en “lesiones simples”, como defectos septales auriculares o ventriculares y persistencia del conducto arterioso. El síndrome de Eisenmenger se asocia con más complicaciones sistémicas, en comparación con pacientes con hipertensión pulmonar arterial idiopática u otras formas de hipertensión arterial pulmonar. Estos pacientes tienen eritrocitosis secundaria relacionada con la hipoxemia, que conduce a incremento en la viscosidad sanguínea y produce alteraciones adicionales a la circulación cerebrovascular, riñones (puede estar alterada la función glomerular, tubular e intersticial) y la circulación pulmonar (en forma de trombosis *in situ* o émbolos pulmonares).<sup>1,4</sup>

Se comunica el caso de un adulto con diagnóstico final de persistencia del conducto arterioso y síndrome de Eisenmenger que inicialmente se manifestó con síntomas de hiperviscosidad debido a eritrocitosis secundaria.

\* Residente de cuarto año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

\*\* Departamento de Cardiología. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

\*\*\* Departamento de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

Correspondencia: Dra. Marisol Manríquez Reyes. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, México, DF. Correo electrónico: mari\_sol75@hotmail.com  
Recibido: 9 de julio, 2009. Aceptado: noviembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Manríquez-Reyes M, Pérez-Ríos J, Miguel-Guerra M, Pérez-Bustamante G. Eritrocitosis sintomática en un adulto con persistencia del conducto arterioso y síndrome Eisenmenger. Presentación de un caso. Med Int Mex 2010;26(2):171-174.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**Presentación del caso**

Paciente masculino de 28 años de edad, sin antecedentes personales de relevancia, quien acudió al Departamento de Urgencias refiriendo una evolución de aproximadamente dos meses con cefalea holocraneana intensa, astenia, adinamia y debilidad muscular en los miembros pélvicos. En las últimas 48 horas se exacerbó la intensidad de la cefalea, volviéndose incapacitante. Además, tenía disnea en reposo y visión borrosa.

A la exploración física a su ingreso se encontró con peso de 66 kg, estatura de 167 cm, presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 100 latidos/minuto, saturación de oxígeno al aire ambiente de 80%, temperatura de 36°C y frecuencia respiratoria de 24 por minuto. Entre los hallazgos relevantes se encontró bradilálico, con mucosa oral bien hidratada, plétora facial, cianosis peribucal y acrocianosis, fondo de ojo con vasos retinianos congestivos, tortuosos; ruidos cardiacos con desdoblamiento del segundo ruido en foco pulmonar, los campos pulmonares con murmullo vesicular bilateral y tiros intercostales. En el abdomen no se palpó hepatomegalia o esplenomegalia.

En los exámenes de laboratorio de ingreso se identificó hemoglobina de 24.6 g/dL y hematocrito 79.2% (Cuadro 1). Además, el examen general de orina mostró proteinuria y eritrocituria (eritrocitos dismórficos), con concentraciones normales de electrolitos séricos, creatinina y nitrógeno ureico. En el electrocardiograma se identificaron datos de crecimiento auricular derecho y ventricular derecho, y bloqueo completo de la rama derecha del Haz de His. En la radiografía de tórax se encontró con cardiomegalia

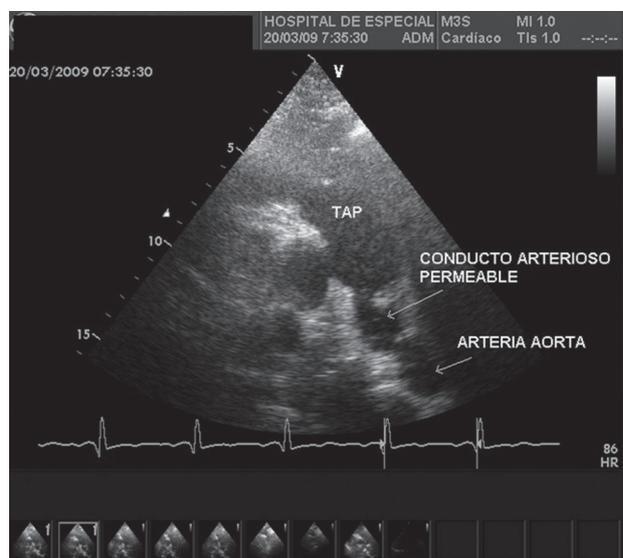
**Cuadro 1.** Datos de laboratorio

Parámetro	Resultado al ingreso	Post-flebotomía
Leucocitos	6.8 x 103 µL	7.88 x 103 µL
Hemoglobina	24.6 g/dL	20.8 g/dL
Hematocrito	79.2%	66.7%
VCM	90.3 fl	93.2 fl
HCM	28.6 pg	29.1 pg
Plaquetas	71 x 103 µL	45 x 103 µL
Tiempos de coagulación	TP 95.4 seg./ testigo 17.1seg. TTP 51.6 seg./testigo 29.8 seg.	
Creatinina	0.2 mg/dL	
Nitrógeno ureico	24 mg/dL	

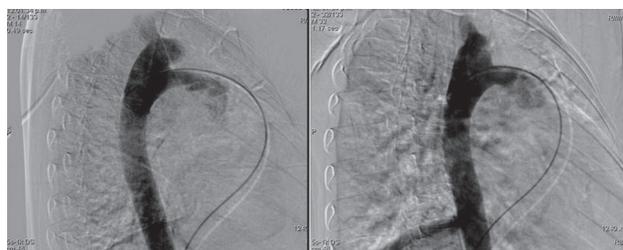
VCM= Volumen corpuscular medio, HCM= hemoglobina corpuscular media

grado II y con prominencia del arco de la arteria pulmonar. El paciente fue diagnosticado con síndrome de hiperviscosidad secundario a eritrocitosis.

Durante su abordaje diagnóstico se realizó un ecocardiograma transtorácico que se encontró con persistencia del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar severa (presión sistólica de la arteria pulmonar: 150 mmHg), cortocircuito pulmonar-sistémico, hipertrofia de ambos ventrículos y sin datos de insuficiencia ventricular. En la reconstrucción de la tomografía de tórax se corroboró la permanencia del conducto arterioso. (Figuras 1 y 2)



**Figura 1.** Ecocardiograma transtorácico con persistencia del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar severa, etc.

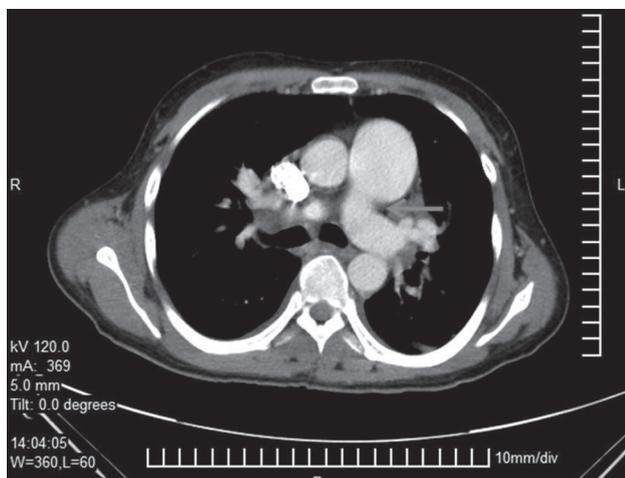


**Figura 2.** Reconstrucción de la tomografía de tórax.

Permaneció euvolémico, con aporte de cristaloides intravenosos y, posteriormente, ante la persistencia de los síntomas se realizó una flebotomía de 450 mL de sangre total, con reposición isovolumétrica simultánea con solución salina al 0.9%. El paciente evolucionó favorablemente, con disminución de los síntomas. Se dio de alta del hospital con oxígeno suplementario.

Como complemento de su evaluación se realizó, posteriormente, cateterismo cardiaco derecho e izquierdo, en el que se encontró que la contractilidad del ventrículo izquierdo estaba conservada y el conducto arterioso amplio, con flujo bidireccional, con presión sistólica pulmonar de 156 mmHg con oxígeno suplementario. (Figura 3)

Se diagnosticó finalmente con persistencia del conducto arterioso, síndrome de Eisenmenger, hipertensión arterial pulmonar severa y eritrocitosis secundaria.



**Figura 3.** Cateterismo cardiaco derecho e izquierdo con contractilidad del ventrículo izquierdo conservada.

## DISCUSIÓN

Los adultos con cardiopatía congénita cianógena desarrollan eritrocitosis secundaria como una respuesta fisiológica a la hipoxia tisular, lo que hace que se incrementen las concentraciones de eritropoyetina, se estimule la eritropoyesis en la médula ósea y, en consecuencia, aumente la masa de glóbulos rojos, hematocrito y viscosidad sanguínea. La viscosidad de la sangre es una función no sólo de la concentración de hematocrito, sino también de un número de variables adicionales que incluyen: deformabilidad de los eritrocitos, agregación y dispersión de los elementos celulares, y velocidad del flujo.<sup>3,5</sup> El incremento en los glóbulos rojos circulantes induce el aumento en la capacidad transportadora de oxígeno; sin embargo, este efecto está nivelado por el incremento en la viscosidad, lo que reduce el flujo sanguíneo, la perfusión tisular y afecta la entrega de oxígeno a los tejidos, resultando en síntomas de hiperviscosidad. Además de la hiperviscosidad, otra alteración común en pacientes con eritrocitosis secundaria

es la deficiencia de los factores de coagulación: II, V, VII y IX y la trombocitopenia.<sup>2,5</sup>

La hiperviscosidad se apoya en la existencia de síntomas como: cefalea, debilidad y fatiga muscular, vértigo, alteración del estado de alerta, alteraciones visuales (diplopía, visión borrosa), escotomas, tinitus y parestesias (dedos, pies, labios). Las mialgias (incluidas las torácicas y ocasionalmente músculos abdominales) y debilidad muscular pueden reflejar hiperviscosidad. La artritis gotosa y las artralgias no siempre reflejan hiperviscosidad.<sup>1,3</sup> En algunos estudios<sup>1</sup> los síntomas se han graduado para evaluar la severidad de la hiperviscosidad, como: ausentes, leves (presentes pero sin interferir con las actividades diarias normales), moderados (interfieren con algunas pero no con la mayor parte de las actividades diarias) y severos (interfieren en la mayor parte si no es que en todas las actividades diarias). En el caso aquí expuesto el paciente tenía síntomas que interferían con el desarrollo de todas sus actividades diarias.

En general, la complicación más grave de la hiperviscosidad es la trombosis, que puede manifestarse como evento cerebrovascular, infarto de miocardio u otros eventos trombóticos. A diferencia de la policitemia vera, en pacientes adultos con cardiopatía congénita cianógena y eritrocitosis secundaria, la relación entre la hiperviscosidad y la trombosis no está claramente demostrada. Actualmente no hay estudios que definan el nivel óptimo de hematocrito en pacientes con cardiopatía congénita cianógena. No hay una clara asociación de adultos con eritrocitosis secundaria y eventos vasculares cerebrales. Perloff y sus colaboradores no observaron algún aumento en la incidencia de eventos vasculares cerebrales en 112 pacientes con cardiopatía cianógena congénita y eritrocitosis secundaria, quienes fueron seguidos de 1 a 12 años. Ammass y col mostraron aumento en la incidencia de eventos vasculares cerebrales en pacientes con cardiopatía congénita, que no se asoció con incremento en la hemoglobina o hematocrito, sino con otros factores de riesgo: hipertensión, fibrilación auricular, flebotomías repetitivas y deficiencia de hierro.<sup>1,2</sup>

Se ha argumentado que en eritrocitosis secundaria las concentraciones de hematocrito mayores de 60% son nocivas y deben reducirse por medio de flebotomía, debido al deterioro en el flujo sanguíneo regional, particularmente en la circulación cerebral. El efecto inmediato de la flebotomía en adultos con eritrocitosis sintomática, es

la reducción en la viscosidad sanguínea, acompañada de decremento en las resistencias vasculares periféricas y en aumento en el gasto cardiaco, flujo sanguíneo sistémico y transporte arterial sistémico de oxígeno. Sin embargo, el resultado a largo plazo de la flebotomía repetitiva es la deficiencia de hierro y la microcitosis. La deficiencia de hierro aumenta la viscosidad sanguínea debido a la mayor resistencia de las células rojas con microesferocitosis a la deformación en la microcirculación. Además, las células musculares disminuidas en sus reservas de hierro, aumentan su metabolismo anaeróbico para las necesidades energéticas, lo que conduce a mayor producción de lactato, fatiga, debilidad muscular y disminución de la capacidad física.<sup>2</sup>

Existen reportes acerca de la terapia de citorreducción en pacientes con cardiopatía congénita y eritrocitosis secundaria, como una alternativa terapéutica. La terapia con hidroxiurea, en teoría, debe disminuir la viscosidad sanguínea, al reducir la cantidad de glóbulos rojos y el hematocrito, a través de la supresión de la médula ósea; mientras que simultáneamente se mejora la capacidad transportadora de oxígeno por eritrocito (aumento del volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media), al inducir cambios en la morfología, produciéndose macrocitos. Reiss y col describieron el uso de hidroxiurea en cuatro pacientes con eritrocitosis sintomática secundaria debida a una cardiopatía congénita cianógena no corregida. En todos los pacientes la hidroxiurea condujo a cambios hematológicos incluido un menor hematocrito, acompañado de disminución de los síntomas relacionados con la hiperviscosidad. No se observaron complicaciones graves; ninguno tuvo neutropenia severa, y la supresión de la médula ósea no produjo trombocitopenia grave con datos de sangrado. La hidroxiurea puede influir en algunos factores críticos que contribuyen a la viscosidad sanguínea y a la reología, incluido el hematocrito, la cuenta de eritrocitos y la morfología de los eritrocitos. Estos efectos benéficos de la terapia con hidroxiurea evitan el riesgo de pérdida de hierro que ocurre con las flebotomías recurrentes. La evidencia de toxicidad mínima en este reporte y algunos previos sugiere que la hidroxiurea puede ser una alternativa terapéutica adecuada y segura en la eritrocitosis secundaria.<sup>2</sup>

No se han conducido estudios que determinen la repercusión de la disminución de las reservas de hierro, la optimización de la hemoglobina sérica y la viscosi-

dad sanguínea (con o sin flebotomía), en disminuir la ocurrencia de síntomas de hiperviscosidad y eventos trombóticos.<sup>3</sup> Es posible evitar complicaciones si se siguen recomendaciones para la flebotomía: 1) sin síntomas de hiperviscosidad: no se recomienda la flebotomía; 2) con síntomas de hiperviscosidad, hematocrito mayor de 65% y sin deshidratación: flebotomía (100 a 500 mL); 3) con síntomas de hiperviscosidad, hematocrito de 60 a 65%, y con adecuada reserva de hierro: flebotomía (100 a 500 mL); 4) hematocrito menor de 65% y deficiencia de hierro, se recomienda tratamiento con dosis bajas de hierro; con monitoreo cercano del hematocrito.<sup>1</sup> Algunos pacientes se encuentran estables, sin síntomas de hiperviscosidad y con un hematocrito mayor de 70%; en estos pacientes no está indicada la flebotomía, así como cuando los síntomas atribuidos a hiperviscosidad están ausentes, sean leves o moderados. En resumen, los objetivos de la flebotomía en adultos con enfermedad cardiaca cianógena deben ser el alivio de los síntomas de hiperviscosidad cuando el hematocrito es mayor de 65%.<sup>1</sup>

Cuando es requerida, la flebotomía puede realizarse en forma segura junto con reemplazo de volumen al mismo tiempo. Los intentos de una flebotomía en agudo, sin reemplazo adecuado de volumen, pueden ser seguidos por una reducción súbita en el flujo sanguíneo sistémico, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de un evento trombótico súbito.<sup>4</sup>

## REFERENCIAS

1. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993;87:1954-1959.
2. Reiss UM, Bensimhon P, Zimmerman SA, Ware RE. Hydroxyurea therapy for management of secondary erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Am J Hematol* 2007;82:740-743.
3. Landzberg MJ. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:243-253.
4. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med* 2007;22:1775-1777.
5. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia* 2009;23:834-44.

*Agradecimientos.* Los autores agradecen la colaboración de los servicios de Radiología y Hemodinamia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca por las imágenes facilitadas para esta publicación.

## Representación del médico y la práctica médica en el arte (Primera de dos partes)

Carmen Vitaliana Vidaurre Arenas,\* Manuel Vázquez Vidaurre\*\*\*

### RESUMEN

Reseña desde el punto de vista de la antropología cultural del papel que ha tenido la figura del médico y sus distintas representaciones en la evolución de las artes humanas. Sus implicaciones sociales y en el propio arte. Se divide en dos partes: en la primera se menciona el papel del médico en las culturas más antiguas y el periodo barroco, y en la segunda se centra en las representaciones artísticas del médico en los siglos XIX y XX.

**Palabras clave:** representación social, medico, arte, práctica médica.

### ABSTRACT

This paper is a review from the cultural anthropology point of view, the role played by the figure of the physician and its various representations in the evolution of human arts. Its social implications and in the art itself. It is divided into two parts: the first part referred to the role of physicians in the most ancient cultures and in the baroque period, while the second part focuses on the artistic representations of the physician in the nineteenth and twentieth centuries.

**Key words:** Social representation, physician, art, medical practice.

Como toda representación sociocultural, la del médico se ha visto afectada por una serie de fenómenos contextuales e ideológicos específicos que han determinado sus modalidades concretas de manifestación en las artes. El presente trabajo hace una brevísima revisión de esta representación y sus implicaciones en la historia de las artes.

\* Doctora en Antropología Social e Historia del Arte, profesor titular C, Centro Universitario de Arte, Arquitectura y Diseño de la Universidad de Guadalajara, Investigador Nivel 2 del SNI.

\*\* Médico Internista. Jefe del Departamento de Educación e Investigación en Salud, Hospital General Regional Número 46 Lázaro Cárdenas, Delegación Jalisco, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\* Médico Residente del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional 110 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dra. Carmen Vitaliana Vidaurre Arenas. Ex claustro de Santa María de Gracia, extensión Belén 120, Centro Histórico de Guadalajara, 44100, Jal. Correo electrónico: maga2315@hotmail.com

Médico adscrito a la división de Medicina Interna del Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.

Correo electrónico: serpri@avantel.net, prietomiranda@prodigy.net.mx domicilio: Avenida Lázaro Cárdenas 2063 Colonia Morelos CP 44910 Guadalajara, Jalisco. México.

Este artículo debe citarse como: Vidaurre-Arenas CV, Vázquez-Vidaurre M. Representación del médico y la práctica médica en el arte (Primera de dos partes). Med Int Mex 2010;26(2):167-170.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

### Las culturas antiguas: el médico-dios

En las artes de las más antiguas culturas fueron plasmadas representaciones importantes de la figura del médico y en ellas se hacen manifiestas las características culturales de los grupos humanos que las produjeron. Podemos apreciar que domina, al menos en la mayoría de estas culturas, la deificación y diversos fenómenos de mitificación positiva de la actividad médica<sup>1</sup> y para demostrarlo sólo consideraremos dos casos del abundante número de ejemplos existentes: el antiguo Egipto y las culturas mesoamericanas.

### Egipto

En esta cultura, una de las más destacadas representaciones del médico se produce a través de la figura de Imhotep, quien fue un personaje histórico, de quien en la arqueología se ha señalado que ejerció labores de astrólogo, constructor y visir del faraón Zoser.<sup>2</sup> Imhotep diseñó una de las más antiguas pirámides egipcias, la de Saqqara, durante la dinastía III.<sup>3</sup> Entre otras cosas se le ha atribuido la autoría del papiro de Edwin-Smith acerca de curaciones, dolencias y observaciones anatómicas.<sup>4</sup> El papiro de Edwin-Smith es de gran importancia ya que es la compilación de 48 casos clínicos, que abordan desde el examen físico, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de numerosas patologías,

incluidas las heridas de guerra.<sup>5</sup> En un solo caso utiliza remedios mágicos como tratamiento principal y destaca en su contenido las primeras descripciones de las suturas craneales, de las meninges, del líquido cefalorraquídeo y de las pulsaciones intracraneales.<sup>5</sup> Este documento destaca por su perfil profesional sumamente científico, objetivo y pragmático; sin desdeñar lo religioso y que pese a su especialización, se interesa por aspectos tanto de índole de lo espiritual, como lo mundano.<sup>4</sup>

Durante siglos, los egipcios consideraron a Imhotep como el dios de la medicina. Históricamente lo que más llama la atención de esta representación es que está parcialmente basada en otra figura religiosa, la de Ningishzida, la deidad mesopotámica de la salud, anterior al personaje egipcio y de hecho considerada la base más antigua de las representaciones tanto humanizadas como simbólicas de la medicina,<sup>3</sup> pues la alegoría simbólica que todavía representa la ciencia médica (el emblema de Esculapio), aunque tomada de la tradición greco-latina, tiene su origen en las alegorías simbólicas mesopotámicas de las serpientes de Ningishzida (también conocida como “deidad de Gudea”).<sup>9</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** Escultura en Estuco de Imhotep, parte de la colección del Museo Británico.

### Mesoamérica

Otro ejemplo de deificación de las labores médicas, nos lo ofrecen las culturas mesoamericanas precortesianas.

En la representación deificada de las labores médicas realizadas en estas culturas el género desempeñó un papel importante en algunas de las especialidades médicas y en muchas regiones fueron las mujeres las que se ocuparon de tales actividades casi en exclusiva.<sup>10</sup>

Pese a que en el mundo mesoamericano figuran representaciones de la vida cotidiana de la labor médica que están desprendidas de toda idealización y son básicamente descriptivas, en el arte dominó la representación deificada y simbólica de la labor médica, ya que se trataba de un arte al servicio de la religión, por lo que otra forma de representación de la práctica médica sólo podía encontrarse en los códices, como escritura pictogramática y jeroglífica.<sup>8</sup> (Figura 2)



**Figura 2.** Escultura “En posición de Parto India” una de las representaciones frecuentes de la Diosa Toci. Museo de Antropología e Historia.

Hubo muchas otras tradiciones antiguas que son más ampliamente conocidas en nuestro contexto y por eso vamos a pasar a un lugar y una época distintas, para hablar de la representación en las artes visuales del médico y la práctica médica en un contexto de emergencia profesional: el Renacimiento y los años posteriores a éste.

Aunque en la antigüedad clásica greco-latina y la Edad Media, tanto en Europa como en Oriente medio encontramos diversas representaciones simbólicas y descriptivas de la práctica médica y de los médicos,<sup>12</sup> es a partir del

Renacimiento, la época donde se revaloró una perspectiva científica del mundo, cuando las representaciones del médico y la práctica médica en las artes cobraron tanta importancia como la que tuvieron en las antiguas culturas; sólo que la perspectiva habrá cambiado y dado que se trata de una profesión emergente que se ha separado parcialmente del principal aparato ideológico (la Iglesia), coexistirán dos enfoques dominantes en tales representaciones: El médico charlatán, timador y extravagante, el médico hombre de ciencia necesario y digno.<sup>13</sup>

### Renacimiento y Barroco: el charlatán versus el científico

#### *El charlatán*

El médico timador y extravagante fue un tipo de representación bastante frecuente en la plástica del Renacimiento y de épocas posteriores, una de las modalidades específicas de su representación la encontramos en un tipo pictórico que fue muy común en Europa Occidental: la llamada “extracción de la piedra de la locura” de la que se produjeron abundantes ejemplos en zonas de actividad comercial.<sup>10</sup> La más destacada de todas, en la historia de la pintura, fue la que realizó el más célebre pintor flamenco del Renacimiento. El Bosco, cerca de 1475. Hay que señalar que aunque en el llamado “Otoño de la Edad Media” se llegó a creer popularmente que la locura podía ser causada por la formación de piedras en la cabeza, los pintores de la época no estaban alejados de la “ciencia”, dado que debían hacer sus propios colores, barnices y conservadores, practicaban en su mayoría, algunos conocimientos alquímicos, así como diversos conocimientos anatómicos (Leonardo Da Vinci es tal vez el ejemplo más significativo), también sabían matemáticas y geometría, lo que les permitía cierta distancia crítica frente al conocimiento popular.<sup>10</sup> (Figura 3)

El sentido satírico de la obra de El Bosco se hace evidente cuando observamos los elementos iconográficos presentes en ella en el contexto histórico donde se produce,<sup>16</sup> tenemos así un conjunto de signos que crean un sentido específico: una mujer ignorante (que por no saber leer, usa los libros de sombrero), un borracho (en la figura monacal con la jarra, concepto pictográfico que en la época era una convención para representar a un alcohólico) y un estúpido realizando las funciones de cirujano (el cual se identifica como idiota de acuerdo con la iconografía reinante en ese entonces por utilizar un embudo como sombrero) creen que con su acción van a extraer la

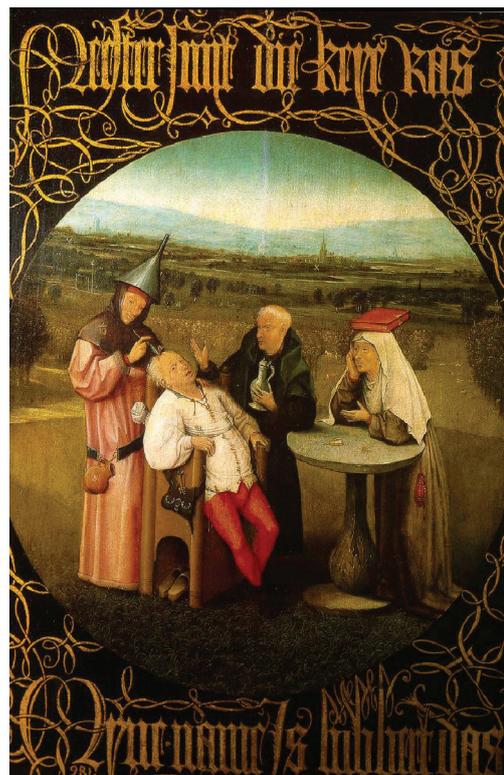


Figura 3. La Extracción de la Piedra de la Locura, de El Bosco 1475. Museo del Prado.

piedra de la locura de la cabeza de un hombre que tiene en la cabeza “una flor”, considerada como símbolo de la imaginación, la poesía y el arte; en este caso un pequeño tulipán silvestre, característico de la identidad local del pintor. De este modo, El Bosco se burla de lo que considera una “falsa ciencia”, la Cirugía. La inscripción en la obra aclara el sentido de la misma: *Maestro, extráigame la piedra, mi nombre es Lubber Das*. Nombre de un personaje popular de la tradición flamenca que representaba al hombre demasiado ingenuo y crédulo que siempre se dejaba timar.<sup>11</sup>

Este tipo de representaciones del médico como timador, charlatán o ignorante fueron relativamente comunes durante dicho periodo, pudiendo mencionar además de la obra comentada de El Bosco, las obras de pintores tan importantes como: Jan Sanders van Hamessen, Pieter Bruegel “El viejo”, Victors Jan, Gerrit Dou y William Hogart entre otros.<sup>9</sup>

Es importante señalar que algunos de estos pintores llegaron a representar no sólo la imagen “negativa” del médico, por ejemplo Gerrit Dou en sus obras tituladas

*El doctor* de 1653 y la *Mujer con hidropesía* de 1663, respectivamente, hacen una representación muy positiva del médico, situación que también se aprecia en la obra de Trophime Bigot *El doctor analizando urea*.<sup>9</sup> Aunque ninguna de estas obras que representaban a la profesión médica de manera positiva tuvo el impacto de la obra que mencionaremos a continuación y en la que nos detendremos un poco más: *La lección de Anatomía del Doctor Nicolás Tulp* de 1632 de Rembrandt.

### El científico

Aunque la representación de la lección de anatomía figuraba ya en algunos manuscritos iluminados del siglo XV, el tema deriva más directamente de la obra de Andrea Vesalius: *De humani corporis fabrica* y del tratado científico pasa a las artes plásticas en abundantes ejemplos del barroco que abarcan más de cien años,<sup>10</sup> pero ninguna tan célebre como la obra de Rembrandt. Esta obra no fue hecha con propósitos didácticos sino de auto-dignificación y orgullo de la profesión, encargada como retrato de grupo por el propio doctor Nicolás Tulp al pintor. El médico era el representante del poderoso gremio de cirujanos. En ella figuran delante de un fondo neutro el Doctor Tulp sosteniendo unas pinzas y siete alumnos (cuyos nombres aparecen en la obra, médicos todos, quienes fueron incluidos en la misma previo pago de una comisión monetaria), ante el cadáver de un hombre (un criminal ajusticiado en la época llamado Aris Kindt de 41 años, ahorcado por robo a mano armada) al que significativamente se le ha practicado una disección en el brazo, por lo que pueden verse tendones y músculos, la posición del cuerpo evoca las representaciones de Cristo muerto, los alumnos del profesor Tulp representados con gran realismo, mostrando distintas emociones con respecto a la disección.<sup>9</sup> La obra entera es juego de miradas, expresiones y movimientos suspendidos acentuados por el claro-oscuro, el artista ha suprimido cualquier elemento que pudiera distraer la atención. El evento representado se puede fechar el 16 de enero de 1632, pues la cofradía de cirujanos de Amsterdam, de la que Tulp era el anatomista oficial, permitía sólo una disección pública al año, en invierno, para mejor conservación del cuerpo. Por ello, las clases de anatomía con disección eran actos poco frecuentes y espectaculares, hasta el punto de convertirse en acontecimientos sociales. Tenían lugar en salas de conferencias; en este caso el

Waag, un “teatro de anatomía”. Podían asistir estudiantes, colegas y público, a cambio del pago de la entrada. Los espectadores debían de estar vestidos de manera adecuada para una ocasión solemne.<sup>10</sup> (Figura 4)

La obra cumplió con su propósito, dignificar la labor del médico, sobre todo del cirujano, por lo que podemos decir que el doctor Tulp no sólo supo elegir adecuadamente el tema sino, también al artista, quien a pesar de tener sólo 26 años, pintó una obra que es considerada como uno de los ejemplos más notables del arte barroco y se encuentra entre sus tres más destacadas producciones.<sup>9</sup>



Figura 4. La lección de Anatomía del Doctor Tulp. Rembrandt.

### REFERENCIAS

1. Castiglioni AA. Chapter 1 and 2. In: Alfred A, Knopf A. A History of Medicine. 2th ed. New York: LWW, 1958;p:28-60, 61-90.
2. Majno G. The Healing Hand. Man and Wound in the Ancient World. 1st ed. Cambridge: Harvard University Press, 1975;p:84-86.
3. Cossío MB, Pijoán J, Jean Roger Rivière. Summa Artis. Historia General del Arte. 3ª ed. Barcelona: Espasa-Calpe, 1931;p:69.
4. Rivera OM. Introducción crítica a la historia de la Medicina. 1ª ed. Caldas: Editorial Universitaria de Caldas, 1999;p:447.
5. Llorens AI, Malgosa MA. Paleopatología. 1ª ed. Barcelona: Elsevier, 2003;p:320-322.
6. Singer Ch. Chapter “Medicine”. In: Livingstone RW (Compiler). The Legacy of Greece. 1st ed., 3th reprint. London: Oxford University Press, 1921;p:201-208.
7. Ortiz de Montellano B. Medicina, Salud y Nutrición Aztecas. 1a ed. México: Siglo XXI Editores, 1993;p:66-68.
8. Apellándiz JM. Historia de la Pintura. 1a ed. Bilbao: Editorial Lausana, 1967.
9. Siraisi NG. Medieval and Early Renaissance Medicine. 1 ed. Chicago: The University of Chicago Press, 1990.
10. Pijoán J. “Jerónimo Bosch”. En: Summa Artis, Vol V. El Arte del Renacimiento en el Norte y el Centro de Europa. 1a ed. Barcelona: Espasa, 1988;p:628.

## Un caso interesante: neumonitis por metotrexate

Edgar Islas Mejía,\* Alfredo Cabrera Rayo,\*\* Rubén Morales Salas\*\*\*

### RESUMEN

La artritis reumatoide es una alteración autoinmunitaria de causa desconocida que se caracteriza por sinovitis simétrica, erosiva y en algunos casos implicación extraarticular. La mayoría de los pacientes experimentan un curso crónico de la enfermedad que, a pesar de la terapia, pueden progresar con destrucción ósea, deformidad e incapacidad. El metotrexate es uno de los medicamentos inmunomoduladores más prescritos a pacientes con artritis reumatoide, suele ser seguro en dosificaciones convencionales; sin embargo, debe estarse alerta con respecto a algunos de sus efectos secundarios menos comunes, como la neumonitis. Se comunica el caso de un paciente que resultó con toxicidad pulmonar inducida por metotrexate y se revisa la bibliografía al respecto.

**Palabras clave:** neumonitis, metotrexate.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a disorder autoimmune of unknown etiology characterized by symmetrical, erosive sinovitis and in some cases implication of extraarticulating. Most of the patients have experience a chronic course of the disease that in spite of the therapy, can give rise to the progressive destruction towards the deformity, until the prostration or incapacitation. Methotrexate is one of immunomodulators medicines more widely used in rheumatoid arthritis and is generally safe in the used meterings. Nevertheless, one is due to be alert with respect to some of its less common indirect effect like the pneumonitis. We present the case of a patient who developed pulmonary toxicity induced by methotrexate and a bibliography review.

**Key words:** Pneumonitis, methotrexate.

Paciente femenina de 65 años de edad, originaria de la Ciudad de México, con diagnóstico de artritis reumatoide desde hacía 16 años, el tratamiento inicial fue con antiinflamatorios no esteroideos y en los últimos cuatro años metotrexate a la dosis de 15 mg y ácido fólico 25 mg, dosis semanales.

Acudió a consulta por fiebre durante dos semanas, disnea progresiva, taquipnea y accesos de tos no productiva. En el examen físico se la encontró con mal estado general, fiebre de 38°C, taquipnea de 29 respiraciones por

minuto, frecuencia cardiaca de 98 latidos rítmicos por minuto, con tensión arterial de 110/60 mmHg, saturación de oxígeno basal por oximetría de pulso de 82%, con palidez de tegumentos, mal estado de hidratación, cuello sin IY sin adenomegalias, con tiraje intercostal con amplexión y amplexación disminuidas en amplitud, con murmullo vesicular disminuido en ambos hemotórax, con sibilancias inspiratorias y espiratorias, con estertores gruesos difusos sin integrar de forma completa el síndrome pleuropulmonar, el abdomen blando, sin dolor. En la palpación media y profunda no se encontraron visceromegalias. Las extremidades superiores tenían deformidad en “cuello de cisne”, con limitación moderada de los movimientos de fuerza 4 de 5 de forma generalizada. Sin edema de llenado capilar en tres segundos. De acuerdo con la presentación clínica y los resultados de gabinete se decidió su hospitalización para continuar su tratamiento.

### Laboratorio y gabinete

Biometría hemática: leucocitos de 4,690 mm<sup>3</sup>, polimorfonucleares 93%, hemoglobina 10.1/dL. Creatinina 0.7 mg/dL, urea 35 mg/dL, gasometría arterial al aire ambiente Ph= 7.36, PO<sub>2</sub>= 51 mmHg PCO<sub>2</sub>= 30 mmHg, HCO<sub>3</sub> 18.6 mmol/L, saturación 95%.

\* Internista. Residente de Medicina crítica.

\*\* Internista-intensivista, jefe de Urgencias Adultos.

\*\*\* Internista-intensivista, adscrito a Urgencias Adultos. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Servicio de Urgencias Adultos. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, México, DF. Correo electrónico: cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

Recibido: 27 de julio, 2009. Aceptado: noviembre, 2009. Este artículo debe citarse como: Islas-Mejía E, Cabrera-Rayo A, Morales-Salas R. Un caso interesante: neumonitis por metotrexate. Med Int Mex 2010;26(2):175-179.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La radiografía de tórax (Figuras 1 y 2) muestra opacidades difusas con patrón intersticial, aumento del diámetro del pedúnculo vascular y de la trama broncoalveolar.

En la TAC de tórax se apreció infiltrado intersticial difuso, con zonas de fibrosis periféricas. (Figura 3) La espirometría determinó la limitación ventilatoria restrictiva, caracterizada por reducción de volúmenes pulmonares, tasas de volumen-tiempo de los flujos espiratorios bajos y relaciones volumen-flujo conservadas.

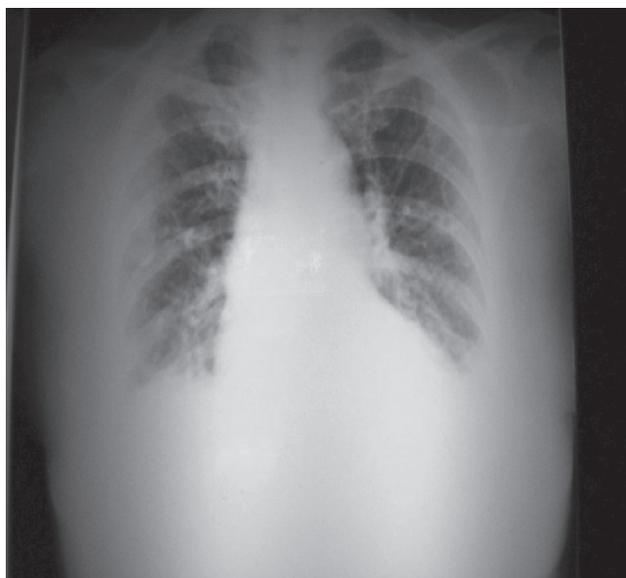


Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso.

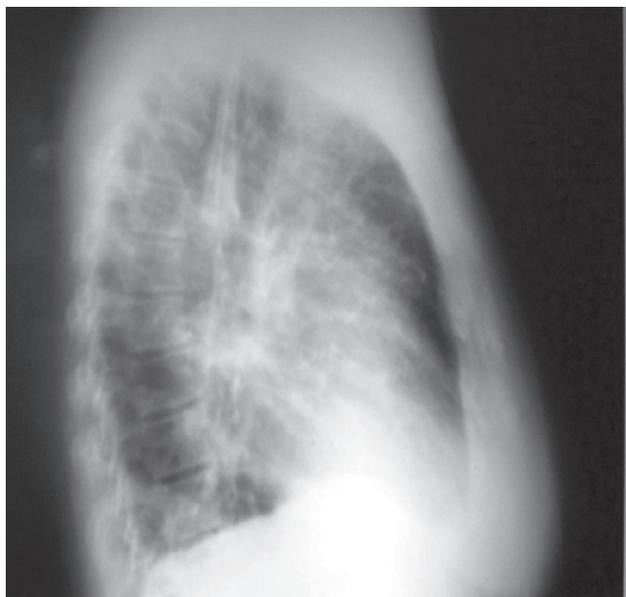


Figura 2. Radiografía lateral de tórax al ingreso.

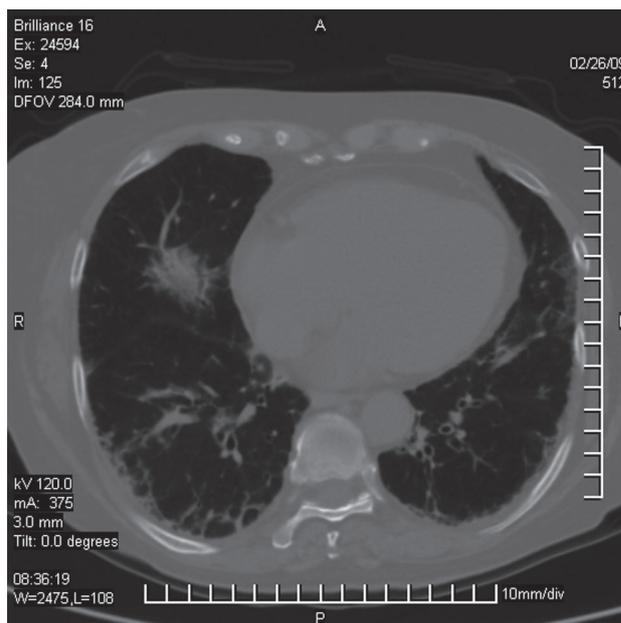


Figura 3. TAC de tórax.

Ante la sospecha de neumonitis por metotrexate se procedió al retiro del fármaco y se inició el tratamiento con broncodilatadores, esteroides parenterales, oxígeno suplementario y medidas generales.

Se descartó algún proceso infeccioso agregado. Los hemocultivos y urocultivo resultaron negativos, lo mismo que la tinción de Gram de esputo y la baciloscopia.

## DISCUSIÓN

El metotrexate es un antimetabolito citotóxico que se utiliza como fármaco antineoplásico y como inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.<sup>1,2</sup>

Es un fármaco que modifica la enfermedad con un alto cociente de eficacia-riesgo; sin embargo, pueden ocurrir efectos secundarios durante cualquier periodo de la terapia.

La frecuencia de neumonitis inducida por metotrexate se estima entre 2 y 5%.<sup>3</sup> Se considera una reacción inmunitaria e idiosincrásica, más que un proceso relacionado con la dosis. Los factores que favorecen su aparición incluyen: afectación pulmonar por artritis reumatoide, hipoalbuminemia, diabetes mellitus, administración diaria del fármaco, enfermedad pulmonar previa, alteración de

las pruebas de función respiratoria previa al tratamiento, utilización concomitante de otros fármacos (antiinflamatorios no esteroides, antimicrobianos, anticomiciales, hepatotóxicos) y daño renal o hepático previos.<sup>4</sup>

Las alteraciones en las pruebas pulmonares que predicen daño por metotrexate incluyen: pruebas de funcionamiento pulmonar anormal (menos de 70% del valor predicho). El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital baja (VC) llevaron a un riesgo relativo de 3.2 más de cursar con neumonitis por metotrexate. La disminución significativa (mayor del 25%) en la prueba de difusión del CO<sub>2</sub> (TLCO) aumentó el riesgo relativo de 10; la radiografía de tórax anormal aumentó hasta cuatro el riesgo relativo.<sup>5</sup>

El mecanismo patogénico por el que se produce el daño pulmonar no ha sido aclarado. Se ha sugerido la posibilidad de daño directo del metotrexate o bien a través de una reacción de hipersensibilidad.<sup>6</sup>

La neumonitis inducida por metotrexate es más frecuente en los primeros años de tratamiento.<sup>7,8</sup> La mayoría de los casos divulgados han ocurrido en pacientes con artritis reumatoide,<sup>9</sup> o afectados por cirrosis biliar primaria.<sup>10</sup>

Akoun demostró que el metotrexate estimula la secreción de citosinas por los linfocitos periféricos de pacientes con neumonitis, lo que sugiere hipersensibilidad transmitida por células; además, las biopsias broncoalveolares demuestran alveolitis linfocítica en pacientes que cursaron con neumonitis inducida por metotrexate.<sup>11,12</sup>

La forma de presentación puede ser: aguda, subaguda o crónica. De todas ellas, la forma más frecuente es la subaguda, en la que la toxicidad aparece en los primeros años de tratamiento. Cursa con disnea, tos no productiva, fiebre, cianosis y evoluciona a fibrosis en 10% de los casos. En 20% de los pacientes hay manifestaciones cutáneas y hasta en 50% eosinofilia periférica.

La forma aguda aparece en 5% de los pacientes tratados por artritis reumatoide y cursa con síntomas inespecíficos respiratorios y sistémicos, que evolucionan durante semanas y pueden llegar incluso a insuficiencia respiratoria.<sup>2</sup>

El Cuadro 1 presenta las principales alteraciones pulmonares producidas por el metotrexate y el tratamiento sugerido.

Se carece de pruebas diagnósticas definitivas; por eso el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y apoyarse en la clínica, radiología y resultados obtenidos luego del retiro del fármaco. Pueden ser de utilidad los datos

**Cuadro 1.** Alteraciones cardiopulmonares asociadas con la administración de metotrexate

<i>Síndrome pulmonar</i>	<i>Tratamiento</i>
Neumonitis crónica/fibrosis pulmonar	Suspender el fármaco. Administrar esteroides
Enfermedad pulmonar por hipersensibilidad	Suspender el fármaco. Administrar esteroides
Edema pulmonar no cardiogénico	Suspender el fármaco. Tratamiento de soporte cardiovascular

obtenidos del lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia pulmonar. La alteración radiológica más característica es la afectación intersticial difusa. En algunos pacientes, este patrón evoluciona a un infiltrado alveolar parcheado y lesiones nodulares. En una minoría de casos pueden observarse otras alteraciones radiológicas (adenopatías hiliares, atelectasias, derrame pleural). Es excepcional observar una radiografía de tórax normal. La tomografía de alta resolución (TACAR) es más sensible que la radiología simple para detectar la afectación intersticial. La extensión de las lesiones en la tomografía de alta resolución se correlaciona con la disminución de los volúmenes pulmonares en las pruebas de función respiratoria. Un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión del CO (DLCO) es el hallazgo más frecuente observado en las pruebas de función respiratoria de estos pacientes.<sup>16,17</sup>

Los resultados obtenidos en el lavado bronco alveolar o la biopsia pulmonar son inespecíficos y pueden estar presentes en otros muchos procesos de naturaleza inflamatoria. Los hallazgos observados en la biopsia pulmonar son: alveolitis con hiperplasia de células epiteliales, infiltrado de eosinófilos, pequeños granulomas y fibrosis extensa con áreas en panal de abeja de predominio en las bases.

Ninguna de estas dos exploraciones complementarias es específica para establecer el diagnóstico de neumonitis por metotrexate. Searles y McKendry propusieron nueve criterios para el diagnóstico de toxicidad pulmonar por metotrexate cuya utilidad clínica debe individualizarse.<sup>18</sup> (Cuadro 2) El diagnóstico se considera definitivo si coexisten seis o más criterios, probable si reúne cinco y posible si son cuatro los criterios.

El caso reportado en esta publicación reúne siete de los nueve criterios propuestos (todos, excepto los criterios 6 y 9 del Cuadro 2). Además, se agregan los criterios sugeridos por Kremer y colaboradores en el Cuadro 3, de los que

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de Searles y McKendry (Modificado de la referencia 18)

1. Disnea de menos de ocho semanas de evolución
2. Taquipnea mayor a 28 respiraciones por minuto y tos no productiva
3. Fiebre mayor a 38 grados centígrados
4. Saturación arterial de oxígeno < 90% respirando aire ambiente
5. Leucocitos en sangre < 15,000/mm<sup>3</sup>
6. Reporte histopatológico de neumonitis por hipersensibilidad sin evidencia de proceso infeccioso agregado
7. Cultivos de sangre y esputo negativos
8. Patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria y capacidad de difusión disminuida
9. Infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos de Kremer (Modificado de la referencia 2).

## Criterios mayores

1. Neumonitis por hipersensibilidad demostrada histológicamente (sin evidencia de microorganismos patógenos)
2. Infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax
3. Hemocultivos y cultivos de esputo negativos

## Criterios menores

1. Disnea menor de ocho semanas
2. Tos no productiva
3. Saturación basal de oxígeno menor a 90%
4. DL<sub>co</sub> < 70% del predicho
5. Leucocitos < 15,000 mm<sup>3</sup>

Enfermedad definitiva: Criterio mayor 1 ó criterios mayores 2 y 3 más tres de los cinco criterios menores.

Enfermedad probable: Criterios mayores 2 y 3 más dos criterios menores.

nuestra paciente cuenta con dos criterios mayores y cinco menores, considerándose enfermedad definitiva.

Las guías de manejo de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología proponen realizar pruebas de función respiratoria antes de comenzar el tratamiento con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide.<sup>19</sup> En pacientes con síntomas respiratorios, el metotrexate debe retrasarse hasta que se obtengan los resultados de las pruebas pulmonares.

Una anomalía leve en una prueba de función respiratoria debida a tabaquismo no es una contraindicación para metotrexate. Debe realizarse una tomografía de alta resolución (TACAR) torácica si la disminución de la capacidad de difusión del CO es menor de 70% del valor predicho. Si la tomografía de alta resolución confirma la afectación

pulmonar intersticial, debe evitarse el tratamiento con metotrexate y buscar una alternativa (azatioprina, esteroides o ciclofosfamida).

Si la tomografía de alta resolución sólo demuestra enfermedad leve de la vía aérea, puede indicarse el metotrexate y los pacientes con enfermedad sintomática de la vía aérea pueden tratarse con esteroides inhalados.<sup>14</sup>

En caso de enfermedad respiratoria aguda durante el curso del tratamiento con metotrexate se necesitará una radiografía de tórax y prueba de función respiratoria. Si las pruebas de función respiratoria son estables y la radiografía de tórax normal, el metotrexate puede recomenzarse después de estabilizar la enfermedad aguda.

El tratamiento de la neumonitis por metotrexate incluye el retiro del fármaco y el uso de corticoesteroides orales o intravenosos. El tratamiento en pulsos puede ser útil y se inicia después de excluir la infección.

Sin embargo, no hay pautas claras para la dosis o la duración óptima de la terapia. Los pacientes con hipoxia significativa requerirán tratamiento con oxígeno y considerar cuidado intensivo con ventilación mecánica.

La ciclofosfamida se ha utilizado con éxito por su actividad para el bloqueo de la IL-2 y otras citosinas pro-inflamatorias. Aunque hay casos de reintroducción acertada del metotrexate después de neumonitis, no hay suficiente evidencia para apoyar esta conducta. El pronóstico de la neumopatía asociada con metotrexate es generalmente favorable. La mortalidad total es aproximadamente de 10%.<sup>15</sup>

## REFERENCIAS

1. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003.
2. Sáenz Abad D, Ruiz-Ruiz FJ, Monón-Ballarín S, Mozota-Duarte J, Marquina-Barcos A. Neumonitis secundaria a metotrexate. *An Med Interna* 2008;25:27-30.
3. Fhlliquin P, Renoux M, Perrot S, et al. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:441-445.
4. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathology features of methotrexate associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829-1837.
5. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. *Ann Intern Med* 1997;127:356-364.

6. Cho I, Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis: bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in a differential diagnosis. *Mod Rheumatol* 2007;17:256-261.
7. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJMed* 2001;94:309-319.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. A National Clinical Guideline. Publication No. 48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2000.
9. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-381.
10. Sharma A, Provenzale D, McKusick A, Kaplan MM. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107:266-270.
11. Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Mayaud CM, et al. Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* 1987;91:96-99.
12. White DA, Rankin JA, Stover DE, et al. Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:18-21.
13. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:143-147.
14. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *Q J Med* 2001;94:309-319.
15. Ayushi Sikka. Methotrexate-induced Pulmonary Toxicity. *J Indian Acad Clin Med* 2006;7(4).
16. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-1259.
17. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, et al. Methotrexate induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* 2003;18:231-236.
18. Searles G, McKendry RJR. Methotrexate penumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1164-1171.
19. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:328-346.

## Rickettsiosis. Presentación de dos casos, en medio de un brote en Mexicali, Baja California

Hiram Javier Jaramillo Ramírez, \* Moisés Rodríguez \*\*

### RESUMEN

Se comunican dos casos de pacientes jóvenes con cuadro de fiebre, exantema e insuficiencia orgánica, tratados en Mexicali, Baja California. En ambos se diagnosticó, postmortem, infección por *Rickettsia rickettsii*; estos fueron dos de varios casos que se presentaron en esta comunidad, en medio de un brote de 119 casos probables y 27 confirmados por IFA o PCR. Fallecieron diez pacientes.

**Palabras clave:** *Rickettsia rickettsii*, exantema, fiebre en estudio.

### ABSTRACT

The present case, young man, with picture of fever, exanthema and organic failure, in Mexicali's city, Baja California, in whom diagnostic postmortem infection for *Rickettsia rickettsii*, being this one of several cases presented in this community, in the middle of an outbreak.

**Key words:** *Rickettsia rickettsii*, exanthema, Rickettsiosis.

**R***ickettsia* es una bacteria cocobacilar asociada con artrópodos, pero que frecuentemente puede infectar a los humanos, produce la fiebre manchada de las montañas rocosas, entre otras fiebres manchadas. La garrapata del perro frecuentemente es el vector implicado. Suele manifestarse con fiebre y exantema, como estos casos. El diagnóstico en estos paciente se realizó postmortem, lo que contribuyó al diagnóstico posterior en pacientes con el mismo cuadro clínico en la misma zona geográfica, estableciéndose la existencia de un brote en Mexicali, BC.

### CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino de 22 años de edad, que ingresó a urgencias el día 23 de enero de 2009. Negó alcoholismo,

tabaquismo, toxicomanías, sin parejas sexuales de riesgo. Combe negado. Promiscuidad, con perros y gatos. No había tenido enfermedades exantemáticas, operaciones, enfermedades alérgicas y tampoco recibió transfusiones.

El padecimiento actual se inició 10 días previos a su ingreso, con ataque al estado general, cefalea global, sin factores atenuantes, sin predominio de horario y sin vómitos. No focalización, tratado con antibióticos orales sin que hubiera especificado cuáles y amikacina parenteral, además de analgésicos. Una semana después se agregó a su malestar dolor epigástrico, opresivo, que se irradió a ambos hipocóndrios. Anorexia. Acudió a consulta con cuatro médicos distintos, quienes lo diagnosticaron con infección de vías respiratorias y gastritis. Dos días previos a su ingreso desarrolló ictericia generalizada, motivo por el que fue traído al servicio de Urgencias de nuestro hospital.

A su ingreso se encontraba con tensión arterial de 90-30 mmHg, frecuencia cardiaca de 131 por minuto, frecuencia respiratoria de 32 por minuto, temperatura de 37.8 °C, con tinte icterico generalizado, con exantema maculopapular generalizado y petequias, neurológicamente íntegro, sin datos de irritación meníngea y sin adenomegalias cervicales. En la exploración cardiopulmonar se encontró normal. En el abdomen se encontraron: exantema, dolor a la palpación media y superficial de todo el abdomen, sin rebote, con hepatomegalia de 9 cm por debajo del borde costal, con hepatodinia. Esplenomegalia. No Giordano.

\* Médico del Servicio de Medicina Interna.

\*\* Epidemiólogo.

Hospital General de Mexicali, Baja California.

Correspondencia: Dr. Hiram Javier Jaramillo-Ramírez. Calle del Hospital sin número, Centro Cívico, Mexicali 21000, BC.

Recibido: 14 de diciembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Jaramillo-Ramírez H, Rodríguez M. Rickettsiosis. Presentación de dos casos, en medio de un brote en Mexicali, Baja California. Med Int Mex 2010;26(2):180-182.

En las extremidades también había exantema. La fuerza, la sensibilidad, los pulsos y los reflejos eran normales.

Los exámenes de laboratorio a su ingreso fueron: biometría hemática con Hb de 13.5; hematocrito de 41%, VGM: 92, HCM: 29, CMHC: 32, leucocitos: 7,600, neutrófilos 76%, linfocitos 2.9%, plaquetas: 23,000. TP de 16.2/12.6, TTP: 36.7/26, Na: 141, K: 4.4, Cl: 103, glucosa: 127, BUN: 58, urea: 125, Cr: 2.7, TGO: 156, TGP: 53, bilirrubinas totales de 9.03, con 6.04 de la directa, EGO: Den: 1.015, pH: 5, albúmina +, Hb: +, leucocitos: 22-24, eritrocitos: 7-9, células epiteliales moderadas, cilindros granulados, bacterias abundantes. Virus B, C y VIH negativos. Anti DNA negativo, C3, C4 normales.

La placa de tórax, al igual que la tomografía computada, demostró neumonía de focos múltiples.

Se trató inicialmente con soluciones cristaloides, sin respuesta, por lo que se decidió administrarle aminos presoras, además de levofloxacino y claritromicina. La evolución en Terapia Intensiva fue hacia el deterioro en menos de 24 horas, con fiebre persistente, que no disminuyó con la aplicación de paracetamol intravenoso, con insuficiencia respiratoria que ameritó ventilación mecánica con parámetros altos del ventilador. Se decidió pronación para manejo de la insuficiencia respiratoria. Se mostró oligúrico, con deterioro progresivo de la función renal.

Los hemocultivos y urocultivos no tuvieron desarrollo bacteriano a las 48 horas.

Cuatro días después de su ingreso tuvo paro cardiaco irreversible a maniobras.

Posterior al deceso se recibieron los resultados de: IgM *Rickettsia rickettsii*, con títulos de 4096.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino de 19 años de edad, con antecedente de tabaquismo de tres cigarrillos por semana y tres litros de cerveza a la semana. El resto de los antecedentes de importancia fueron negados.

Ingresó al servicio de Urgencias de nuestro hospital el día 2 de julio de 2009, debido a un cuadro de una semana de evolución con ataque al estado general, fiebre no cuantificada, con tratamientos múltiples por parte de facultativos y sin mejoría. Previo a su ingreso tuvo ideas delirantes, lo que lo motivó acudir al hospital. A su ingreso estaba normotenso, sin fiebre, sin taquicardia, con exantema petequeal generalizado, con rigidez de nuca,

Kerning y Brudzinky presentes, fondo de ojo normal, sin afectación de pares craneales, sin alteraciones de las funciones corticales generales ni específicas. Babinski izquierdo. A la exploración cardiopulmonar y de abdomen no se encontraron alteraciones. Hiperreflexia bilateral. Trombocitopenia de 49,000. Ante el cuadro febril tuvo alteraciones neurológicas, con irritación meníngea. Se le administró ceftriaxona a dosis de 2 gramos cada 12 horas y ampicilina 1 gramo cada cuatro horas; dos horas después de su ingreso tuvo estado de choque, que ameritó el inicio de aminos presoras, por no responder a volumen. No reaccionó al tratamiento. Falleció seis horas después de su ingreso. El resultado de PCR positivo para *Rickettsia rickettsii* se recibió postmortem.

## DISCUSIÓN

La fiebre manchada de las montañas rocosas es causada por *Rickettsia rickettsii*, que ha sido llamada “el gran imitador”.<sup>1</sup>

*Rickettsia* es una bacteria cocobacilar asociada con artrópodos, pero que frecuentemente puede infectar a los humanos. El orden de la *Rickettsia* se ha dividido en tres familias: *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae*, y *Anaplasmataceae*. Esta bacteria se transmite mediante la mordedura de un artrópodo infectado o por sus heces.<sup>2</sup> La garrapata de los perros es la principal implicada en los brotes. *Dermacentor variabilis* ha sido el vector en los brotes de Estados Unidos, *Dermacentor andersonii* en la región oeste del río Mississippi, *Rhipicephalus sanguineus* en el brote de Arizona entre 2002 y 2004, al igual que en estos casos que presentamos.<sup>3</sup>

El cuadro clínico suele iniciarse a los cinco a siete días de ocurrida la mordedura de la garrapata, aunque el tiempo puede variar de 2 hasta 14 días. El cuadro clínico inicial es inespecífico, con cefalea, náuseas que pueden llevar al vómito, mialgias, malestar general, artralgias, dolor abdominal que puede confundirse con abdomen agudo y fiebre.<sup>4</sup>

El rash aparece entre el tercero y quinto día de iniciado el cuadro y suele ser disseminado. Existe 10%, aproximadamente, de pacientes que no tendrán estas lesiones, lo que vuelve más difícil el diagnóstico. Y suelen ser pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos antes de la aparición de las lesiones, lo que incrementa la mortalidad.<sup>5</sup> Estas lesiones se inician como maculopapulares eritemato-

sas con diseminación centrípeta, que incluye a las palmas y plantas, posteriormente suelen trasformarse en petequiales y, por lo general, nunca son pruriginosas.

Suele existir afectación multiorgánica ocasionada por vasculitis, neumonitis, tos, hemorragia, edema, confusión, convulsiones,<sup>6</sup> conjuntivitis, alteraciones retinianas, arritmias, insuficiencia renal y gangrena digital.<sup>7,8</sup>

Estos pacientes suelen tener diversas alteraciones en los exámenes de laboratorio, entre las más destacadas está la trombocitopenia, los leucocitos pueden mostrarse elevados, bajos o normales, por lo que no son útiles. Suele existir hiponatremia, elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia, azoemia, prolongación de tiempos de coagulación.<sup>6,9,10</sup>

La lista de diagnósticos diferenciales es amplia: meningococcemia, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, leptospirosis, infección por parvovirus (quinta enfermedad), roseola e infección por enterovirus. En áreas tropicales la fiebre tifoidea, leptospirosis y dengue suelen ser otras posibilidades.

La biopsia de piel es una herramienta diagnóstica útil, fijada en formaldehído, y observada con inmunofluorescencia directa, que brinda una sensibilidad de 70% y especificidad de 100%, aunque ésta disminuye si se trata previamente con tetraciclinas o cloranfenicol.<sup>10</sup>

El diagnóstico de rickettsiosis es mejor confirmado serológicamente con anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA por sus siglas en inglés, indirect fluorescent antibody).<sup>10</sup> Los anticuerpos aparecen típicamente a los 7 a 10 días después de iniciado el cuadro y el momento óptimo para la obtención es a los 14 a 21 días, con títulos mínimos para el diagnóstico de 1:64. En ocasiones, los resultados no se obtienen hasta que el paciente se encuentra convaleciente o ha fallecido. Otra prueba que resulta de utilidad es la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Las reacciones de Weill-Felix detectan reacción cruzada con anticuerpos contra antígenos de *Proteus vulgaris* OX2 y OX19; sin embargo, no se ha establecido la sensibilidad ni especificidad.

Si bien el cuadro clínico inicial resulta inespecífico, la sospecha de la enfermedad y el inicio del tratamiento antes de cinco días, confiere un mejor pronóstico, disminuye la mortalidad a 6.5 vs 23% para quienes reciben tratamiento después de los cinco días.

El tratamiento se basa en tetraciclinas. En los adultos el fármaco recomendado es la doxiciclina a dosis de 200 mg fraccionado en dos tomas, por un lapso de siete días. Otra opción de tratamiento es el cloranfenicol a dosis de 50 mg/kg/día fraccionado en cuatro dosis.

En nuestra comunidad, a pesar de conocer este brote, aún muchos médicos no sospechan esta enfermedad. En ocasiones, el diagnóstico se realiza en forma muy tardía, hasta que el paciente fallece. El cuadro clínico suele ser muy variado y el índice de sospecha debe ser alto. Sólo así lograremos evitar que existan más casos que se diagnostiquen posmortem. En el primer caso que describimos, contaba con reacción de Weill-Felix con OX2 y OX19 elevados, que si bien es una prueba inespecífica y no conocemos su sensibilidad, este paciente tenía niveles elevados. Ambos casos con zoonosis importante, que seguramente contribuyeron al contagio.

## REFERENCIAS

1. Sexton DJ, Corey GR. Rocky Mountain "Spotless" and "almost spotless" fever: a wolf in sheep's clothing. *Clin Infect Dis* 1992;15(3):439-448.
2. La Scola RB. Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new Rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997;2715-2727.
3. Linda J, Marc S, William L, et al. Rocky Mountain Spotted Fever from an Unexpected Tick Vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005;353(6):587-594.
4. Walker DH, Lesesne HR, Varma VA, et al. Rocky Mountain Spotted Fever Mimicking Acute Cholecystitis. *Arch Intern Med* 1985;145(12):2194-2196.
5. Archibald LK, Sexton DJ. Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1118-11121.
6. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatric* 2007;150(2):180-184.
7. Kirkland KB, Marcom PK, Sexton DJ, et al. Rocky Mountain spotted fever complicated by gangrene: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;16(5):629-634.
8. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med* 1996;101(6):621-626.
9. Walker DH, Burday MS, Folds JD. Laboratory diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1980;73(11):1443-1446, 1449.
10. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35(4):840-844.

## Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México

Luis A. Martín del Campo,\* Alejandro Asencio Magdaleno,\* Paulina Partida Moreno,\* Hugo J. Ramos Rodríguez\*

### RESUMEN

La fiebre de las montañas rocosas es una enfermedad transmitida por vectores, que es común en Estados Unidos y también se ha reportado en otros países de América. Se comunica el caso de una mujer sin antecedentes de viajes recientes, que fue diagnosticada con infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, una región en la que no existen reportes previos de esta enfermedad. Se insiste en el problema que representa el diagnóstico de este padecimiento en un área sin reportes previos. Al parecer, la enfermedad está dispersándose a nuevas áreas, o ya existe en ellas, pero no es diagnosticada correctamente debido al bajo índice de sospecha y la dificultad para el acceso a pruebas diagnósticas. También se hace referencia al potencial papel que juega el uso común de la terapia antimicrobiana, previa a la identificación del agente causal.

**Palabras claves:** México, rickettsiosis, fiebre de las montañas rocosas, transmisión por vector.

### ABSTRACT

Rocky Mountain Spotted Fever is a common tickborne disease in the United States, and has also been reported in other countries in America. We present the case of a woman without recent travel history, who was diagnosed with *R. rickettsii* infection in Guadalajara Mexico, a geographical area where there had not been a previous report of the disease. Emphasis is made on the clinical challenge that the diagnosis represents in areas where rickettsiosis is not common problem. This report could show that the disease may be spreading to new areas, or that the condition is already there, but it is underdiagnosed due to the low suspicion of the disease and poor access to diagnosis tests. We also comment on the potential role of the widespread use of antibiotics before determination of the responsible microbial agent in our area.

**Key words:** Mexico, Rickettsiosis, Rocky Mountain Spotted Fever, tick borne.

Paciente femenina de 34 años de edad, que se presentó en el hospital luego de seis días de tener dolor en el flanco izquierdo, que se inició de forma súbita y se acompañó de fiebre no cuantificada. Su historia familiar, médica y quirúrgica no arrojó datos de importancia fuera del hecho de que vive en contacto cercano con caninos. La paciente negó haber viajado recientemente o tomar medicamentos o suplementos dietéticos.

\* Departamento de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Luis A. Martín del Campo. Departamento de Educación e Investigación. Hospital Ángeles del Carmen. Tarascos 3435, Fraccionamiento Monraz. Guadalajara 44670, Jal. Correo electrónico: luismartindelcampo@hotmail.com

Recibido: 14 diciembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010. Este artículo debe citarse como: Martín del Campo LA, Asencio-Magdaleno A, Partida-Moreno P, Ramos-Rodríguez HJ. Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México. Med Int Mex 2010;26(2):183-185.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La exploración a su ingreso no demostró fiebre y sólo fue significativo el hallazgo de dolor intenso durante la puño-percusión del ángulo costo-vertebral izquierdo. Los siguientes fueron resultados de laboratorio importantes a su ingreso: plaquetas,  $86 \times 10^3 \mu\text{L}$ ; leucocitos,  $4.3 \times 10^3 \mu\text{L}$ ; con 61% de neutrófilos, 20% de linfocitos, 7% de monocitos y 12% de bandas. La prueba de Weil-Felix mostró títulos de 1:80 para *Proteus* OX19. El examen general de orina fue normal, excepto por proteinuria de 212 mg/dL. Los siguientes resultados fueron normales: química sanguínea, perfil de lípidos y pruebas de función y daño hepático. El ultrasonido abdominal sólo mostró leve dilatación del sistema colector renal izquierdo.

Durante sus primeros dos días de hospitalización no existieron cambios clínicos y sólo se identificó fiebre nocturna de  $38^\circ\text{C}$  a  $38.5^\circ\text{C}$ . El día tres, la fiebre persistió durante la noche y se desarrolló un exantema máculo-papular en ambos brazos, antebrazos y tobillos. Las lesiones variaron de 2 a 6 cm de diámetro y no eran dolorosas o pruriginosas.

Se solicitaron pruebas adicionales para evaluar la causa de la fiebre y el exantema. Los resultados de serología fueron negativos para infección aguda por citomegalovirus, rubeola, Epstein-Barr y herpes. El estudio coprológico y el coprocultivo sólo mostraron flora intestinal normal. Los hemocultivos fueron negativos. Como parte de la evaluación para trombocitopenia se solicitaron anticuerpos anti-plaquetarios, que resultaron negativos. En el aspirado de médula ósea no se identificaron cambios, mientras que el mielocultivo fue negativo.

Con base en la sospecha clínica y de laboratorio se solicitó una prueba diagnóstica y se inició el tratamiento antimicrobiano con doxiciclina. Para el día cinco habían desaparecido todos los signos y síntomas de la infección. Debido a la evidente mejoría clínica se dio de alta. Después del alta se obtuvieron los anticuerpos anti-Rickettsia por inmunofluorescencia tomados durante la convalecencia, que mostraron IgM de 1:128 e IgG de 1:256.

## DISCUSIÓN

La fiebre de las montañas rocosas ha sido históricamente un diagnóstico para los médicos.<sup>1</sup>

En países como México existe una baja sospecha de la enfermedad, ya que sólo se han reportado casos en forma aislada en el norte y sureste del país. (Figura 1)<sup>2,3</sup>

Todas las rickettsiosis tienen artrópodos como hospederos naturales; por lo tanto, se clasifican como zoonosis.<sup>4</sup> *R. sanguineus* es un vector para fiebre de las montañas rocosas en el suroeste de Estados Unidos<sup>5</sup> y también se



**Figura 1.** Distribución geográfica de casos de *Rickettsia rickettsii* en México (1940-2008).

ha identificado como vector al norte de México.<sup>6</sup> A pesar del hecho de que *R. rickettsii* suele encontrarse en áreas rurales, se han reportado casos de fiebre de las montañas rocosas en áreas urbanas de New York<sup>7</sup> y el presente caso. La rickettsia puede encontrarse en mamíferos domésticos y silvestres, que pueden actuar como reservorios secundarios u hospederos de amplificación.<sup>8</sup> Se han reportado casos de perros infestados como causantes de brotes de fiebre de las montañas rocosas en Arizon,<sup>9</sup> lo cual pudiera haber sido el caso en este reporte, ya que la paciente no tiene antecedentes recientes de viaje a zonas endémicas; pero sí contacto cercano con perros.

La triada clásica de fiebre, cefalea y exantema dos semanas posteriores a la mordedura se ve en 60 a 70% de los pacientes con fiebre de las montañas rocosas.<sup>10</sup> La presentación clínica de esta paciente fue atípica, tuvo fiebre, dolor abdominal y exantema en el día 9.

A pesar de que la prueba de Weil-Felix ya no se usa como diagnóstico para fiebre de las montañas rocosas,<sup>11</sup> los títulos de Proteus OX19, junto con la leucopenia y trombocitopenia, fueron las pistas de laboratorio iniciales que llevaron a la realización de pruebas orientadas y al diagnóstico. De acuerdo con los criterios para definición de casos del Centers for Disease Control and Prevention (CDC),<sup>12</sup> éste es un caso probable (clínicamente compatible y con resultados de laboratorio que soportan el diagnóstico) debido a que no se realizó una toma inicial para demostrar el aumento de IgG. Sin embargo, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana vigente, este caso cumple con criterios de confirmación.<sup>13</sup>

Creemos que este reporte representa una alerta epidemiológica regional. Esto debido a que como previamente sugirieron Zavala-Castro y colaboradores,<sup>3</sup> la enfermedad pudiera estar emergiendo en nuevas áreas debido a dispersión, o que la infección no es diagnosticada correctamente debido al bajo índice de sospecha y el poco acceso a las pruebas diagnósticas.

Como en este caso, los pacientes que reciben tratamiento inmediato con antibióticos y superviven la fase inicial de la enfermedad, suelen tener una recuperación completa y logran la curación de la infección por rickettsia.<sup>11</sup> Esta pudiera ser la situación de otros casos potenciales en México, donde las tetraciclinas se encuentran ampliamente disponibles con dependientes de farmacia que no solicitan receta médica y que la población recurre a ellas como “remedio” para estados febriles. De igual forma, pudieran existir

casos en los que no se logra la confirmación serológica y médicamente se inicia el tratamiento empírico.

### Agradecimientos

Al Dr. Eloy Medina-Ruiz por su ayuda y consejo como experto en el campo del diagnóstico clínico.

---

### REFERENCIAS

1. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med* 2003;163(7):769-774.
2. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio JG, Rojas-Guerra MG. Rocky Mountain spotted fever in children: clinical and epidemiological features. *Gac Med Mex* 2007; 143(2):137-140.
3. Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, Walker DH, et al. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatan, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2006;12(4):672-674.
4. Walker DH, Fishbein DB. Epidemiology of rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol* 1991;7(3):237-245.
5. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007;7(11):724-732.
6. Bustamante ME VG. Studies on spotted fever in Mexico: the role of *Rhipicephalus sanguineus* in the transmission of spotted fever in the Mexican republic. *Rev Inst Salubr Enferm Trop* 1947; 8:139-141.
7. Salgo MP, Telzak EE, Currie B, et al. A focus of Rocky Mountain spotted fever within New York City. *N Engl J Med* 1988;318(21):1345-1348.
8. Burgdorfer W, Newhouse VF, Pickens EG, Lackman DB. Ecology of rocky mountain spotted fever in Western Montana. I. Isolation of *Rickettsia rickettsii* from wild mammals. *Am J Hyg* 1962;76:293-301.
9. Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, et al. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005;353(6):587-594.
10. Thorner AR, Walker DH, Petri WA. Rocky mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1998; 27(6):1353-1359.
11. Singh-Behl D, La Rosa SP, Tomecki KJ. Tick-borne infections. *Dermatol Clin* 2003; 21(2):237-244.
12. Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) (*Rickettsia rickettsii*) 2008 Case Definition. Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-EM001 SSA 2-1999, de emergencia para la vigilancia, prevención y transmisión de enfermedades transmisibles por vector. Secretaría de Salud, 1999.



## Carta al editor sobre el artículo de Síndromes Pulmonares Eosinofílicos

**E**stimados editores, he leído el último número correspondiente a noviembre–diciembre 2009, Vol 25 número 6, en donde aparece un artículo de revisión sobre Síndromes pulmonares eosinofílicos en sus páginas 461 a la 467, de los autores Abraham Emilio Reyes Jiménez y colaboradores y con tristeza he encontrado que es una traducción casi literal del artículo que apareció en:

1. Wechsler ME. Pulmonary Eosinophilic Syndromes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2007;27:477-492.

Y de hecho ni siquiera está mencionado en su bibliografía. Su resumen en inglés es casi idéntico a la introducción del original, y a través del artículo, como en el cuadro 1 referente a la clasificación de los síndromes, le faltan algunos y no fue bien copiado, la descripción de la neumonía eosinofílica aguda, la neumonía eosinofílica crónica, síndrome de Churg-Strauss y el síndrome hipereosinofílico, son traducciones de dicha referencia.

Me da tristeza ver que se continúan plagiando algunas publicaciones en nuestra revista.

**Dr. Héctor Rebollo Gómez**  
*Medicina Interna*  
Irapuato, Gto.

En relación al artículo *Síndromes pulmonares eosinofílicos*, publicado en el volumen 25, núm. 6, noviembre-diciembre 2009 en las páginas 461-467, de *Medicina Interna de México*, me permito hacer la siguiente precisión.

La intención del artículo, como todo artículo de revisión, es dar un visión clara, amplia y actualizada sobre el tema sin otra intención que enriquecer la información al respecto y poder ampliar nuestros conocimientos. Los artículos de revisión se basan en la búsqueda de datos más completos y exactos sobre el tema basándose en información ya existente en otras publicaciones.”

Desde luego que pensamos que debería haberse incluido en el apartado de referencias el artículo *Wechsler ME. Pulmonary Eosinophilic Syndromes. Immunology and Allergy Clinics of North America 2007;27:477-492*, en los párrafos correspondientes.” Se lo solicitaremos a la revista lo haga como una fe de erratas nuestra, aunque hacemos notar que incluimos dos citas del mismo autor en nuestro artículo.

**Dr. Abraham Emilio Reyes Jiménez**

## Translational medicine: ¿qué nombre en español?

Fernando A. Navarro\*

He leído con interés el editorial de Alberto Lifshitz<sup>1</sup> sobre la importancia cada vez mayor de lo que en inglés llaman *translational medicine* o, en un sentido más amplio, también *translational research* o *translational science*.

El asunto reviste una importancia indudable, y muy especialmente en el ámbito de la ciencia médica, donde hemos asistido, desde las postrimerías del siglo XX, al surgimiento con fuerza de una nueva modalidad de investigación experimental, que tiende a salvar el vacío progresivo entre la investigación básica y la investigación clínica. Su objetivo primordial, pues, es transferir o trasladar los descubrimientos teóricos realizados en los laboratorios de investigación básica a la práctica clínica, para su aplicación al diagnóstico, el tratamiento o la prevención de las enfermedades.

En inglés han dado en llamar a esta nueva modalidad de investigación *translational research*. ¿Y en español?

Cualquier búsqueda bibliográfica somera pone de manifiesto que, en nuestro idioma, el uso parece haberse decantado claramente por el calco «investigación traslacional» (o «investigación translacional»). ¿Por qué, entonces, titula Lifshitz su editorial «Medicina traslacional (traduccional, traducida, traslativa, trasladada)», con cinco nombres distintos, como si en español no lo tuviésemos aún claro?

Dos son, creo, los principales motivos que justifican esta vacilación entre los médicos más preocupados por la corrección del lenguaje, que no acaban de aceptar ese calco «traslacional» para el inglés *translational*.

En primer lugar, la terminación «-cional» suscita extrañeza —cuando no directamente rechazo— entre no pocos médicos. Así parece reconocerlo el propio Lifshitz en su artículo, cuando escribe «el adjetivo [traslacional] ha sido cuestionado en razón de que no parece pertenecer al idioma español».

Es cierto que en español disponemos de abundantes adjetivos terminados en «-cional» (condicional, constitucional, emocional, estacional, funcional, generacional, nacional, racional, sensacional, tradicional, vocacional, etc.), pero no menos cierto es que recurrimos a dicha terminación con mucha menor frecuencia que el inglés. En respaldo de esta afirmación cabe aducir multitud de expresiones: *deformational plagiocephaly* (plagiocefalia postural, plagiocefalia por deformación), *dilutional hyponatremia* (hiponatremia por dilución), *educational* (educativo, docente, pedagógico), *exertional headache* (cefalea de esfuerzo), *ideational apraxia* (apraxia ideatoria), *informational* (informativo, didáctico), *inhalational* (inhalado, inhalatorio), *interventional cardiology* (cardiología intervencionista), *investigational drug* (fármaco en estudio o fármaco en fase de investigación), *involutional* (involutivo), *lactational amenorrhea* (amenorrea de la lactancia), *maturational* (madurativo), *operational* (operativo), *organizational* (institucional u organizativo), *recreational* (recreativo), *rotational* (rotatorio), *situational depression* (depresión reactiva, depresión exógena), *torsional strength* (resistencia a la torsión), *volitional movement* (movimiento voluntario), *volitional tremor* (temblor intencional).

En segundo lugar, el calco «investigación traslacional» no transmite bien, en mi opinión, el concepto que pretende designar. Y ello es así porque la palabra inglesa *translation* no equivale, en la mayor parte de los casos, a la española «traslación». Ambos vocablos son equivalentes, sí, en el ámbito de la astronomía, donde llamamos «traslación» al movimiento que efectúa nuestro planeta alrededor del Sol. Pero no lo son en otras acepciones del inglés *translation*, las más frecuentes.

\* Traductor médico

Correspondencia: Dr. Fernando A. Navarro. Calle de la Capilla, 8, 2.º B. E-37193 Cabrerizos (Salamanca). Correo electrónico: fernando.a.navarro@telefonica.net

Su significado más habitual es el de «traducción», tanto en su sentido general para expresar el paso de un texto escrito en una lengua a otra (*medical translation*, traducción médica) como en su moderno sentido en biología molecular para expresar la conversión de la información genética del ARN mensajero en la secuencia de aminoácidos de una proteína específica (*gene transcription and translation*, transcripción y traducción de un gen).

En economía y metrología, el inglés *translation* suele utilizarse con el sentido de «conversión», ya sea entre divisas (*currency translation*, conversión de monedas) o entre unidades de medida: *How do you translate centigrade into Fahrenheit?* (¿cómo se pasa de grados Celsius a grados Fahrenheit?).

La acepción que ahora más nos interesa, en cualquier caso, es la que hace referencia al uso de *translation* para expresar la aplicación efectiva o potencial de los conocimientos de un campo a otro. Por ejemplo, en la frase siguiente: *Translation of discoveries made in the laboratory to treatments for patients afflicted with life-threatening illnesses* (aplicación de los descubrimientos de laboratorio al tratamiento de los pacientes con enfermedades potencialmente mortales). ¿Verdad que, en esta frase, nadie hubiera dicho en español «traslación de los descubrimientos»?

Por este motivo, algunos científicos de habla hispana han propugnado que la nueva *translational research* debería llamarse «investigación aplicada», mejor que «investigación traslacional». Yo mismo respaldé dicha postura en mi *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*<sup>2</sup>, como bien recordaba recientemente, en estas mismas páginas, Guillermo Murillo Godínez<sup>3</sup>.

Actualmente, sin embargo, no soy partidario de traducir el inglés *translational research* por «investigación aplicada», pues, como acertadamente apunta María Luisa Clark, «el problema con esta última denominación es

que algunas fuentes no admiten la equivalencia [...], la *translational research* no es exactamente lo mismo que la *applied research*»<sup>4</sup>.

Así es; la expresión «investigación aplicada» resulta confusa por cuanto, en el ámbito que nos ocupa, la *applied research* (investigación aplicada) corresponde a la investigación clínica tradicional, sustentada en ensayos clínicos comparativos, aleatorizados, bien diseñados y del mayor tamaño posible, mientras que la *translational research* ocupa un paso anterior, con estudios de pequeño tamaño destinados a evaluar las posibles aplicaciones clínicas de un nuevo descubrimiento. Según eso, una buena traducción de *translational research* podría ser **investigación aplicable** o, también, **investigación de transferencia**. Siempre y cuando, claro está, consideremos que vale la pena seguir bregando por asentar en nuestra lengua un término más claro y más informativo; porque para muchos de nuestros colegas la batalla está ya decidida, el uso ha dictaminado con claridad un vencedor —**investigación traslacional**— y no vale la pena darle más vueltas al asunto.

En cuestiones lingüísticas, es bien sabido, somos los hablantes —en este caso, los médicos— quienes tenemos en definitiva la última palabra. Tan solo de nosotros depende cómo habrá de llamarse en español esta dichosa *translational research*.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lifshitz A. Medicina traslacional (traduccional, traducida, traslativa, trasladada). *Med Interna Méx* 2009; 25: 251-3. <[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)>
2. Navarro FA. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* (2.ª edición). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2005; pág. 1020.
3. Murillo-Godínez G. Carta al editor. *Med Interna Méx* 2009; 25: 418-9. <[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)>
4. Clark ML. Fichas de MedTrad: translational research. *Panacea* 2003; 4 (11): 6-8. <<http://tremedica.org/panacea.html>>



## **Mauricio Ortiz en conversación con Julio Frenk. Camino y destino. Una visión personal de las políticas públicas de salud.**

**Ortega y Ortiz editores.**

**México 2009.**

Manuel Ramiro H.

**S**e trata de un libro muy interesante, desde su diseño hasta su contenido. Desde luego son las memorias del Dr. Julio Frenk durante su gestión como Secretario de Salud, pero se extienden en el tiempo y comentan y analizan tiempos anteriores durante los cuales se fueron gestando las ideas que pudo concretar como responsable de la política de salud en México de 2000 a 2006. Es interesante porque aunque es una especie de bitácora o de diario no lo escribe él sino Mauricio Ortiz, como si fuera una obra de piano a cuatro manos; digo un diario o una bitácora, porque fue escrito durante los acontecimientos, Ortiz visitaba periódicamente a Frenk durante el periodo que fue Secretario y la obra se iba elaborando, desde luego con la intención de publicar los resultados; lo que para un político resulta muy loable.

En el libro nos podemos enterar de muchas otras cosas, un poco como hizo la selección de su gabinete el Presidente Fox, como antes de iniciar su responsabilidad se hizo una junta de motivación psicológica como las que se hacen en las grandes empresas para mejorar los resultados, como se desarrollan las políticas electorales en los organismos internacionales de la ONU, y otras más algunas muy curiosas.

Nos comenta cómo pensó, gestionó y consiguió establecer muchas de las políticas de salud. Desde luego el establecimiento del Seguro Popular está ampliamente desarrollado, se tratan los antecedentes que Frenk fue pensando y desarrollando desde muchos años antes como investigador y funcionario en instituciones nacionales y extranjeras y luego el difícil camino que hubo que recorrer para convertirlo en leyes que lograran su continuidad. Resulta admirable, aun para un escéptico como yo, que piensa que las políticas que se fundamentan en el desarrollo del empleo, son las que pueden conseguir sacarnos de los

problemas económicos que tenemos y que el Seguro Popular a pesar de tener méritos indudables, a lo que puede conducir es al fomento y legitimación de la informalidad, lo que se va convirtiendo ya en una característica no sólo económica entre nosotros. Desde luego a través de Camino y destino nos enteramos de la solidez financiera del plan, pero si la seguridad social que parecía tenerla y que además es coparticipativa entre el derechohabiente y el Estado, está actualmente en crisis, como va a estar el Seguro Popular dentro de unos años. No podemos dejar de criticar que aunque el sistema de cobertura se amplía cuantitativamente de manera constante, cualitativamente no se incrementa y hay problemas de salud que el sistema no cubre, quiero destacar que en la diabetes mellitus, la principal causa de muerte en nuestro país, no están incluidos en el Seguro Popular, el tratamiento de complicaciones muy frecuentes, de muy larga evolución y de muy alto costo, como la insuficiencia renal crónica y la retinopatía; para destacar sólo otro aspecto mencionaré que en la litiasis urinaria están incluidos y cubiertos por el Seguro Popular algunos aspectos de su tratamiento pero no la litotripsia.

Creo que los médicos debemos leer con cuidado el libro de Ortiz y Frenk primero para entender bien y así poder estar en acuerdo o en desacuerdo con las políticas y poder contribuir a mejorarlas.

Tuve la suerte de asistir a la presentación del libro, que resultó sumamente interesante, participaron Pedro Aspe, José Antonio González Fernández y Héctor Aguilar Camín, lo que tuvo varias cosas curiosas, reunió a secretarios de estado de los tres gobiernos anteriores y cada quien hizo comentarios muy importantes, a los dos primeros les pedí el escrito de su participación y nos hicieron favor de darnoslo, por lo que a continuación lo podrán leer. Aguilar Camín tuvo una participación muy crítica que viniendo de un intelectual tan largamente ligado al poder resultó muy enriquecedora.

## Camino y destino

José Antonio González Fernández

Es un honor estar el día de hoy entre este distinguido grupo de Mexicanos, con los que comparto la presentación del libro de Julio, desde la óptica de Mauricio Ortiz. Con Julio Frenk, mi amigo, me une una sincera relación, que trasciende la plática amena e interesante, las tardes de análisis político y la gran oportunidad que tuvimos de trabajar por México desde la misma trinchera. Me siento halagado de estar aquí el día de hoy compartiendo con Pedro Aspe, con Héctor Aguilar Camín y con todos ustedes su “CAMINO Y DESTINO”, un libro de cabecera para todo aquel en búsqueda de que su diario acontecer no se agote en un individualismo sin sentido, sino que denote un compromiso con la sociedad y con nuestro país.

El libro que enmarca la vida profesional de Julio es tan rico como su personalidad y a través del intercambio de ideas va perfilando a un hombre multifacético: científico, político, humanista, visionario, progresista, investigador, educador, internacionalista y sin duda al grato conversador que a través de un diálogo interesante nos permite conocer las entrañas de la política, pero también el éxito que se puede lograr cuando se conjuga el conocimiento científico, la sensibilidad política, la disciplina y compromiso del quehacer diario.

Con este libro Julio como hombre público cumple en forma loable su compromiso; el compromiso de exponer y explicar su pensamiento, por eso celebro que se haya sentado por tardes enteras a recordar, reflexionar y analizar, frente al gran receptor de sus ideas el Dr. Mauricio Ortiz, que logra sintetizarlas, contextualizarlas y comentarlas con tal maestría, que si no fuera por las citas que encontramos entrecomilladas en el texto, no sabríamos cuándo dejó de hablar Julio para dar paso al autor, construyendo así una verdadera visión personal de las políticas públicas de salud. Protagonista y cronista nos regalan un documento que analiza la salud pública desde todas sus vertientes y con todos sus matices.

Desde el primer capítulo roba nuestra atención y empieza la narración de esta historia de destino. Aunque permítase discrepar, pues en mi opinión, en el caso de Julio hablar de destino es dejar mucho a la suerte y a la buena estrella, en el caso de Julio no hubieron tantas coincidencias, fue más el tesón y el fruto de muchos años de trabajo lo que lo llevaron a perfilarse como candidato natural a ocupar la Secretaría de Salud en el sexenio de Vicente Fox.

Como se podrán imaginar, el segundo capítulo en el que el autor nos narra la transición, resultó para mí de especial interés, me hizo recordar momentos gratos y alentadores de mi paso por la Secretaría de Salud. Muchas historias, conversaciones vienen a mi mente, pero en esta ocasión gustoso me quedo con la plática de aquella tarde en Ginebra que también recuerda Julio con tanto tino en su libro. Como referí antes, su nombramiento como Secretario de Salud no fue resultado de la casualidad. Julio supo aprovechar su bagaje y ponerlo al servicio de su país, aprovechó su experiencia en la OMS, aprovechó su gran desempeño en el gabinete de la Dra. Sara Brundtland, aprovechó para México el informe de la Salud en el mundo.

Más adelante el libro nos muestra al hombre previsor y visionario, al que sí estaba listo para afrontar la transición; sin duda Julio se comportó a la altura que las circunstancias históricas lo exigían, otro hubiera sido el rumbo de la transición si todos hubieran asumido su función con tal preparación y visión. El libro nos narra cómo desde antes de aspirar a ser Secretario, Julio ya tenía una estrategia; en su mapa mental, ya tenía ubicados los grandes problemas, las soluciones y rutas adecuadas para poder formular políticas públicas eficaces, las que quedaron plasmadas en el documento “La Democratización de la Salud en México”.

Para mí fue motivo de satisfacción el saber que aquella tarde en el Auditorio Bernardo Sepúlveda era Julio quien recibía la estafeta, pues su paso por la Secretaría, su experiencia en organismos multilaterales y organizaciones de la sociedad civil mexicana lo acreditaban como un político de experiencia, lo cual sumado a su gran trayectoria científica y su especialización en salud pública lo

perfilaban como la persona idónea para encabezar uno de los puestos clave del Gabinete Presidencial. Como Julio lo hiciera seis años después, aquella noche yo también crucé el umbral de Lieja con la satisfacción del deber cumplido y la certeza de que aquel que me sucedía, daría seguimiento a muchos de los programas y políticas que en su momento impulsé: el fortalecimiento de los derechos reproductivos, la modernización del marco normativo, la Comisión Nacional de Bioética, la Comisión Nacional de Genoma Humano, el combate a la Farmacodependencia, los tratamientos relacionados con la salud mental, la regulación sanitaria, los Institutos Nacionales de Salud, los trasplantes de órganos, entre otros.

Leyendo el libro confirmo que es un hombre que supo reconocer que la transición únicamente sería operativa y beneficiaría al país en tanto se continuara con el camino avanzado, así hizo suyo el trayecto recorrido por varios Secretarios de Salud y no escatimó en señalar a sus grandes maestros y guías como los personajes que construyeron el sistema actual de salud.

Convencido de que no puede hablarse de una justicia social sin contar con un sistema de salud pública que sitúe en igualdad de condiciones y circunstancias a todos los mexicanos, nos narra el proceso de gestación y desarrollo de “Arranque parejo en la vida”, “Cruzada por la calidad”, y “Seguro popular”, a través de los cuales concreto sus tres ideas axiales. Como funcionario siempre estuve convencido que los titulares de las Secretarías de Estado deben tener en su mente a un administrador de políticas públicas que guíe hacia la consecución del bien común y protección de la persona humana, es por eso que me sorprendió reconocer en este libro la teoría de los círculos concéntricos, con la cual el actor nos revela una idea clara de la delegación y desconcentración de funciones como herramientas fundamentales en la formulación de políticas eficaces.

Los capítulos todos, son de enrome vigencia, si no simplemente preguntarnos hoy por la protección contra los riesgos sanitarios (COFEPRIS), la lucha contra el tabaquismo, el sida y la discriminación, el bioterrorismo en México, entre otros.

Comparto las ideas expuestas en los capítulos “Destino Ginebra” y “Proyección Internacional”. Ante la inminente presencia de políticas y organismos multilaterales, México ha de estar alerta a las recomendaciones, a los resultados de las investigaciones y a los adelantos de la ciencia médica

para estar a la vanguardia y no caer en rutinas peligrosas que nos hagan perder el paso respecto a la modernidad internacional.

Julio colocó a México como un interlocutor y participante activo en la formulación de políticas internacionales, lo cual generó un intercambio de experiencias enriquecedor y fundamental en un contexto global en el que las amenazas a la salud no tienen fronteras. Estos capítulos dejan clara la visión de un ciudadano del mundo y aparte nos revelan en forma excepcional los vericuetos de la política en los organismos internacionales. Con gran elocuencia el libro narra su nombramiento y permanencia en el Gabinete de la Dra. Brundtland, en la OMS su relación cercana con los principales dirigentes, su primera decisión de no postularse, su segunda de postularse, el proceso de elección de la OPS, su campaña relámpago en diez días, su otra campaña, los procesos de elección en los organismos internacionales, pero sobre todo la fuerza e integridad de un hombre que se levanta a pesar de algunas derrotas.

En “Emergencias y desastres” se nos describe detalladamente la forma en que el titular de la Secretaría de Salud afrontó los devastadores huracanes acontecidos en territorio Mexicano en el Sexenio del Presidente Vicente Fox, siempre a través de políticas preventivas. En el 2003, Julio Frenk atiende al llamado de la OMS y convencido que ante una pandemia de influenza otros desastres naturales resultarían pequeños, elabora junto con su equipo el plan nacional de preparación y respuesta a una pandemia de influenza.

Como científico está convencido de que toda medida para ser eficaz debe basarse en una evidencia científica y en consecuencia las políticas públicas deben prescindir de la opinión personal y de ideas religiosas, su pensamiento racionalista lo llevó a situaciones muy complejas de las que salió triunfante, tal como se narra en los capítulos “Instituto Nacional de Medicina Genómica” y “La anticoncepción de emergencia”. Un hombre progresista, comprometido y valiente inserto en un gobierno de derechas; supo construir el diálogo, supo generar acercamientos y defendió a la salud como valor fundamental hasta ver materializadas sus propuestas en ordenamientos jurídicos que las validaran y aseguraran su permanencia independientemente de la ideología en el poder.

En los últimos capítulos se asoma el humanista. Su insigne trayectoria está nutrida con la conjunción de ciencia y humanismo, a pesar de ser un gran científico reconocido

en la Academia Nacional e Internacional, nunca ha olvidado que todo parte del ser humano y regresa a él. Nada es la ciencia sin el valor humano como motor y nada es un científico que aun dotado de inteligencia más brillante no sepa transmitir en su campo de trabajo el amor a la vida.

Los discursos cuidadosamente escogidos y que sin duda representan un legado, documentos de referencia y consulta obligada denotan haber sido escritos por un hombre que habla desde la Salud como un punto de acuerdo, partiendo de este para generar diálogo y convencimiento hacia sus opositores, que en muchas ocasiones involucraron ideologías y dogmas religiosos que ensombrecieron el debate.

Permítame citar una frase de Platón “Una vida carente de introspección, no vale la pena vivirse” solo un hombre que así vive nos puede dar ese regalo, que por añadidura, nos compromete, a aquellos a quienes se nos ha brindado la oportunidad de conocerlo a reflexionar sobre el sentido de nuestra vida y asumir nuestra misión con toda responsabilidad y compromiso.

Hasta ahora me he abocado a hablar de Julio Frenk y sus pasos como Secretario de Salud, porque una vez que lees algunas frases, sin darte cuenta, el texto te absorbe. La manera en la que Mauricio Ortiz construye a Julio Frenk, como personaje e intercala sus propias reflexiones, te incluyen inmediatamente en la conversación con un Julio tangible. Cada párrafo es un oleada de información de diferentes mares: el de la información con datos duros, el que nos lleva tras bambalinas de la política, el que nos muestra lo humano que pueden y necesitan ser las políticas públicas, el del hombre que trabaja en horario de oficinas, pero también en sus sueños, en toda la extensión de la palabra. Y como el vaivén de las olas, Mauricio logra, magistralmente, un ritmo equilibrado entre cada una de ellas, que se presentan y se van sin sentirse, por esto, la lectura es un placentero chapuzón, en aguas que se mueven, pero que siempre te mantienen flotando en el sentimiento de asombro. Te asombras por lo que, entre comillas, te cuenta Julio Frenk y también, porque cuando dejas las comillas atrás e inicias las reflexiones, lo haces sin darte cuenta.

Estoy seguro que a este libro se van a referir como el libro que Julio Frenk, más que el de Mauricio Ortiz y de sus reflexiones aquí presentadas, los lectores se irán apropiando de ellas. No cualquiera logra esto, Jorge Luis Borges

siempre dijo que él quería ser un autor anónimo, por que esperaba que sus textos lo superaran y vivieran por encima de él. Tal sucedió con Sherlock Holmes y Arthur Conan Doyle. En esta ocasión, Mauricio platica con un hombre de carne y hueso y construye con fidelidad un personaje sólido, que nos permite disfrutar a través de la lectura.

Por esto los invito a leer el libro, así sea que quieran dedicarse a la administración pública, como investigadores o simplemente para conocer la actualidad en las políticas nacionales e internacionales, el libro los va a llevar por un camino de sabiduría que sin duda disfrutarán.

Si me permiten, dos últimas reflexiones:

La primera. En el libro, las referencias y las citas de los amigos, los colaboradores, los equipos, los antecesores, los sucesores, pero sobre todo el gran cariño con el que habla de su mujer Felicia y el gran respeto y admiración que prodiga al Dr. Soberón, hablan de un hombre justo que no escatima en reconocer a cada quien lo que le corresponde.

Felicia, su esposa y compañera de mil batallas. Basta leer las cartas que le escribe Julio a Felicia en “Tómalo a Pecho” para entender lo que significan uno para el otro. Felicia se lleva el OSCAR a la mejor. El premio para el Mejor se lo lleva su mentor el Dr. Soberón, del que con tanto cariño y gratitud habló en su discurso de toma de posesión: “...Todos ustedes saben que él ha sido mi mentor. A él le debo las oportunidades más estimulantes que he tenido en mi vida profesional. Sin su confianza y orientación, no estaría yo aquí.”

La segunda y última. Hay muchas cosas que cuenta, hay miles más que sucedieron en su gestión, imposible referirse a todas, no por dolo en la omisión, sino por la enorme lista. Qué bueno que escribió, yo también lo hice y aquí hoy hay muchos que lo han hecho, pero seguramente hay otros que no. Es importante hacerlo, como dice Don Sergio García Ramírez “...el hombre público debe exponer su pensamiento clara y abiertamente. Busca el compromiso del público. Debe asumir, en cambio, su compromiso ante aquél. Y esto comienza por la confesión de las ideas y de los proyectos, que luego serán cotejados con la realidad de su función y de su vida...”

Estoy seguro que Julio lo volverá a hacer, nos contará lo que hoy hace y lo que seguirá haciendo, como decía mi amigo Pepe Ruiz Massuie “Cuando venga lo que vendrá”.

## Camino y destino

Pedro Aspe Armella

Para mí es un honor estar en esta reunión de amigos y tener la gran oportunidad de presentar el libro **“CAMINO Y DESTINO, Una visión personal de las políticas públicas de salud”**.

En lo personal, agradezco a Julio y a Mauricio la invitación para presentar su libro y como mexicano vuelvo a agradecer, por la publicación de este interesante y oportuno testimonio.

**CAMINO Y DESTINO** es interesante en varios sentidos.

Para empezar, es novedoso en el método de escritura. El método “de interlocución”, hace que no sea comparable con otras memorias escritas por antiguos servidores públicos. La narración de la memoria a dos voces hace un texto interesante y ameno y tiene por lo tanto, un gran valor.

Tenemos que agradecer a los autores que hayan tenido la paciencia, consistencia y dedicación para que en medio de la vorágine que implica ser Secretario de Estado hayan encontrado los tiempos y los espacios para reflexionar y trabajar. También hay que reconocer que Frenk dejó “reposar” al texto, lo cual, como en los buenos vinos hace que se aprecie mejor.

Este libro tiene un gran valor para la historia de la modernización en México, ya que describe y analiza una importante reforma estructural: la cobertura universal de salud.

El camino de Frenk al frente de la Secretaría de Salud inicia con la condición necesaria para cualquier reforma estructural: un diagnóstico adecuado, y a veces descartado. A pesar de los avances iniciados en 1943 con la fundación del IMSS, en 2000 existían tres grandes retos: el reto de la equidad, el reto de la calidad y el reto de la protección financiera.

La mayor parte de **CAMINO Y DESTINO** narra y explica las acciones tomadas durante la administración de Frenk para llevar a cabo un profundo cambio estructural en materia de salud y avanzar en el ataque de los tres grandes retos.

Frenk se propuso atacarlos con tres grandes estrategias:

- 1) crear las condiciones para que toda la población pueda acceder a la salud independientemente de su capacidad de pago o de la facilidad de acceso al lugar donde habita;
- 2) estimular la participación de los ciudadanos en todos los niveles del sistema y;
- 3) desarrollar un sistema que responda con calidad y respeto a las necesidades y expectativas del ciudadano, que amplíe sus posibilidades de elección, que ponga a su disposición instancias sensibles y eficientes para presentar sus quejas y sugerencias y que ofrezca a los prestadores de servicios remuneraciones justas y oportunidades de desarrollo profesional.

Estos tres grandes retos se atacarían consolidando dos pilares: calidad y cobertura universal.

El libro explica con detalle cómo se fue logrando cada uno de los dos pilares del cambio estructural, pero sobre todo, cómo se fueron negociando para librar los obstáculos que se iban presentando. Es en resumidas cuentas un manual útil de cómo obtener consensos.

Los dos pilares del cambio estructural, calidad y cobertura universal, eran vistos desde un inicio por Frenk y su equipo como caminos paralelos, que podían tener tiempos distintos pero que también eran convergentes y que al ir avanzando en su construcción, se reforzaban mutuamente.

Eran como señala Frenk en su libro “las dos caras de la misma moneda”<sup>1</sup> que tenían que ser construidas en sintonía para poder romper de manera eficiente el viejo círculo vicioso, en donde una baja asignación presupuestal hacía que hubiera una mala calidad, y que la mala calidad hacía que la gente no quisiera usar los servicios, y que al no haber utilización no había ningún estímulo

<sup>1</sup>Camino y Destino. Mauricio Ortiz en colaboración con Julio Frenk. Cuadernos de Quirón. Ortega y Ortiz Editores. México, DF. 2009 Pág. 89.

para asignar recursos, lo que agravaba el problema original de la calidad.

La reforma de la calidad, aunque muy relevante, era la parte sencilla de los pilares del cambio estructural, ya que no requería cambios legales y por lo tanto no había que ir al Congreso.

La visión de Frenk le permitió presentarla en los primeros 100 días de gobierno y aunque tuvo que empezar desde el diseño de nuevos indicadores, el avance en los seis años fue notable.

En el pilar de la calidad quisiera destacar tres avances muy importantes.

El primero, el abatimiento de los tiempos de espera para ser atendido.

El segundo, la mejoría en el abasto de medicinas y el surtimiento de las recetas.

El tercero, la expansión de la infraestructura, llegando a inaugurar 1,900 unidades de salud, desde pequeños centros de salud, pasando por hospitales generales, y un nuevo instituto, el de medicina genómica.

La creación del Seguro Popular, es sin duda una de las transformaciones más profundas en la historia reciente de la política social en México.

La tesis de Frenk al diseñar el seguro popular era la de romper el carácter segmentado del sistema de salud diseñado por el Presidente Ávila Camacho en 1943 con la creación del Instituto Mexicano del Seguro Social y ratificado por el Presidente López Mateos en 1959 con la creación del ISSSTE.

Este esquema divide a la población en dos: los que tienen un empleo formal, ya sea público o privado, tienen derecho a un esquema de seguridad social y los que no tienen un empleo formal son atendidos en un esquema asistencial. Es decir, el ejercicio del derecho a la salud estaba mediado por la condición ocupacional de la persona.

Con el paso de los años, la cobertura del “sistema formal” nunca rebasó a la mitad de la población por lo que era urgente resolver la atención a esa otra mitad de mexicanos.

Tuve la oportunidad de trabajar con Julio en los primeros diseños de este esquema, en donde se revisaron los datos de la ENIGH del INEGI para saber cuánto del gasto total en salud era público y cuánto era privado ... y sorpresa, la mayor parte del gasto era privado.

El primer resultado del trabajo de Frenk me sorprendió: en México se invertían tres veces más recursos públicos

en un derechohabiente de la seguridad social que en un no derechohabiente... es decir, se gastaba más en la salud de los trabajadores formales que en la de los informales.

Esto se traducía en que una proporción muy elevada de las familias mexicanas no eran sujetos de un derecho, sino beneficiarios de una acción asistencial y por lo tanto, estaban expuestas a gastos catastróficos.

Con estos argumentos Frenk empezó su tarea de hacer un profundo cambio estructural en el sector salud y visto desde afuera, y con una experiencia similar de haber realizado algunos cambios estructurales, su narración es fascinante.

A pesar de sonar redundante Frenk empezó por el principio. Primero tuvo que hacer un diagnóstico descarnado. Sin él, como dijera Felipe González ni hay arranque. Después, tuvo que convencer al Gabinete, luego al IMSS y al ISSSTE. Señala que “una lección muy importante que aprendimos en este proceso es que hay que plantear las reformas en el lenguaje que mejor entiende el interlocutor”<sup>2</sup> ...sobre todo los hacendarios.

Una vez que se obtuvo el consenso dentro del gobierno y el siempre importante apoyo presupuestal, se inició el diálogo con los legisladores y los partidos políticos.

El equipo de la Secretaría de Salud revisó las plataformas de los partidos para que hubiera coincidencia entre la reforma y las plataformas de los partidos y estudiaron cuál de las dos cámaras debería ser la cámara de origen.

Así, el diálogo comenzó diez meses antes de presentar las iniciativas al Congreso, lo que le permitió reunirse con diputados y senadores, sus coordinadores parlamentarios, los líderes de las bancadas estatales y las dirigencias de los partidos. Menciona que “no hay sustituto de explicar las cosas en forma personal y de manera directa.”<sup>3</sup>

Al ser el sistema de salud un sistema descentralizado, y la reforma contenía un fuerte sentido federal, era congruente que el Senado fuera la cámara de origen, ya que es en donde los estados están representados como socios de la federación. También decidieron presentar la iniciativa como un proyecto compartido, en donde todos los participantes tuvieran su crédito.

Para probar la viabilidad de la reforma, hicieron un programa piloto del Seguro Popular en cinco estados, de tal manera que durante la discusión de la reforma se pudieran mostrar ya los primeros resultados.

<sup>2</sup> Ibid. Pág 98.

<sup>3</sup> Ibid. Pág 100.

Finalmente armaron un “comando” con las mejores gentes de la Secretaría que sería el responsable del tránsito de la reforma por el Legislativo.

Con todo este trabajo previo, en noviembre de 2002 presentaron al Senado las iniciativas de reformas.

El resultado muestra que cuando hay un trabajo técnico serio y se toman las disposiciones y el tiempo necesario para la construcción de consensos, se pueden hacer las reformas estructurales que el país necesita.

La reforma pasó con el voto favorable de 92% de los senadores y el 73% de los diputados.

Quisiera detenerme un minuto y hacer una pregunta: ¿Cuál fue el éxito de Frenk para lograr construir los consensos que hoy parecen ausentes?

Visto a la distancia la respuesta parece muy fácil: tener la humildad personal de atender a todos los que se necesita para construir el consenso. Implica, como señala el texto “repetir literalmente durante dos años y medio el mismo mensaje” ya que “nada sustituye la explicación personal que hace el secretario”.

Con esta reforma Frenk logró sacar el tema de la salud del fuero de los especialistas para colocarlo en el centro de la agenda nacional.

Pero no todo el trabajo de Frenk se concentró en sacar la reforma estructural.

Había también grandes retos y rezagos que había que atender y me referiré solamente a dos casos.

Por un lado, no puedo dejar de mencionar que Frenk innovó en términos de redefinir con una visión moderna y liberal, la intervención del Estado para proteger a los individuos contra los riesgos sanitarios.

Siguiendo el modelo de otras secretarías, Frenk sacó de la Secretaría de Salud las funciones del Estado para limitar la libertad de los individuos o empresas cuando causan algún perjuicio a la salud, vista esta como un bien público y las trasladó a una Comisión Federal, la de Protección contra Riesgos Sanitarios.

Por el otro lado, Julio tenía muy claro que la frontera del conocimiento en medicina está en la decodificación del genoma humano, por lo que si México quería seguir estando entre el puñado de naciones que hacen investigación médica de avanzada había que crear el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Atendiendo a todos los que se necesitaba, y platicando con todos los que tenía que platicar, Frenk volvió a construir el consenso y logró, en julio de 2004, que se creara el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Frenk debe de sentirse muy orgulloso de haber llevado a cabo un cambio estructural tan profundo en nuestro sistema de salud.

En 2009, el abordaje de los rezagos de nuestro sistema de salud hecho por Frenk en las dimensiones horizontal, vertical y diagonal dio resultado.

Estoy seguro que una parte del éxito en contener el brote inicial de la pandemia de influenza que empezó en México en abril del año pasado se debió a la intensa preparación que el país había hecho en los años previos y que está reseñado en **Camino y Destino**.

Muchas Gracias Julio  
México, DF.  
15 de Febrero de 2010

# Normas para autores

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

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

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

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