

## Un dilema científico, bioético y económico

Manuel Ramiro H

La reciente publicación de J Craig Venter, aparecida en Science,<sup>1</sup> en la que refiere haber conseguido la creación de una célula bacteriana controlada por un genoma de síntesis química, ha desatado una gran polémica no sólo entre los científicos sino en la que también participan políticos, sociólogos y estudiosos de la bioética.<sup>2</sup>

Según informa Venter diseñó, sintetizó y montó un genoma de una variedad de *Mycoplasma mycoides* a partir de la información digitalizada secuencial del genoma y lo trasplantó en un *Mycoplasma capricolum* célula receptora, para crear nuevas células *Mycoplasma mycoides* que son controlados sólo por el cromosoma sintético y las nuevas células son capaces de auto-replicación continua.<sup>1</sup>

Venter es un científico extraordinariamente productivo que trabaja en centros propios,<sup>3,4</sup> pero que informa periódica y frecuentemente sus logros. Fue uno de los científicos que participaron en el estudio del genoma humano, aunque él lo hizo desde su laboratorio-empresa particular,<sup>4</sup> que tiene como antecedente a otra empresa,<sup>5</sup> que fue una fuerza impulsora en la carrera por la secuencia del genoma humano.

La primera polémica está dada por sí la nueva célula es en realidad una célula nueva toda vez que aunque el material cromosómico es totalmente original y sintético utiliza parte de una célula viva para crearse, ya hay varias situaciones en las que una célula es modificada para tener funciones diferentes, como el caso de las células recombinantes productoras de insulina entre otras, los que polemizan diciendo que es una célula sintética se basan en que el material genético es completamente creado artificialmente. Desde aquí surgen todas las demás discusiones. Venter decíamos ha trabajado desde hace muchos años y en variados espectros de la genética.<sup>6,7</sup> Con los hallazgos

de algunos de ellos ha intentado patentar genes, como los ligados a cáncer de mama, lo que se le ha denegado.<sup>8</sup> Aduciendo que nada debe impedir que los beneficios lleguen a todo el mundo y ante la duda de que sea ético patentar un gen que ya existía.

Venter es también un pionero de la medicina personalizada a través de la genética.<sup>9,10</sup> Aduce que las diferentes respuestas a ciertas enfermedades y ciertos fármacos están dados no sólo por variantes raciales o geográficas si no genéticas, tiene a este respecto una gran línea de trabajo, que sus detractores la critican desde varios puntos de vista incluido el ético por sus contactos con la industria farmacéutica.

Independientemente de la primera polémica acerca de si es realmente una nueva célula y ésta es sintética, se han desatado ya otras, la Sociedad Internacional de Bioética, El Consejo Europeo de Bioética y Salud han expresado la necesidad de una regulación universal ante ésta nueva área biotecnológica. Para poder juzgar y distribuir tanto los beneficios como los riesgos de los descubrimientos.<sup>2</sup> El ruido ha sido tan importante y las esperanzas y los temores de tal magnitud que se dice que incluso el Presidente Obama ha encargado a la comisión para asuntos de bioética analizar las implicaciones de esta tecnología, tanto en los riesgos como en los beneficios para la medicina, el medio ambiente y la seguridad.<sup>8</sup> A este respecto existe un gran temor sobre su uso con fines bioterroristas. La Iglesia ha expresado ya algunos de sus temores oponiéndose a su desarrollo, pero aún no de manera ordenada y abierta.

La polémica financiera o económica es una de las aristas más interesantes. Los objetivos de Venter son fundamentalmente energéticos, para crear o diseñar bacterias capaces de producir combustibles de la energía solar y el CO<sub>2</sub> atmosférico. Se sabe que ha firmado un contrato para diseñar una alga (unicelular) que produzca combustibles; se sabe que el contrato inicial es de 600 millones de dólares.

No sabemos si el investigador y empresario americano conseguirá algunos de sus objetivos y si las reglas y sobre todo las nuevas reglas, que se crearan al respecto, le permitirán usufructuar libremente sus descubrimientos, pero parece que la carrera no sólo se ha iniciado sino que está muy avanzada. Habrá que observar como se desarrollan los avances y quizá imaginar desenlaces, que por disparatados que nos parezcan podrían ser posibles.

---

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang RY, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science* 2010 May 20. [Epub ahead of print]
2. de Benito E. El peligro está en el siguiente paso. *El País*. 2010; 22 de mayo: 30.
3. J. Craig Venter Institute, 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA.
4. Synthetic Genomics.
5. Celera Genomics
6. Zhao Q, Caballero OL, Levy S, Stevenson BJ, Iseli C, de Souza SJ, Galante PA, Busam D, Leversha MA, Chadalavada K, Rogers YH, Venter JC, Simpson AJ, Strausberg RL. Transcriptome-guided characterization of genomic rearrangements in a breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(6):1886-91.
7. Carucci DJ, Gardner MJ, Tettelin H, Cummings LM, Smith HO, MD Adams, Hoffman SL, JC Venter JC. The malaria genome sequencing project. *Expert Rev Mol Med* 1998:1-9.
8. Sampedro J. Hora de regular la vida sintética. *El País*. 2010; 22 de mayo: 30-31
9. Ng PC, Zhao Q, Levy S, Strausberg RL, Venter JC. Individual genomes instead of race for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(3):306-9.
10. Pang AW, Macdonald JR, Pinto D, Wei J, Rafiq MA, Conrad D, Park H, Hurler M, Lee C, Venter JC, Kirkness E, Levy S, Feuk L, Scherer SW. Genome Biol Towards a comprehensive structural variation map of an individual human genome. *Genome Biol* 2010;11(5):R52.



## Costo-efectividad de maraviroc más tratamiento de base optimizado en pacientes con VIH/SIDA

Iris Contreras Hernández,\* Joaquín F Mould,\*\* Kely Rely,\*\*\* Juan Garduño Espinosa\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** maraviroc es un inhibidor alostérico que impide al VIH unirse a la membrana de las células blanco del huésped.

**Objetivo:** estimar el costo-efectividad incremental de maraviroc más tratamiento basal optimizado en pacientes con VIH/SIDA.

**Material y método:** estudio del tipo costo-efectividad y costo-utilidad con la construcción de un modelo de Markov realizado para estimar el tiempo libre de falla virológica, tiempo libre de progresión de la enfermedad, años de vida ajustados por calidad de vida y los costos asociados, al agregar maraviroc al tratamiento basal optimizado *versus* tratamiento basal optimizado para pacientes con VIH/SIDA multirresistentes a los antirretrovirales con CCR5 positivo. Los estados de salud del modelo fueron: no falla virológica, falla virológica, progresión de la enfermedad y muerte, en ciclos de seis meses, durante un horizonte temporal de cinco años. Las probabilidades de transición se obtuvieron de los estudios MOTIVATE y del ART Cohort Collaboration. Los costos se calcularon de una muestra de pacientes con VIH/SIDA del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (n=637) y se expresaron en dólares estadounidenses (13.15 pesos/dólar). La tasa de descuento fue de 5% y se realizó análisis de sensibilidad probabilístico.

**Resultados:** agregar maraviroc al tratamiento basal optimizado prolonga el tiempo libre de falla virológica (24.5 vs 7.5 meses), tiempo libre de progresión de la enfermedad (56.1 vs 34.5 meses) y años de vida ajustados por calidad de vida (4.29 vs 2.96). El costo por cada mes adicional de tiempo libre de falla virológica que se obtiene con maraviroc fue de 1,477.57 dólares por paciente, por cada mes de tiempo libre de progresión de la enfermedad fue de 1,163.59 dólares y por cada año de vida ajustado por calidad de vida fue de 18,897.44 dólares.

**Conclusiones:** agregar maraviroc al tratamiento basal optimizado para pacientes con VIH/SIDA multirresistentes a los antirretrovirales con CCR5 positivo, ofrece mejores resultados clínicos, el costo adicional no supera las recomendaciones internacionales, por lo que es una alternativa costo-efectiva.

**Palabras clave:** VIH/SIDA, costo-efectividad, maraviroc, tratamiento basal optimizado, farmacoeconomía.

### ABSTRACT

**Objective:** To estimate the cost-effectiveness of maraviroc plus optimized baseline treatment (OBT) in comparison to optimized baseline treatment alone in patients with HIV/AIDS.

**Material and methods:** A Markov model was used to estimate the free months to virologic failure, disease-progression free months, Quality adjusted life-years gained (QALYs) and costs. Model simulates the addition of maraviroc to optimized baseline treatment in comparison to optimized baseline treatment alone for antiretroviral multi-resistant patients with HIV/AIDS with positive CCR5. The model includes six-month cycles among several health-states: Non virologic failure, virologic failure, disease progression and death for a 5 years time horizon. Transition probabilities were obtained from MOTIVATE and ART Cohort Collaboration studies. Costs were calculated from a patient sample with HIV/AIDS at the Social Security Mexican Institute (IMSS) (n=637), and were adjusted to 2009 Mexican pesos and further express into US dollars (13.15 MX\$/US\$). A 5% discount rate was employed and probabilistic sensitivity analysis was performed.

**Results:** Adding maraviroc to optimized baseline treatment showed to increase the number of free months to virologic failure (24.5 vs. 7.5 months); disease-progression free months (56.1 vs. 34.5 months) and QALYs (4.29 vs. 2.96). Mean expected costs per patient resulted higher for the maraviroc +optimized baseline treatment arm (US\$52,683.76 vs. US\$27,550.14). The cost of adding maraviroc to obtain an additional month of free months to virologic failure resulted in US\$ 1,477.57, with disease-progression free months in US\$1,163.59 and for each QALY in US\$18,897.44.

**Conclusions:** Adding maraviroc to optimized baseline treatment for antiretroviral multi-resistant patients with HIV/AIDS with positive CCR5, showed better clinical results with a higher cost. In concordance with international thresholds maraviroc plus optimized baseline treatment would be consider a cost-effective alternative.

**Key words:** HIV/AIDS, cost-effectiveness, maraviroc, optimized baseline treatment, pharmacoeconomics.

**E**l virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) continúan siendo un problema de salud pública. En 2007, ONUSIDA reportó que 33 millones de personas vivían con VIH en el mundo.<sup>1</sup> En México, en el año 2007, se estimó que aproximadamente 200,000 personas se encuentran infectadas por el virus, con una prevalencia en adultos de 0.3%.<sup>2</sup>

El tratamiento antirretroviral es uno de los avances más importantes en la lucha contra el VIH, al disminuir la mortalidad y el riesgo de padecer las enfermedades definitorias de SIDA.<sup>3-5</sup> Sin embargo, la falla del tratamiento ocurre con frecuencia y por eso es necesario encontrar el mejor tratamiento con base en la historia de uso de antirretrovirales, denominado tratamiento de base optimizado.<sup>6</sup>

Recientemente se observó que la vía de entrada del virus a la célula huésped puede ser un blanco terapéutico. Las cepas de VIH que causan la mayor parte de las infecciones adquiridas por vía sexual (>90%) utilizan el co-receptor CCR5 de las quimiocinas beta y se reclasifican como VIH-R5.<sup>7</sup>

Maraviroc actúa como inhibidor alostérico, que se une a CCR5, por lo que impide al VIH unirse a la membrana de las células blanco del huésped.<sup>8</sup> La eficacia clínica de maraviroc se demostró en los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2<sup>9</sup> y en noviembre de 2008 la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos dio la aprobación para el uso de maraviroc en el tratamiento de pacientes infectados con el VIH, con tropismo positivo para CCR5 y

en quienes se hubieran demostrado múltiples resistencias a los antirretrovirales.<sup>10</sup>

En México, desde el año 2003, las personas infectadas con el VIH tienen acceso gratuito a los antirretrovirales y el costo de los medicamentos es absorbido por el Estado y las instituciones de salud pública.<sup>11</sup> Se ha estimado que la proporción del gasto en salud destinado a la atención del VIH/SIDA se ha incrementado en 36% durante el periodo de 1997 a 2002.<sup>12</sup> Como en el mundo, en nuestro país la mortalidad por VIH/SIDA ha disminuido en la medida en que se ha tenido acceso al tratamiento antirretroviral.<sup>13-14</sup> De manera concomitante existe la necesidad de nuevos tratamientos, para mantener con vida y buena calidad de vida a los pacientes infectados con el VIH.

El objetivo del presente estudio fue identificar la razón costo-efectividad y costo-utilidad incremental de tratamiento de base optimizado más maraviroc, frente a tratamiento de base optimizado en el ámbito de la atención pública de los pacientes con VIH/SIDA en México.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de tipo costo-efectividad y costo-utilidad con la construcción de un modelo de Markov realizado para estimar los costos y los resultados en salud al agregar maraviroc al tratamiento de base optimizado en pacientes infectados por el VIH en comparación con tratamiento de base optimizado que representa los cuidados estándar en el momento actual.

El tratamiento de base optimizado se definió como la integración de un esquema de tratamiento con tres antirretrovirales de las cuatro clases aprobadas para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH (inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, inhibidores de proteasa e inhibidores de la fusión),<sup>9,15</sup> cuya selección se basa en los antecedentes de uso de antirretrovirales, pruebas de resistencia y consideraciones de seguridad.<sup>6,9</sup>

La perspectiva del análisis fue la del proveedor de servicios públicos de salud; para el caso particular, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), por lo que sólo se consideraron los costos médicos directos y cubrió una ventana de observación de cinco años, por lo que se aplicó una tasa de descuento del 5% para costos y efectividades, como lo mencionan las Guías Nacionales para Estudios Fármaco-Económicos.<sup>16</sup>

\* Unidad de Investigación en Economía de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

\*\* Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, México.

\*\*\* CEA HealthTech.

\*\*\*\* Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México

Correspondencia: Dr. Joaquín Federico Mould-Quevedo. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Calle de la Puente 222, colonia Ejidos de Huipulco, México 14380, DF. Correo electrónico: jfmq@alu.ua.es

Recibido: 3 de diciembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Contreras-Hernández I, Mould JF, Rely K, Garduño-Espinosa J. Costo-efectividad de maraviroc más tratamiento de base optimizado en pacientes con VIH/SIDA. *Med Int Mex* 2010;26(3):199-206.

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

### Medidas de efectividad definidas para el análisis económico

Se definieron tres medidas de efectividad: tiempo libre de falla virológica, que corresponde al número de meses en que el paciente se encuentra con concentraciones de ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/mL. Se eligió este punto de corte, ya que en el ámbito de efectividad clínica, se ha documentado que los pacientes que han cursado con varios esquemas de tratamiento, es poco probable que alcancen los niveles definitorios de falla virológica de 50 copias/mL.<sup>17-18</sup> El tiempo libre de progresión de la enfermedad se define como el número de meses que el paciente se encuentra sin que aparezcan o exista recurrencia de eventos clínicos relacionados con el VIH.<sup>10</sup> Finalmente, al ser el VIH/SIDA un padecimiento crónico, con repercusión en la calidad de vida, se estimaron los años de vida ajustados por calidad de vida, los cuales se calculan de los años de vida esperados dentro del horizonte temporal del estudio, asociadas con las alternativas en estudio ajustadas por un ponderador de calidad de vida para cada estado de salud.<sup>19</sup>

### Descripción del modelo de Markov

Se construyó un modelo de Markov, el cual representa de manera esquemática la historia natural de la enfermedad, definida con estados de salud independientes, mutuamente excluyentes y limitados a un periodo. En el caso del VIH/SIDA, por un tiempo, el paciente es portador del VIH sin manifestaciones clínicas de la enfermedad; en esta etapa, la meta de los tratamientos es aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes al prolongar este periodo.<sup>19</sup> En general, la falla virológica ocurre primero, seguida de la falla inmunológica y finalmente la progresión clínica. Estos eventos pueden estar separados por meses o años.<sup>10</sup> Asumimos este comportamiento en el modelo por su generalidad, como lo han hecho otros investigadores para la evaluación económica de nuevos fármacos para el tratamiento del VIH/SIDA.<sup>20,21</sup>

En el modelo se identifican cuatro estados de salud (Figura 1): “falla virológica”. “no falla virológica” definida como la no detección de carga viral a un nivel de 400 copias/mL de ARN-VIH, “progresión de la enfermedad” y la “muerte”, que corresponde al estado absorbente. La duración de los ciclos fue de seis meses, que es el periodo que reportan los ensayos clínicos de maraviroc con modificación de los parámetros medidos en los pacientes.

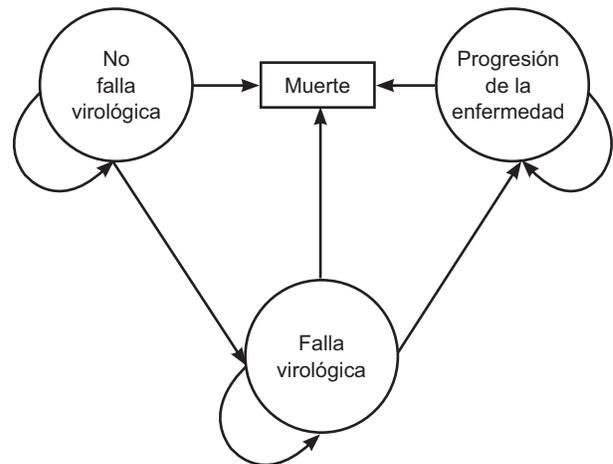


Figura 1. Modelo de Markov.

Para el modelo se utilizaron los siguientes supuestos: los pacientes llegan a la falla virológica como se refiere en los ensayos clínicos de maraviroc<sup>9</sup> y asumen en 100% el apego al tratamiento; la efectividad reportada en el primer año de seguimiento para maraviroc y el grupo control continúa constante en los siguientes cuatro años.

### Datos ingresados al modelo

#### Efectividades

**Falla virológica.** Las probabilidades de no falla virológica y falla virológica en el modelo durante los primeros dos ciclos (24 y 48 semanas) se obtienen de los resultados que arrojaron los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2.<sup>9</sup> Esos estudios incluyeron pacientes de Europa, Australia y Estados Unidos, cuyo objetivo fue identificar la eficacia y seguridad de maraviroc a dosis de 150 mg cada 12 h vs tratamiento de base optimizado más placebo. La tasa de no falla virológica a las 24 semanas (primer ciclo) con el esquema de tratamiento que incluyó maraviroc fue de 60% y en tratamiento de base optimizado sólo de 27%; para la semana 48 (segundo ciclo) la tasa de no falla virológica fue de 56% y 22%, respectivamente.

#### Progresión de la enfermedad

A partir de los datos reportados del estudio MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2,<sup>9</sup> al final del seguimiento en relación con la cuenta de CD4 y la carga viral, los cuales se asumieron como predictores de progresión, de esta forma, las probabilidades de la enfermedad y de muerte se obtuvieron del modelo predictivo del estudio ART Cohort Collaboration,

que corresponde a un estudio colaborativo de 13 cohortes de pacientes con VIH/SIDA que ya han experimentado tratamiento con antirretrovirales.<sup>23</sup>

### Años de vida ajustados por calidad de vida

El modelo calcula los años de vida ganados en el horizonte temporal propuesto. Esos años de vida se ajustaron con ponderadores de calidad de vida, definiendo 0 como el peor estado de salud (muerte) y 1 como la mejor condición de calidad de vida, para cada uno de los estados de salud definidos en el modelo. Los ponderadores de calidad de vida se muestran en el Cuadro 1 y se obtuvieron mediante revisión sistemática de la bibliografía.<sup>24-26</sup>

**Cuadro 1.** Ponderaciones de calidad de vida aplicadas al modelo de Markov

Estados de salud	Ponderación de calidad de vida Promedio (mínimo-máximo)	Referencias
No fracaso virológico	0.9 (0.75 - 0.98)	
Fracaso virológico	0.65 (0.62 - 0.77)	26, 27, 28, 29, 30
Progresión de la enfermedad	0.25 (0.10 - 0.64)	31, 32, 33, 34
Muerte	0	

### Costos

Para estimar los costos de atención asociados con cada uno de los estados de salud definidos para el modelo, se utilizó la información de 637 pacientes descritos previamente en un estudio realizado en la Unidad de Investigación en Economía de la Salud (UIES).<sup>27</sup> Las características demográficas y clínicas de estos pacientes se muestran en el Cuadro 2.

**Cuadro 2.** Características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados (n=637)

Características	N (% , DE)
Edad	40 ± 9 años
Hombres	555 (87%)
Mujeres	82 (13%)
Tiempo de infección con VIH	8.8 ± 2.3 años
Etapa clínica A/B (CDC)*	344 (54%)
Etapa clínica C (CDC)*	293 (46%)
No falla virológica	174 (27.3%)
Falla virológica	463 (72.7%)

\* Clasificación clínica CDC de Atlanta 1993

De estos pacientes se obtuvo información de la utilización de recursos, en términos de consulta ambulatoria, exámenes de laboratorio, de gabinete, medicamentos, días de estancia hospitalaria, cirugías y procedimientos especiales. Los costos unitarios de cada uno de los recursos identificados fueron obtenidos de las publicaciones oficiales del IMSS.<sup>28,29</sup>

Los costos de atención obtenidos de los pacientes que se incluyeron se calcularon en pesos mexicanos de 2009 y expresados en dólares norteamericanos a una tasa de cambio de 13.15 pesos mexicanos por dólar (17 de abril de 2009).<sup>30</sup> El Cuadro 3 muestra los costos calculados para cada uno de los estados de salud definidos en el modelo.

### Análisis del económico

El modelo se corrió con el software Tree age Pro 2007®, con el que se obtuvieron los costos esperados al final de los cinco años del horizonte temporal para las dos alternativas (tratamiento de base optimizado más maraviroc vs tratamiento de base optimizado) y los resultados en salud esperados (tiempo libre de falla virológica, tiempo libre de progresión de la enfermedad, años de vida ajustados por calidad de vida). Se obtuvieron, asimismo, las razones de costo-efectividad promedio y las razones de costo-efectividad incremental de tratamiento de base optimizado más maraviroc, frente a tratamiento de base optimizado. Para identificar la robustez de los datos puntuales obtenidos por el modelo, se corrió un análisis de sensibilidad de tipo probabilístico con la realización de simulación de Monte Carlo de segundo orden y se construyeron curvas de aceptabilidad para los casos de tiempo libre de falla virológica y años de vida ajustados por calidad de vida.

## RESULTADOS

### Efectividad clínica

Los resultados se observan en el Cuadro 4. El tiempo libre de falla virológica que se obtendría en pacientes tratados sólo con tratamiento de base optimizado es de 7.5 meses, al agregar maraviroc se alcanzan 24.5 meses sin falla virológica; es decir, se ganarían aproximadamente 17 meses con carga viral indetectable. El tiempo libre de progresión de la enfermedad que se alcanzaría con tratamiento de base optimizado sería de 34.5 meses, en comparación con tratamiento de base optimizado más maraviroc en donde los pacientes se mantendrían, en promedio, 56.1 meses sin

**Cuadro 3.** Costos utilizados para cada estado de salud del modelo de Markov

Estados de salud	TBO* (US\$)	Rango intercuartilar (US\$)	TBO más maraviroc** (US\$)	Rango intercuartilar
Sin falla virológica	2,561.17	1,195.82 - 3,155.01	5,646.24	5,036.90 - 6,240.10
Falla virológica	2,706.91	1,981.58 - 3,300.74		
Progresión de la enfermedad -	3,028.73	2,085.24 - 3,854.87		

Costos semestrales por paciente expresados en dólares al tipo de cambio del 17 de abril de 2009.

\* TBO tratamiento de base optimizado.

\*\* Sólo se asume el costo del tratamiento de maraviroc mientras los pacientes permanecen sin falla virológica, e los otros estados de salud se suspende el tratamiento y se continúa sólo con TBO.

- La progresión implica el tratamiento de las enfermedades oportunistas.

**Cuadro 4.** Análisis de costo-efectividad y costo-utilidad

	TBO**	Maraviroc más TBO
Costos* esperados/paciente	\$27,550.14	\$52,683.76
Costos incrementales		\$25,133.59
TLFV† (meses)	7.5	24.5
Meses adicionales de TLFV		17.01
Costo-efectividad incremental		\$1,477.57
TLFV†† (meses)	34.5	56.1
Meses adicionales de TLFV		21.6
Costo-efectividad incremental		\$1,163.59
AVAC-	2.96	4.29
AVACs adicionales		1.33
Costo-efectividad incremental		\$18,897.44

\* Costos expresados en dólares al tipo de cambio del 17 de abril de 2009.

\*\* TBO tratamiento de base optimizado.

† TLFV: Tiempo libre de falla virológica. †† TLPE: Tiempo libre de progresión de la enfermedad. - AVAC: Años de vida ajustados por calidad de vida.

progresión de la enfermedad. Finalmente, los años de vida ajustados por calidad de vida obtenidos por tratamiento de base optimizado son 2.96 y por tratamiento de base optimizado más maraviroc 4.29, esta última alternativa ofrece 1.33 años de vida ajustados por calidad de vida adicionales.

### Costos y costo-efectividad

El costo promedio por paciente por la atención médica de cinco años para los tratados sólo con tratamiento de base optimizado es de 27,550.14 dólares y para los pacientes tratados con tratamiento de base optimizado más maraviroc es de 52,683.76 dólares. El costo adicional por paciente por agregar maraviroc al tratamiento de base optimizado

es de 25,133.59 dólares. Así, el costo por cada mes adicional sin falla virológica que ofrece maraviroc frente al tratamiento de base optimizado es de 1,477.57 dólares, por cada mes adicional libre de progresión de la enfermedad es de 1,163.59 dólares y por cada año de vida ajustado por calidad de vida adicional es de 18,897.44 dólares.

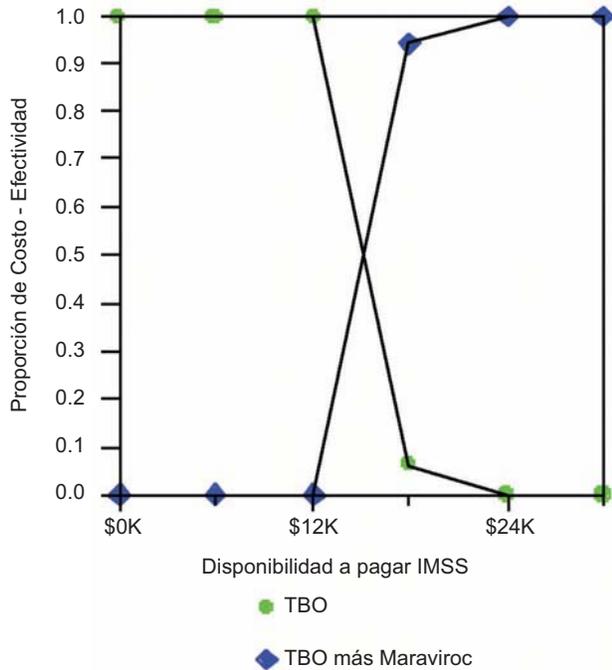
### Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad corroboró los datos obtenidos por el modelo con los datos puntuales. Los resultados de la simulación de Monte Carlo: maraviroc más tratamiento de base optimizado sigue siendo más costoso (27,528.46 dólares ± 692.24 dólares vs 52,683.73 dólares ± 843.04 dólares), debido a que arroja mayor número de meses sin fracaso virológico (24.49, IC 95% 21.8 - 26.8) y más de un año de vida ajustado por calidad de vida adicional (4.2 años de vida ajustados por calidad de vida, con IC de 95% 4.1 - 4.4 años de vida ajustados por calidad de vida vs 2.9 años de vida ajustados por calidad de vida con índice de confianza de 95% 2.8 - 3.0 años de vida ajustados por calidad de vida).

Así, maraviroc más tratamiento de base optimizado es la opción más costo-efectiva (2,173.23 dólares, IC 95% 1,973.54 - 2,428.59 dólares vs 3,713.69 dólares IC 95% 3,120.38 - 4,476.35 dólares) al ofrecer mayor número de meses libres de fracaso virológico por un menor costo. De igual forma, se obtienen significativamente más años de vida ajustados por calidad de vida, lo cual genera que en el mediano plazo el costo por este tratamiento sea mayor.

Las curvas de aceptabilidad se muestran en las Figuras 2 y 3; en ellas puede observarse que agregar maraviroc al tratamiento de base optimizado es costo-efectivo a partir de una disposición a pagar de 912.54 dólares por mes libre

de falla virológica (Figura 2). Si es de interés la calidad de vida de los pacientes, maraviroc más tratamiento de base optimizado será una alternativa costo-útil a partir de una disposición a pagar por la institución de 7,224 dólares por año de vida ajustado por calidad de vida ganado (Figura 3).

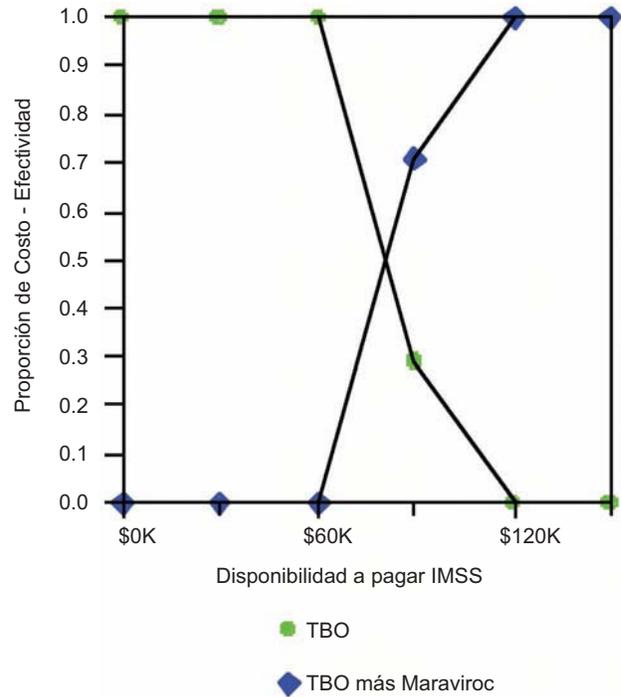


**Figura 2.** Curva de costo efectividad para meses libres de falla virológica

## DISCUSIÓN

El VIH/SIDA se ha convertido en un padecimiento crónico, cuyo tratamiento es complejo por la necesidad de la combinación de varios medicamentos que, con frecuencia, son pobremente tolerados por los pacientes. La generación de resistencia a los medicamentos disponibles ha obligado a cambios frecuentes de los esquemas de tratamiento antirretroviral y la necesidad, con el tiempo, de contar con nuevos medicamentos para pacientes que ya han sido tratados con la mayor parte de las clases de medicamentos para el VIH.

La generación de nuevas tecnologías ofrece otras opciones de tratamiento, pero el costo en la mayoría de los casos siempre es mayor. En nuestro trabajo, el modelo mostró



**Figura 2.** Curva de costo efectividad para meses libres de falla virológica

que maraviroc más tratamiento de base optimizado ofrece 17 meses más con calidad de vida por debajo de 400 copias/mL y 21 sin progresión de la enfermedad, al comparar con tratamiento de base optimizado. Este tiempo puede ser valioso, pues se va ganando tiempo de vida, donde los pacientes pueden ser productivos y, en el mejor de los casos, la oportunidad de someterse a nuevos tratamientos cuando aparezcan nuevas fallas al tratamiento. La decisión no es fácil, especialmente porque nuestra sociedad no ha hecho una declaración explícita de cuál sería el límite superior permisible a pagar por cualquier intervención en salud innovadora, para contar con un referente de si una nueva alternativa que ofrece mejores resultados en salud es costo-efectiva.

Un referente puede ser lo que sucede en otros países. Las intervenciones para el tratamiento del VIH se han analizado para países de altos y bajos ingresos. Por ejemplo, los análisis de evaluación económica para los nuevos tratamientos del VIH realizados en países europeos o en Norteamérica, a pesar de contar con mayores recursos pueden, incluso, sobrepasar los umbrales definidos. El caso del uso de tipranavir en los Países Bajos se estimó con una razón de costo-efectividad incremental de 42,500 euros por año de

vida ajustado por calidad de vida ganado,<sup>30</sup> o el uso del inhibidor de la fusión enfuvirtide en Estados Unidos que calculó la razón CEI entre 24,604 a 69,500 dólares por año de vida ajustado por calidad de vida ganado.<sup>31</sup> La conclusión de si la intervención es costo-efectiva depende de los umbrales definidos y éstos se encuentra entre 20,000 euros por año de vida ganado para algunos países europeos y en el caso de Estados Unidos, el umbral se ha definido en 50,000 dólares por año ganado de vida ajustado por calidad de vida.<sup>32</sup>

Los escenarios son diferentes para los países de bajos ingresos, se ha identificado que más de 10,000 dólares por paciente al año no es permisible en estos países.<sup>33</sup> Esfuerzos de la OMS y de las organizaciones no gubernamentales internacionales han logrado hacer accesible el tratamiento antirretroviral para estos pacientes e, incluso, las evaluaciones económicas para el primer esquema se muestran como acciones costo-efectivas. Estos países se están enfrentando, también, a la supervivencia de sus pacientes y a la generación de resistencias. Un estudio realizado en Tailandia menciona que el costo por año de vida ganado en el tratamiento de segunda línea es de 2,145 dólares comparado con 736 dólares por año de vida ganado con el primer esquema.<sup>34</sup> En la India, el tratamiento antirretroviral de segunda línea reporta una razón CEI entre 1,850 a 1,880 dólares por año de vida ganado,<sup>35</sup> que aparentemente se encuentra muy cercano al umbral definido por la OMS de tres veces el Producto Interno Bruto *per capita*.

Ésta es la primera investigación farmacoeconómica con maraviroc que se realiza en Latinoamérica, donde se encontró que cada año de vida ajustado por calidad de vida ganado resulta en 18,897.44 dólares, si utilizamos el umbral de los países de altos ingresos (50,000 dólares/QALY) la alternativa de tratamiento de base optimizado más maraviroc sería la opción costo-efectiva. La decisión no cambia si usamos los umbrales definidos por la OMS, en este caso el PIB *per capita* nacional para el año 2007 fue de 8,478 dólares, tres veces ese valor corresponde a 25,434 dólares. Así, el tratamiento con maraviroc es costo-efectivo. Los resultados del análisis de sensibilidad de tipo probabilístico de esta investigación muestran que a partir de 7,224 dólares este nuevo tratamiento sería costo-efectivo.

Los resultados obtenidos por esta investigación podrán orientar a los tomadores de decisiones, en conjunto con otros elementos de decisión, como la posibilidad de ofrecer

una alternativa de tratamiento en donde las opciones son limitadas para un grupo especial de pacientes, quienes pueden verse beneficiados por los efectos del tratamiento de una manera más óptima. Esta decisión es mucho más clínica que económica, tomando en cuenta que esta nueva tecnología ofrece buenos resultados clínicos, que si bien, el costo es elevado, no sería ético negar esta posibilidad sólo por temas de no disposición a pagar o presupuestos limitados. Con ello, no debería considerarse un uso ilimitado del medicamento, pero sí un uso cuya base sea el razonamiento clínico y económico.

## REFERENCIAS

1. ONUSIDA Informe de la situación de la epidemia del VIH/SIDA 2008. Disponible en: [http://www.cinu.org.mx/sida2008/documentos/JC1510\\_2008GlobalReport\\_es.pdf](http://www.cinu.org.mx/sida2008/documentos/JC1510_2008GlobalReport_es.pdf). Acceso junio 2009.
2. El VIH/SIDA en México. Datos al 14 de noviembre del 2008. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA. Dirección de Investigación Operativa. Disponible en: <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/2008/docucasosnov.pdf>. Acceso junio 2009.
3. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA study group. *Lancet* 1998;352:1725-1730.
4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatients study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
5. Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Uribe-Zuñiga P. Dos décadas de la epidemia del SIDA en México. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/conasida>. Acceso, julio 2008.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso junio 2009 [52 -60].
7. Berger EA, Doms RW, Fenyö AM, et al. A new classification for HIV. *Nature* 1998;391:240-241.
8. Watson C, Jenkinson S, Kazmierski W, Kenakin T. The CCR5 receptor-based mechanism of action of 873149, a potent allosteric noncompetitive HIV entry inhibitor. *Mol Pharmacol* 2005;67:1268-1282.
9. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:1429-1441.
10. Aprobación SELZENTRY™ Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2008/022128s001ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2008/022128s001ltr.pdf). Acceso junio 2009.
11. Córdova-Villalobos JA, Ponce de León-Rosales S, Valdespino JL. 25 años de SIDA en México. Logros, desaciertos

- y retos. México D.F. Instituto Nacional de Salud Pública, 2008;pp:11-12.
12. Magis C, Rivera M, Gasca R y Gutierrez J. El gasto en la atención y la prevención del VIH/SIDA en México: tendencias y estimaciones 1997-2002. *Salud Pública Mex* 2005;47:361-368.
  13. Soler-Claudín C. Acceso universal al programa de VIH/SIDA de la ciudad de México: resultados a seis años. *Salud Publica Mex* 2009;51:66-33
  14. Vargas-Infante YA, Guerrero ML, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE, Del Río C, Carranza J, et al. Improving outcome of human immunodeficiency virus-infected patient in a mexican intensive care unit. *Arch Med Res* 2007;38:827-833.
  15. Soto-Ramírez LE, Quiroz LA, Hernández-Tepechin G. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. 4ª edic. Centro Nacional para la Prevención y control del VIH/SIDA. México 2008. Disponible en <http://www.censida.salud.gob.mx/interior/atencion.html>. Acceso Junio 2009
  16. Dirección general adjunta de priorización. Comisión interinstitucional del cuadro básico de insumos del sector salud. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico de insumos del sector salud en México. Disponible en [http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/GUxA\\_EVAL\\_ECON25082008\\_2\\_ech.pdf](http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/GUxA_EVAL_ECON25082008_2_ech.pdf). Acceso junio 2009
  17. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-87.
  18. Palella FJ, Chmiel JS, Mooreman AC, Holmberg SD, and the HIV outpatient study investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:1617-1626.
  19. Stone PW, Schackman BR, Neukemans CP, Olchanski N, Greenberg D, Rosen AB, Neuman PJ. A synthesis of cost-utility analysis literature in infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:383-391.
  20. Badía X, Lizán L, Magaz S, Sanz A, Green J, Serrano D. Cost-effectiveness analysis of enfuvirtide (ENF) added to an optimized therapy compared with an optimized therapy in patients with HIV/AIDS. *HIV Clin Trial* 2007;8:235-245.
  21. Horberger J, Green J, Wintfield N, Cavassini M, Rockstroh J, Giuliani G, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide for treatment experienced patients with HIV in Italy. *HIV Clin Trial* 2005;6:92-102.
  22. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy. A collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-129.
  23. Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. *Addiction* 2001;96:1267-1278.
  24. Stigum H, Magnus P, Samdal HH, Nord E. Human T-cell lymphotropic virus testing of blood donors in Norway: a cost-effect model. *Int J Epidemiol* 2000;29:1076-1084.
  25. Zaric GS, Barnett PG, Brandeau ML. HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance. *Am J Public Health* 2000;90:1100-1111.
  26. Contreras-Hernandez I, Morales-Cisneros G, Mould J, Salinas-Escudero G, Kely R, Garduño-Espinosa J. Direct medical costs of patients with HIV/AIDS in México. *Value Health* 2006;9:A157.
  27. Diario Oficial de la Federación el 9 de marzo de 2004.
  28. Portal de transparencia. IMSS Compro. Disponible en <http://transparencia.imss.gob.mx/html/bienes.htm>. Acceso junio 2009.
  29. Banco de México. Tipo de cambio Peso/dólar disponible en <http://www.banxico.org.mx/PortalesEspecializados/TiposCambio/TiposCambio.html>. Acceso 17 de abril de 2009
  30. Hubben GAA, Bos JM, Veltman-Starkenburger CA, Stegmeijer S, Finner HW, Kappelhoff BS, et al. Cost-effectiveness of tipranavir versus comparator protease inhibitor regimens in HIV infected patients previously exposed to antiretroviral therapy in the Netherlands. *Cost Eff Resour Alloc* 2007;22:5-15.
  31. Anis AH, Guh D, Hogg RS, Wang XH, Yip B, Craib KJ, et al. The cost-effectiveness regimens for treatment of HIV/AIDS. *Pharmacoeconomics* 2000;18:393-404.
  32. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med* 2003;28:1637-1641.
  33. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:558-561.
  34. Over M, Revenga A, Masaka E, Peerapatanapokin W, Gold J, Tangcharoensathien V, et al. The economics of effective AIDS treatment in Thailand. *AIDS* 2007;21(suppl4):S105-S116.
  35. Freedberg K, Kumarasamy N, Losina E, Cecilia AJ, Scout CA, Divi N, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India. Starting criteria and second line therapy. *AIDS* 2007;21(Suppl 4):S117-S128.



## Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales

Manuel Antonio López Hernández,\* Wilfrido Herrera Álvarez,\* Laura Sibaja Nieto,\* José Luis Álvarez Vera\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la neutropenia febril es una complicación de la quimioterapia, con alta morbilidad y mortalidad. Requiere tratamiento hospitalario con antibióticos endovenosos. Ahora se conocen criterios de neutropenia febril de bajo riesgo, que puede tratarse con antibióticos orales en forma extrahospitalaria.

**Objetivo:** comparar la frecuencia de curación y días de hospitalización de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo tratados con ceftriaxona-amikacina o fluoroquinolonas.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado efectuado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica sin quimioterapia intensiva, cuenta de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/L$  y fiebre  $> 38.0^\circ C$  en más de una ocasión. Un grupo se trató con amikacina-ceftriaxona y el otro con gatifloxacina o moxifloxacina por vía oral. El primer grupo recibió los antibióticos en el hospital; el segundo se egresó después de un día sin fiebre y terminó el tratamiento en su hogar. Se consideró éxito si permanecieron cuatro días consecutivos sin fiebre.

**Resultados:** ingresaron 45 pacientes, 22 y 23. No se encontraron diferencias entre los grupos en relación con la quimioterapia recibida, cuenta inicial de neutrófilos y gérmenes aislados. Todos los pacientes se curaron. Ningún enfermo, de la rama con fluoroquinolonas, presentó fiebre luego de ser egresado. En todos, los neutrófilos ascendieron, arriba de  $0.5 \times 10^9/L$ , al final del tratamiento. La estancia hospitalaria fue menor en la rama con fluoroquinolonas (3.7 y 6.5 días), con  $p < 0.0001$ .

**Conclusiones:** en la neutropenia febril de bajo riesgo, el tratamiento con quinolonas es tan seguro y eficaz como el intravenoso (ceftriaxona-amikacina), y permite reducir el tiempo de estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** neutropenia febril, bajo riesgo, quinolonas, intravenoso, ceftriaxona, amikacina.

### ABSTRACT

**Background:** Febrile neutropenia is a complication of chemotherapy, with high morbidity and mortality. The condition requires treatment with intravenous antibiotics and hospitalization. Now it is known that a modality, low-risk febrile neutropenia, could be treated with oral antibiotics out of hospital.

**Objective:** To compare the frequency of success and days of hospitalization in low-risk FN treated with ceftriaxone-amikacin or fluoroquinolones.

**Patients and methods:** The trial is prospective, longitudinal, comparative and randomized. We included patients with acute lymphoblastic leukemia without intensive chemotherapy, neutrophils  $< 0.5 \times 10^9/L$  and fever  $> 38.0^\circ C$  for more than once for day. A group was treated with amikacin-ceftriaxone; another with gatifloxacin or moxifloxacin VO. The first group received antibiotics in the hospital; the second was sent to home after a day without fever. It was considered successful if remained four consecutive days without fever.

**Results:** We included 45 patients, 22 and 23. We found no differences between groups in relation to received chemotherapy, initial neutrophils and isolated germs. All patients cured. No one, of the group with fluoroquinolones, presented fever after was sent to home. In all patients the neutrophils increased  $> 0.5 \times 10^9/L$  at the end of treatment. The hospitalization was lower in the group of fluoroquinolones (3.7 and 6.5 days), with  $p = 0.0001$ .

**Conclusions:** In the low-risk FN, treatment with fluoroquinolones is as safe and effective as intravenous antibiotics (ceftriaxone-amikacin), and reduces hospitalization days.

**Key words:** febrile neutropenia, low risk, quinolones, intravenous, ceftriaxone, amikacin.

\* Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández. San Sebastián 44, colonia Chimalistac. México, 01070 DF. Correo electrónico: lopema@prodigy.net.mx

Recibido: 21 de enero, 2010. Aprobado: marzo, 2010

Este artículo debe citarse como: López-Hernández MA, Herrera-Álvarez W, Sibaja-Nieto L, Álvarez-Vera JL. Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales. Med Int Mex 2010;26(3):219-225.

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

La morbilidad y mortalidad de pacientes con leucemia aguda se relaciona directamente con las infecciones asociadas con la neutropenia, las más de las veces inducida por quimioterapia. La neutropenia y la fiebre son la primera manifestación de una infección y, en ocasiones, la única. En casi la mitad de los pacientes no se detecta un foco infeccioso.<sup>1</sup> La neutropenia febril se define como la neutropenia menor de  $0.5 \times 10^9/L$  y un episodio febril con más de  $38^\circ C$  se considera una urgencia médica que requiere hospitalización y administración de antibióticos endovenosos de amplio espectro.<sup>2,3</sup> Esas acciones se recomiendan en la mayor parte de los episodios de neutropenia febril causados por infecciones bacterianas con o sin bacteremia. Con este tratamiento se reduce la mortalidad, aunque los pacientes pueden presentar toxicidad antimicrobiana, infecciones nosocomiales, como las micosis sistémicas, y la repercusión financiera y psicológica de la hospitalización.<sup>2</sup> Desde hace algunos años se ha informado que, en muchas ocasiones, no es imprescindible la hospitalización de pacientes con neutropenia febril.<sup>4</sup> Los estudios más recientes demuestran que los pacientes con neutropenia febril representan un grupo heterogéneo con diferente riesgo de morbilidad y mortalidad. Se clasifican como de riesgo bajo, intermedio o alto.<sup>2,5</sup> Se consideran de alto riesgo, con altas posibilidades de bacteremia, quienes tienen una cuenta de neutrófilos menor de  $0.1 \times 10^9/L$ , fiebre superior a  $39^\circ C$ , hipotensión, afectación pulmonar o abdominal, y actividad leucémica. Los de bajo riesgo cursan con neutrófilos superiores a  $0.1 \times 10^9/L$ , buen estado general, expectativa de neutropenia menor a siete días, sin foco infeccioso distinto a infección de las vías respiratorias altas y con leucemia en remisión,<sup>1,5,6</sup> sin bacteremia ni comorbilidad. Estos enfermos tienen una expectativa para complicaciones graves menor a 5%. La clasificación puede emplearse para seleccionar estrategias de tratamiento con antimicrobianos (monoterapia o combinaciones), modo de administración (endovenoso u oral), y sitio de tratamiento (hospitalización o ambulatorio).<sup>5</sup>

De acuerdo con este enfoque, los antibióticos endovenosos, en pacientes de bajo riesgo, son innecesarios y un régimen empírico con antibióticos orales de amplio espectro puede ser suficiente.<sup>1</sup> En este sentido, las fluoroquinolonas poseen muchas ventajas. Son fármacos que destruyen a las bacterias al inhibir a la girasa y topoisomerasa del ADN bacteriano, indispensables para la replicación de las bacterias. En general, se absorben bien

por vía oral con concentraciones séricas comparables con las que se alcanzan cuando se administran por vía endovenosa. Tienen actividad contra bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas. La ciprofloxacina es una de las fluoroquinolonas más utilizadas en este tipo de tratamiento. Su prescripción se extendió a partir del éxito informado cuando se indicó como profilaxis en pacientes con neutropenia.<sup>7</sup>

En la publicación de un estudio doble ciego, aleatorizado y con placebo, en que se incluyeron 116 episodios de neutropenia febril, en pacientes con diagnóstico de leucemia, linfomas, y tumores sólidos se comparó la monoterapia con ceftazidima intravenosa contra un régimen oral de ciprofloxacina más amoxicilina en pacientes de bajo riesgo.<sup>1</sup> Se concluyó que existen respuestas similares, incluida la actividad contra *P. aeruginosa* y otros patógenos comunes observados en pacientes con neutropenia febril. En otros estudios se compararon sólo la ciprofloxacina, precedida de un día con ceftazidima endovenosa, contra un régimen de ceftazidima endovenosa<sup>8</sup> y ciprofloxacina versus antibióticos endovenosos.<sup>9,10</sup> En ambos se encontraron resultados estadísticamente similares. En una búsqueda realizada en internet, en las bases de datos OVID, MEDLINE, PUBMED, MD Consult e InterScience, no se encontraron informes relacionados con la indicación de antibióticos orales a pacientes ambulatorios con neutropenia febril de bajo riesgo, en estudios mexicanos.

La gatifloxacina y moxifloxacina, menos prescritas que la ciprofloxacina, son atractivas para el tratamiento ambulatorio. Han demostrado poder similar en contra de bacterias grampositivas, como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* y *S. viridans* entre otros; gramnegativas, como *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* sp, *E. cloacae* y otras. La moxifloxacina tiene, también, espectro contra *S. maltophilia*. La gatifloxacina se ha indicado como monoterapia, en pacientes de alto riesgo, con resultados similares a la combinación de antibióticos endovenosos (amikacina-ceftriaxona) con la que fue comparada en un estudio prospectivo y aleatorizado.<sup>11</sup>

En el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se encontró, como flora predominante: *S. coagulans* negativa, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *coli* y *Neisseria* sp; sólo ocasionalmente se encuentra *P. aeruginosa*.<sup>10,12</sup> En este universo, los gérmenes causantes de neutropenia febril no requieren antibióticos

de espectro particularmente orientado a gérmenes gram-negativos, en la mayor parte de los episodios.

El objetivo principal de este estudio es comparar la frecuencia de curaciones de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril de bajo riesgo tratados con fluoroquinolonas orales y egreso temprano contra el esquema de amplio espectro endovenoso convencional intrahospitalario de ceftriaxona más amikacina. Por razones de disponibilidad hubo que recurrir a dos fluoroquinolonas: gatifloxacina y moxifloxacina.

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio se realizó en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, entre 2006 y 2008. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 10 o más años de edad, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, de cualquier estirpe, que hubieran recibido quimioterapia no intensiva, con criterios de neutropenia febril de bajo riesgo, según se define abajo, con vía oral disponible y con aceptación del paciente mediante una carta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: intolerancia conocida a alguno de los antibióticos prescritos, residencia fuera del Distrito Federal o quienes no aceptaron participar en el estudio. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con datos incompletos o quienes decidieron abandonar el estudio. Este protocolo fue autorizado por el Comité de Ética del hospital.

Todos los enfermos recibieron factor estimulante de granulocitos (10 mcg/kg/día, vía SC, hasta concluir el tratamiento), a partir de su inclusión en el programa. Enseguida se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Los incluidos en la rama AMICEF recibieron: amikacina a dosis de 15 mg por kg de peso a goteo continuo, cada 24 horas por vía endovenosa y ceftriaxona 1 g cada 8 horas, ambos por vía endovenosa. Si la fiebre no desapareció en 72 horas, se agregó vancomicina 7.5 mg/kg cada 6 horas, vía endovenosa. Todo el tratamiento se efectuó en el área de hospitalización.

Los pacientes incluidos en la rama GAMOX recibieron gatifloxacina o moxifloxacina, 400 mg al día por vía oral. El tratamiento se inició cuando el paciente estaba hospitalizado. Después de 24 horas sin fiebre, y sin evidencia de foco infeccioso, fueron egresados a su domicilio para continuar el tratamiento, con indicaciones de comunicar su estado telefónicamente, todos los días, o asistir de

inmediato al servicio en cualquier hora de cualquier día, si la fiebre reaparecía.

A los dos grupos se les hicieron cultivos bacterianos de secreciones de los conductos auditivos externos, narinas, faringe, orina, sangre y de algún otro sitio sospechoso, iniciales y cada cinco días (si el enfermo continuaba con fiebre); se tomaron radiografías de tórax, o de otro sitio sospechoso, al inicio y cada cinco días (si continuaba con fiebre); la temperatura se averiguó diariamente, en los tres turnos de enfermería. En los egresados a su domicilio, la toma de temperatura la ejecutó un familiar; las biometrías hemáticas se efectuaron dos veces por semana; se determinó la concentración de creatinina sérica dos veces por semana.

En ambas ramas se consideró éxito a la desaparición de la fiebre, por 96 horas continuas sin evidencia de foco infeccioso y sin cambio de los antibióticos programados. Se consideró fracaso si la fiebre persistió por más de siete días o fue necesario modificar los antibióticos programados.

### Definiciones operativas

**Neutropenia febril de bajo riesgo:** fiebre superior a 38 °C en un paciente que cuenta con menos de 0.50 neutrófilos x 10<sup>9</sup>/L y además cumple con las siguientes condiciones:

- Leucemia aguda en remisión completa (sin datos clínicos o hematológicos de la enfermedad y menos de 5% de blastos en la médula ósea, de aspecto normal en todas sus series).
- Ausencia de foco infeccioso demostrable (sólo se aceptó la existencia de infección en las vías respiratorias superiores).
- Ausencia de comorbilidad con evidencia de insuficiencia de órganos distinta a la ocasionada por la quimioterapia en la médula ósea.
- Neutrófilos superiores a 0.10 x 10<sup>9</sup> /L, con expectativa de recuperación en los próximos ocho días.

**Quimioterapia no intensiva:** la utilizada en la fase de mantenimiento de los programas para leucemia aguda y con conocido efecto mielodepresor no mayor de 14 días.

### Análisis estadístico

Las variables nominales se expresan en porcentos y las numéricas en medias y límites reales. Para la comparación de variables nominales se utilizó  $\chi^2$  y para la de variables numéricas la T de Student, ANOVA (paramétricos) y

Kruskal (no paramétricos). Se tomó como significancia a una  $p < 0.06$ .

## RESULTADOS

Se ingresaron 45 pacientes, de estos se asignaron 22 a la rama C y 23 a la rama Q, las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1. La edad promedio, en todo el grupo, fue de 27 años, con límites de 10 a 63. La frecuencia de sexos fue comparable (23 y 22). Los pacientes se incluyeron en el estudio luego de 10 días (límites de 4 a 20 días) de terminada la quimioterapia más próxima. Sólo tuvieron un día de fiebre, antes de iniciar los antibióticos y, en ese momento, la temperatura máxima fue de 38.5°C. Tuvieron infección de vías respiratorias superiores, único foco infeccioso aceptado, la mitad de todos los casos. La neutropenia media fue de  $0.27 \times 10^9/L$  (límites de  $0.11$  a  $0.49 \times 10^9/L$ ). Las concentraciones de creatinina, en el universo, fueron normales, con máxima de 1.1 mg/dL. Ninguna de las variables referidas mostró diferencia entre ambos grupos.

En cada rama, nueve pacientes ingresaron dos veces al estudio ( $p = 0.81$ ). La segunda vez se incluyeron en la rama alterna.

En el grupo total, la fiebre duró tres días, como media, con límites de 1 a 7. La temperatura máxima alcanzada fue de 39.6°C; este nivel se alcanzó en ambas ramas. En todos los enfermos la cifra inicial de neutrófilos se incrementó. Al desaparecer la fiebre tuvieron leucocitos arriba de  $0.6 \times 10^9/L$ . No existió ningún fracaso ni defunciones. Ningún paciente, de la rama GAMOX, tuvo fiebre después de su egreso. La estancia hospitalaria promedio, en el grupo total, fue de cinco días. Sin embargo, fue significativamente mayor en la rama AMICEF ( $p = 0.0001$ ). Esta fue la única diferencia, con significado estadístico, entre las variables obtenidas (Cuadro 2). Al calcular los costos, sólo en antibióticos, la rama AMICEF fue 20 veces superior.

En los cultivos de vías respiratorias superiores se encontró flora básicamente considerada habitual (Cuadro 3). La distribución de los gérmenes, en las dos ramas, careció de significancia estadística. Sólo hubo un urocultivo positivo, con *Streptococcus* beta hemolítico, en la rama GAMOX. Se trató de un varón de 15 años de edad, con un foco infeccioso inicial en las vías respiratorias superiores (también *Streptococcus* beta hemolítico); cursó con temperatura máxima de 39.5°C, que duró tres días; fue egresado a su

domicilio y terminó el tratamiento en cuatro días más. Sólo un hemocultivo fue positivo (*Staphylococcus aureus*, sensible a meticilina), en la rama AMICEF; fue una mujer de 27 años, con un foco infeccioso inicial en las vías respiratorias superiores (*Streptococcus* beta hemolítico); su temperatura máxima fue de 38.8°C; la fiebre duró tres días y todo su tratamiento (amikacina y ceftriaxona), lo recibió hospitalizada. De acuerdo con el programa, siete pacientes, con más de tres días con fiebre, recibieron, además, vancomicina, sólo en la rama AMICEF.

## DISCUSIÓN

Desde hace mucho se sabe que las consecuencias de una infección dependen de las condiciones del huésped, la agresividad del microorganismo invasor y la eficacia del tratamiento antimicrobiano. En todos los pacientes con neutropenia febril la constante es la falla defensiva del enfermo, por causas inmunológicas y factores externos predisponentes (catéteres, maniobras invasivas y otras). Estas particularidades fueron ampliamente analizadas por Bodey y sus colaboradores desde el siglo pasado.<sup>13</sup> Ahora, varios autores han encontrado que esta falla no es necesariamente igual en todos los pacientes. De ahí surge el concepto de neutropenia febril de bajo riesgo.

En los casos aquí informados se advierte la ausencia de focos infecciosos, generalmente graves: infección de vías respiratorias inferiores, colitis, abscesos e infecciones perianales. Esta característica, por sí sola, confiere buen pronóstico.<sup>11,12,13</sup> Cuando se incluyen pacientes con infecciones graves, como abscesos perianales, el pronóstico es malo.<sup>14</sup> Otro hallazgo de particular relevancia es la recuperación pronta de la neutropenia. En este estudio, el ascenso de los neutrófilos, por arriba de  $0.5 \times 10^9/L$ , se observó en todos los enfermos antes de ocho días. Este rápido incremento debe relacionarse con la administración, en todos los casos, de factor estimulante de colonias de granulocitos. La recuperación de la neutropenia es un dato pronóstico favorable en la generalidad de los estudios informados. Las características restantes, que completan los criterios de neutropenia febril de bajo riesgo, motivaron los buenos resultados aquí referidos.

Los pacientes incluidos en este informe cursaron con leucemia aguda linfoblástica. No fue posible incluir a los aquejados de leucemia aguda mieloblástica por las particularidades de los programas de quimioterapia. Los

**Cuadro 1.** Características de los enfermos al inicio del estudio

Variable	GAMOX	AMICEF	Totales	p=
Masculino/femenino	13/10	10/12	23/22	0.45
Edad (años)	29 (10-63)	26 (10-50)	27 (10-63)	0.46
Días previos con fiebre	1	1	1	0.60
Temperatura inicial (°C)	38.5	38.5	38.5	0.80
Infección de vías respiratorias superiores	10	12	22	0.33
Días siguientes a la quimioterapia	11 (5-18)	9 (4-20)	10 (4-20)	0.14
Neutrófilos (x 10 <sup>9</sup> /L)	0.31 (0.11-0.49)	0.24 (0.11-0.49)	0.27 (0.11-0.49)	0.12

**Cuadro 2.** Resultados al concluir el tratamiento con antibióticos

Variable	GAMOX	AMICEF	Totales	p=
Días con fiebre	3 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-7)	0.87
Neutrófilos (X 10 <sup>9</sup> /L)	3.1 (0.6-14.0)	3.8 (0.6-20.5)	3.5 (0.6-20.5)	0.57
Días en hospital	4 (2-7)	7(5-11)	5 (2-11)	0.0001
Fracasos	0	0	0	-
Defunciones	0	0	0	-

**Cuadro 3.** Resultado de los cultivos en las vías respiratorias superiores (p= 0.78)

Bacteria	GAMOX	AMICEF	Total
Negativo	2	4	6
<i>E. viridans</i>	3	2	5
<i>S. beta hemolitico</i>	6	5	11
<i>S. aureus</i>	6	7	13
<i>S. coagulasa negativo</i>	3	3	6
<i>Neisseria sp</i>	2	0	2
<i>P. mirabilis</i>	1	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	0	1	1
	23	22	45

segundos reciben pocos ciclos de antineoplásicos, pero todos son intensivos y sufren episodios de neutropenia febril que no se ajustan al criterio de bajo riesgo.

Los gérmenes que se encontraron no son particularmente virulentos, si la neutropenia desaparece y no hay focos sépticos peligrosos. Sólo en un caso se encontró *S. aureus* sensible a meticilina. La bacteria se encontró en las vías aéreas superiores y en la sangre; aunque la recuperación fue rápida, representa un caso de bacteremia inesperada. En nuestro Servicio los gérmenes encontrados con más frecuencia son los grampositivos<sup>11,12</sup> y es necesario atender la posibilidad de que bacteremias así se repitan. La distribución de la flora, en las dos ramas terapéuticas, fue comparable. La infección con bacterias gramnegativas es

un dato que se asocia con fracasos en los programas para neutropenia febril de bajo riesgo.<sup>14</sup>

Desde que se identificaron pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo y tratamiento extrahospitalario, los antibióticos más prescritos han sido las cefalosporinas y quinolonas. Al principio se exploró con cefalosporinas parenterales.<sup>15,16</sup> En todos los informes la frecuencia de éxitos fue superior a 90%. En ocasiones las cefalosporinas se asociaron con amikacina.<sup>18</sup> En el año 2000 un meta-análisis mostró las bondades de la estrategia de egreso temprano y tratamiento con cefalosporinas,<sup>17</sup> con sólo 10% de fracasos y ocho muertes en 5,208 episodios.

La comodidad de la vía oral motivó que se introdujera la prescripción de quinolonas que, además, se administran en una dosis diaria y tienen una cobertura antimicrobiana amplia, en microorganismos grampositivos y gramnegativos (excepto *P. aeruginosa*), causas de infección más frecuentes en los enfermos con neutropenia febril de bajo riesgo, según varios informes y también en nuestro hospital, como se advierte en este estudio. Al principio, estos compuestos se indicaron como profilácticos y, aunque los resultados suscitaban controversia, hay tendencia a prescribirlos, según un meta-análisis reciente.<sup>18</sup> Después de usarse ampliamente la ciprofloxacina, combinada o no con otros antibióticos, aparecieron informes de estudios con gatifloxacina y moxifloxacina.<sup>19,20</sup> La frecuencia de curación es superior a 90%, comparable a la obtenida con

diferentes antibióticos endovenosos. En nuestro estudio se indicaron estas dos fluoroquinolonas, por disponerse sólo de una u otra, sin que se pudiera notar alguna diferencia en los resultados. Tampoco se encontraron resultados distintos cuando comparamos estas quinolonas y el esquema tradicional de amikacina y ceftriaxona al que se agregó vancomicina, en algunos casos, si la fiebre duró más de tres días. La diferencia central observada fue el tiempo en hospitalización. Un aspecto que parece importante es que todos nuestros pacientes tuvieron leucemia aguda linfoblástica, como enfermedad de base. En otros informes se trata de pacientes con tumores sólidos, en los que la mielodepresión es menor, y leucemia aguda sólo en cierta proporción.

Prescribir un solo antibiótico a pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo disminuye la posibilidad de reacciones colaterales que si se administran dos o tres. Por supuesto, el costo del tratamiento con antibióticos se reduce casi 20 veces. El ahorro en día cama incrementa la diferencia a favor del tratamiento extrahospitalario, con fluoroquinolonas.

Estas indiscutibles ventajas de las fluoroquinolonas tienen una contraparte indeseable: la resistencia bacteriana. Para ejercer su efecto citotóxico estos fármacos deben penetrar a través de la membrana bacteriana y alcanzar su blanco celular, la ADN girasa o la topoisomerasa IV, e inducir la muerte de la célula. Los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen mutaciones en los genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que altera la permeabilidad de la membrana y disminuye la penetración del fármaco y la actividad de transportadores endógenos activos que provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior. Estos mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien parece que *in vivo* el aumento en el grado de resistencia a las fluoroquinolonas se debe a varios mecanismos simultáneos.<sup>21</sup> En un estudio prospectivo, realizado en cinco ciudades de la República Mexicana, se probó la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a diferentes fluoroquinolonas. La mínima concentración del antibiótico que logró inhibir al 90% de los aislamientos fue de 3 µg/mL (ciprofloxacina), 0.25 ng/mL (gatifloxacina) y 0.125 µg/mL (moxifloxacina). Los autores concluyen que las fluoroquinolonas tienen buena actividad inhibitoria del neumococo.<sup>22</sup>

Sin embargo, la resistencia a las fluoroquinolonas existe y, en algunos ámbitos, su uso se ha restringido, por razones

clínicas y epidemiológicas. Una vez que la susceptibilidad de los gérmenes disminuye, hacia las quinolonas y otros antibióticos, es necesario establecer la vigilancia adecuada hacia la flora local. Es deseable que el tratamiento, de la neutropenia febril y neutropenia febril de bajo riesgo, esté siempre protocolizado y se revise y modifique periódicamente en el terreno bacteriológico y clínico.

## CONCLUSIÓN

Los criterios de neutropenia febril de bajo riesgo son útiles para proporcionar tratamiento oral extrahospitalario, con gatifloxacina o moxifloxacina. La seguridad y eficacia es igual que con tratamiento intrahospitalario y antibióticos endovenosos (amikacina y ceftriaxona). El costo, en antibióticos y día-cama de hospitalización se reduce sensiblemente.

## REFERENCIAS

1. Freifed A, Marchigiani D, Walsh T. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-311.
2. Santoloya M, Alvarez A, Becker A. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
3. Blot F, Codonnier C, Buzin A. Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001;29:2125-2131.
4. Sánchez M, Alonso V, Juárez U. Tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia, con antibióticos orales de modo ambulatorio. *Oncología* 2004;27(9):533-536.
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
6. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia. What is new? *Corr Opin Infect Dis* 2002;15:377-382.
7. Cruciani M, Malena M, Bosco O. Reappraisal with meta-analysis of the addition of grampositive profilaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003;21:4127-4137.
8. Paganini H, Gómez Sandra, Ruvinsky S. Tratamiento ambulatorio secuencial parenteral y oral de niños con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de mortalidad. *Arch Argent Pediatría* 2003;10:31-36.
9. Smith D, Innes H, Reilly S. Oral antibiotic administration and early hospital discharge is a safe and effective alternative for treatment of low risk neutropenic fever. *Brit J Can* 2003;89:43-49.
10. Winfried K, Commeta A, Langenaeken J. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with

- granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312-318.
11. López-Hernández MA, Alvarado IM, Jiménez AR, González AM. La gatifloxacina como monoterapia ¿Es útil en el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda? *Med Int de México* 2005;21:176-179.
  12. López H, Jiménez A, Borbolla E. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril. *Gac Med Mex* 2000;136(2):99-105.
  13. Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V. Infectious complications in leukemic patient. *Seminars in Hematology* 1982;19(3):193-226.
  14. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey RM, Bakhshi S. Randomized controlled trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;9:635-641.
  15. Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, et al. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *J Med Sci* 1994;8:649-654.
  16. Karthaus M, Egerer G. Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Eur J Clin microbiol Infect Dis* 1998; 7:501-505.
  17. Castagnola E, Paola D, Giacchino R, Viscoli C. Clinical and laboratory features predicting a favourable outcome and allowing early discharge in cancer patients with low-risk febrile neutropenia: a literature review. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9(5):645-649.
  18. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):53-63.
  19. Petrilli A, Altruda CF, Pires PA. Oral gatifloxacina in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(5):682-686.
  20. Chamilos G, Bamias A. Outpatient Treatment of Low-Risk Neutropenic Fever in Cancer Patients Using Oral Moxifloxacin. *Cancer* 2005;103:2629-2635.
  21. Taléns-Visconti R, Garrigues TM, Cantón E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. *Revista Española de Quimioterapia* 2002;15(1): 25-27.
  22. Calva-Mercado J, Castillo G, López-Vidal Y. Actividad de las fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* con diferente susceptibilidad a la penicilina: estudio epidemiológico en cinco ciudades de la República Mexicana. *Gac Med Méx* 2005;141(4):253-258.



## Prevalencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el estado de Yucatán, México

Carlos J Castro Sansores,\* Dora M Lara Perera,\*\* Francisco Solís Rodríguez\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las enfermedades cardiovasculares son algunas de las primeras causas de mortalidad en nuestro país. Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El proceso responsable de las enfermedades cardiovasculares involucra a múltiples factores, entre ellos a la homocisteína.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes diabéticos y compararlo con un grupo sin diabetes.

**Método:** estudio transversal, prospectivo, de tipo casos y controles. A cada paciente se le determinaron los valores del perfil de lípidos, glucosa, creatinina y homocisteína. Se determinó la prevalencia de hiperhomocisteinemia en cada grupo y su asociación con las variables estudiadas.

**Resultados:** se estudiaron 98 sujetos, 50 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y 48 controles sanos pareados de acuerdo con edad y género. Los valores de homocisteína fueron mayores en el grupo control que en el grupo de pacientes diabéticos (9.8 vs 8.7  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.4$ ). La homocisteína se relacionó de manera significativa con las concentraciones de creatinina sérica ( $p=0.01$ ).

**Conclusiones:** la prevalencia de hiperhomocisteinemia en el grupo de diabéticos fue del 22%, factores diversos pudieron haber influido en este resultado. La hiperhomocisteinemia guardó correlación con el grado de función renal.

**Palabras clave:** homocisteína, hiperhomocisteinemia, diabetes, función renal.

### ABSTRACT

**Background:** The cardiovascular diseases are the first cause of mortality in our country. The diabetic patients have increased the risk of cardiovascular disease. The process responsible for the cardiovascular disease involves multiple factors among them the homocysteine. The aim of this study was to determine the prevalence of hyperhomocysteinemia in a group of diabetic patients and to compare with a group of non-diabetic patients.

**Methods:** A case-control study was made. To each patient lipid profile, glucose, creatinine and homocysteine were determined. The prevalence of hyperhomocysteinemia in each group was determined and the variables associated to hyperhomocysteinemia were determined.

**Results:** We studied 98 subjects, 50 diabetic patients and 48 controls paired according to age and gender. The values of homocysteine were majors in the group control that enters the group of diabetic patients (9.8 versus 8.7  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.4$ ). The Hhcy was related with the creatinine levels ( $p=0.01$ ).

**Conclusions:** The prevalence of hyperhomocysteinemia in the group of diabetics was of 22%. The presence of hyperhomocysteinemia kept correlation with the degree of renal function.

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, diabetes, renal function.

\* Laboratorio de Enfermedades Crónico-Degenerativas, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina.

\*\* Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia: Dr. Carlos J Castro Sansores. Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán. Av Itzaes 498 por 59-A y 59,

Mérida 97000, Yucatán, México. Correo electrónico: castros@uady.mx ó ccastrosansores@gmail.com  
Recibido: enero, 2010. Aceptado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Castro-Sansores CJ, Lara-Perera DM, Solís-Rodríguez F. Prevalencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el estado de Yucatán, México. Med Int Mex 2010;26(3):207-212.

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

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La prevención primaria y el tratamiento consumen una importante proporción de recursos. El proceso responsable de estas enfermedades es común (la aterosclerosis) pero sus factores desencadenantes son múltiples y sus manifestaciones clínicas pueden ser diferentes, dependiendo del territorio vascular afectado.<sup>1,2</sup>

La aterosclerosis juega un papel central en tres de las primeras cinco causas de mortalidad en México.<sup>3</sup> Se trata de un proceso multifactorial causado por condiciones que dañan el endotelio vascular en forma crónica y existen factores de riesgo cardiovascular reconocidos en múltiples estudios *in vitro*, epidemiológicos y clínicos que contribuyen de manera sustancial a su desarrollo; las dislipidemias son las que tradicionalmente se han identificado como la principal causa de la aterosclerosis. Sin embargo, el proceso de aterosclerosis va más allá de las alteraciones de los ácidos grasos. Este proceso es multifactorial con intervención de diversos mecanismos, como la inflamación, la proliferación endotelial y las alteraciones de la hemostasia.<sup>4</sup>

Entre esta variabilidad de factores, la homocisteína se ha asociado con las enfermedades vasculares, proponiéndose para este aminoácido un papel en la causa de las lesiones ateroscleróticas.<sup>5</sup>

Múltiples estudios han demostrado la relación entre la hiperhomocisteinemia y la aterotrombosis. En el Estudio de Salud de los Médicos, con casi 15,000 médicos varones sin antecedentes aterotrombóticos conocidos, que fueron seguidos durante cinco años, se determinaron de manera inicial sus concentraciones de homocisteína. Se encontró que los médicos con valores de homocisteína por arriba del límite superior normal tuvieron tres veces más riesgo de sufrir un infarto del miocardio que quienes tuvieron concentraciones de homocisteína por debajo del rango normal, aun después de corregir otros factores de riesgo.<sup>6</sup> En el estudio de Aksoy se midieron los valores de homocisteína en 700 pacientes con aterotrombosis y 800 sujetos normales, y se encontró que los valores de homocisteína en los primeros fueron estadísticamente superiores que en los controles (11.25  $\mu\text{mol/L}$  vs 9.73  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>7</sup>

Algunos estudios experimentales sugieren que el daño aterotrombótico atribuido a la hiperhomocisteinemia está mediado por la disfunción endotelial y la posterior

activación plaquetaria y formación del trombo. La hiperhomocisteinemia puede condicionar esta disfunción a través de varios mecanismos. Se ha propuesto que la hiperhomocisteinemia expone la matriz subendotelial, lo cual permite la activación plaquetaria.<sup>8</sup> Celermajer demostró una disfunción en la vasodilatación mediada por el endotelio<sup>9</sup> y Van den Berg señaló un daño en la función anticoagulante endotelial.<sup>10</sup> Aunque aún no se conoce el mecanismo con exactitud, se cree que la homocisteína ejerce su efecto nocivo a través del daño oxidativo, ya que a concentración plasmática es auto-oxidada, produce peróxido y superóxido de hidrógeno, los cuales condicionan el daño vascular.<sup>11</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de mortalidad en nuestro país.<sup>3</sup> Nos propusimos analizar cuál es la prevalencia de homocisteinemia en un grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en nuestra región y qué factores están asociados con ella.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, prospectivo, de tipo casos y controles efectuado en pacientes adultos de uno u otro género, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 provenientes del Laboratorio de Enfermedades Crónicas Degenerativas de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán y de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). La determinación de homocisteinemia se realizó en el Área de Apoyo al Diagnóstico Clínico del Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, de la Universidad Autónoma de Yucatán. Los valores obtenidos en los pacientes diabéticos se compararon con los de un grupo de sujetos sanos (por historia médica y análisis de laboratorio) sin diabetes mellitus tipo 2, que acudieron al Área de Apoyo al Diagnóstico Clínico del Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, de la Universidad Autónoma de Yucatán para estudios de rutina.

A cada paciente se le aplicó un cuestionario en donde se recabaron sus datos clínico-epidemiológicos (edad, género, tiempo con diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo, actividad física, tiempo a la semana de la actividad física, antecedentes de algún evento aterotrombótico [enfermedad vascular cerebral, infarto agudo del miocardio, trombo-

sis periférica]. También se recabaron de sus respectivos expedientes clínicos sus resultados más recientes de laboratorio (no más de un mes) (glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, C-LDL, C-HDL, creatinina sérica) y se calculó la depuración de creatinina sérica mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.<sup>12</sup> Al grupo control se le aplicó un cuestionario en el que se recabaron datos de: edad, género, tabaquismo, actividad física, tiempo a la semana de la actividad física, antecedentes de algún evento aterotrombótico [enfermedad vascular cerebral, infarto agudo del miocardio, tromboembolia periférica], se les determinaron sus concentraciones de glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, C-LDL, C-HDL, creatinina sérica y se calculó la depuración de creatinina sérica mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Se excluyeron del grupo control y del de los pacientes quienes estaban recibiendo tratamiento con hipolipemiantes del tipo de los fibratos o complementos nutricionales que contuvieran ácido fólico, o multivitamínicos.

La determinación de homocisteinemia en ambos grupos se realizó mediante venopunción periférica para obtener una muestra sanguínea de 6 mL y de ésta se obtuvo el suero mediante la inducción de la retracción del coágulo a 37°C durante 15 minutos y por centrifugación a 800 G durante 10 minutos. La determinación se realizó mediante inmunoensayo con el equipo IMx Homocysteine (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). Un valor de corte de homocisteína mayor de 12  $\mu\text{mol/L}$  se consideró hiperhomocisteinemia de acuerdo con lo establecido por la American Heart Association.<sup>13</sup>

*Aspectos éticos.* Todos los participantes fueron debidamente informados de los objetivos del estudio y dieron su consentimiento por escrito. El estudio fue diseñado de acuerdo con las normas de la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud de nuestro país. Fue sometido para su evaluación al Comité de Ética de nuestra institución.

*Análisis estadístico.* Los datos se capturaron y analizaron en una base de datos creada para el caso en el programa Epi-Info 2000. Se obtuvo la prevalencia de homocisteinemia en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el grupo control. La prevalencia y las variables categóricas se expresan en valores porcentuales. Las variables continuas se expresan en promedios y desviación estándar. La asociación entre hiperhomocisteinemia y las variables clínico-epidemiológicas encuestadas se analizaron con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. Los valores promedio de los

pacientes y del grupo control se compararon con la prueba de la T de Student o Anova para variables continuas.

## RESULTADOS

Se estudiaron 98 sujetos pareados por edad y género: 50 en el grupo con diabetes mellitus tipo 2 y 48 en el grupo control. En el grupo de diabéticos 27 (54%) eran mujeres y 23 (46%) hombres. En el grupo control hubo 26 (54%) mujeres y 22 (46%) hombres. El tiempo promedio de padecer diabetes en el grupo de pacientes fue de  $8.9 \pm 8$  años. El promedio de edad de ambos grupos fue de 54 (37-77) años. En el grupo de diabéticos 9 (18%) eran hipertensos conocidos y en tratamiento farmacológico y 2 (4%) eran fumadores activos. En el grupo control no hubo hipertensos ni fumadores. En el grupo de pacientes diabéticos hubo 34 (68%) dislipidémicos, mientras que en el grupo control se encontró a 18 pacientes (38%) con dislipidemia ( $p=0.04$ ). No hubo pacientes con antecedentes de algún evento aterotrombótico, ni tampoco alguno que hiciera ejercicio regularmente.

Entre los pacientes diabéticos las concentraciones promedio de C-HDL fueron inferiores a las del grupo control y el promedio de colesterol total, C-LDL y triglicéridos fue superior al de los controles; sin embargo, sólo en el promedio de triglicéridos esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $237 \pm 144$  vs  $166 \pm 163$  mg/dL,  $p=0.01$ ). El valor promedio de la creatinina sérica fue similar en ambos grupos y la depuración de creatinina calculada fue menor en el grupo de diabéticos pero sin que hubiera una diferencia significativa ( $106 \pm 14$  vs  $116 \pm 43$  mL/min,  $p=0.4$ ).

La prevalencia global de homocisteinemia en este grupo de sujetos fue de 26% (25 sujetos). El valor promedio de la homocisteinemia fue mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes diabéticos ( $9.8$  vs  $8.7$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.4$ ). Hubo 11 (22%) pacientes hiperhomocisteinémicos ( $>12$   $\mu\text{mol/L}$ ) en el grupo de diabéticos y 14 (29%) en el grupo de diabéticos ( $p=0.3$ ) (Cuadro 1).

En el grupo de pacientes diabéticos las concentraciones de homocisteína fueron significativamente mayores en quienes tuvieron una depuración de creatinina menor de 90 mL/min que en quienes tuvieron una depuración de creatinina mayor a esta cifra ( $11.9 \pm 4$  vs  $7.1 \pm 2.4$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.01$ ). En el grupo de controles esta diferencia no se observó ( $9.8 \pm 2.1$  vs  $9.9 \pm 5.2$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.7$ ).

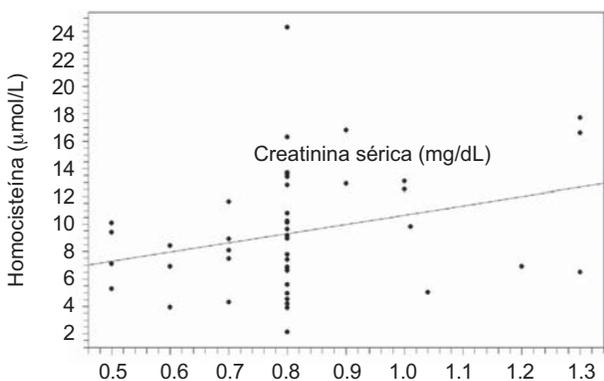
**Cuadro 1.** Características clínicas y de laboratorio de 50 pacientes diabéticos y 48 sujetos controles

	Diabéticos (n=50)	Controles (n=48)	Total (n=98)	p*
Mujeres	27 (54%)	26 (54%)	53 (54%)	
Hombres	23 (46%)	22 (46%)	45 (46%)	0.6
Hipertensos	9 (18%)	0 (0%)	9 (9%)	0.054
Antecedentes de tabaquismo	2 (4%)	0 (0%)	2 (2%)	0.5
Dislipidémicos	34 (68%)	18 (38%)	52 (53%)	0.04
Homocisteína mayor de 12 $\mu\text{mol/L}$	11 (22%)	14 (29%)	25 (26%)	0.3
Promedio edad (años)	54 (37-77)	54 (37-77)	54 (37-77)	0.9
Promedio glucosa (mg/dL)	169 $\pm$ 73	96 $\pm$ 25	133 $\pm$ 66	<0.0001
Promedio CT (mg/dL)	188 $\pm$ 46	182 $\pm$ 45	185 $\pm$ 45	0.3
Promedio TG (mg/dL)	237 $\pm$ 144	166 $\pm$ 163	201 $\pm$ 156	0.01
Promedio C-LDL (mg/dL)	95 $\pm$ 41	93 $\pm$ 18	94 $\pm$ 38	0.8
Promedio C-HDL (mg/dL)	41 $\pm$ 13	55 $\pm$ 10	43 $\pm$ 13	0.1
Promedio creatinina (mg/dL)	0.81 $\pm$ 0.26	0.81 $\pm$ 0.07	0.81 $\pm$ 0.19	0.3
Promedio de homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ )	8.7 $\pm$ 3.7	9.8 $\pm$ 4.8	9.3 $\pm$ 4.3	0.4
Promedio de depuración de creatinina (mL/min)	106 $\pm$ 14	116 $\pm$ 43	111 $\pm$ 32	0.4

\*p= a través de la  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher o Anova.

Entre los pacientes diabéticos, los sujetos de más de 54 años tuvieron mayores concentraciones de homocisteína que los que eran menores de esa edad ( $11.3 \pm 3.9$  vs  $7.9 \pm 3.4$ , 0.07); sin embargo, esta diferencia no fue significativa.

En los pacientes diabéticos y controles con homocisteinemia, la única variable asociada con el análisis univariado a esta alteración fue la creatinina sérica. Los pacientes hiperhomocisteinémicos tenían mayor promedio de creatinina ( $0.91 \pm 0.18$  vs  $0.77 \pm 0.17$  mg/dL,  $p=0.01$ ) que los sujetos sin hiperhomocisteinemia (Figura 1).



**Figura 1.** Correlación entre las concentraciones de homocisteína y creatinina sérica

## DISCUSIÓN

La prevalencia global de hiperhomocisteinemia en los sujetos estudiados fue de 26%, y en el grupo de diabéticos de 22%. Esta prevalencia en diabéticos es similar a los reportes de Russo y col.<sup>14</sup> (23%), algo inferior al trabajo de Essais y su grupo (28%)<sup>15</sup> y marcadamente superior a lo reportado por Soinio (7%).<sup>16</sup>

Al igual que en otros estudios descritos en la bibliografía, los resultados encontrados en nuestro estudio resultan conflictivos ya que, aunque la mayoría refiere valores promedio de homocisteína superiores en los pacientes diabéticos, otros no reportan este hallazgo e incluso informan valores normales.<sup>17</sup> Estos datos confusos pueden deberse a una serie de factores que influyen en el metabolismo de la homocisteína y, por consiguiente, en sus valores plasmáticos. Algunos de estos factores son la edad,<sup>18,19</sup> la función renal,<sup>20</sup> el estado nutricional y las concentraciones de importantes coenzimas en el metabolismo de la homocisteína, como la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) y el ácido fólico,<sup>21</sup> así como el tabaquismo<sup>22</sup> y algunos grupos de fármacos que pueden ser determinantes en las concentraciones plasmáticas de la homocisteína.

En este estudio se observó que la edad es un factor asociado con mayores concentraciones de homocisteína, como ya se describió. Aunque no se alcanzó significancia estadística, los pacientes diabéticos con mayor edad (más

de 54 años) tuvieron mayor promedio de homocisteína y, aunque por sí misma la edad no puede asociarse con este hecho, es probable que la disminución de la función renal vinculada con la edad, o una disminución del aporte vitamínico podrían, al menos parcialmente, explicar esta diferencia.<sup>19,20</sup>

Aunque las diferencias de los valores de creatinina sérica y los de la depuración de creatinina endógena no fueron diferentes entre ambos grupos estudiados, cuando se estudiaron por separado en el grupo de pacientes diabéticos el promedio de homocisteína fue mayor cuando la tasa de filtrado glomerular estaba disminuida, hecho que no se observó en el grupo control. En otras palabras, en pacientes diabéticos la homocisteinemia se observa cuando la función renal empieza a deteriorarse significativamente.

Este hecho se explica porque existe una fuerte asociación entre la función renal y el metabolismo y aclaración de la homocisteína, donde el mayor deterioro de la función renal condiciona mayores concentraciones de homocisteína plasmática.<sup>19</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitantes. Una de ellas fue que no se analizaron las condiciones nutricionales de los pacientes, ni se realizaron las determinaciones séricas de cobalamina y ácido fólico. Tampoco se consideró para el análisis el uso de medicamentos como la metformina, que interfieren indirectamente en las concentraciones de homocisteína al disminuir las concentraciones de cobalamina.<sup>23</sup>

Es factible, también, que nuestros resultados puedan deberse a que la dieta ingerida por los pacientes era un aporte suficiente de nutrientes, producto de las indicaciones nutricionales prescritas en su alimentación o, bien, como suele ocurrir en la práctica diaria, estos pacientes estuvieron tomando suplementos vitamínicos por automedicación que les aportaron una importante fuente de vitamina B<sub>12</sub> y folatos. Todo ello podría haber influido en que no se haya encontrado una diferencia significativa entre los dos grupos.

En conclusión, aunque no hubo diferencia en los valores de homocisteinemia entre ambos grupos estudiados, nuestros datos demuestran una importante prevalencia de homocisteinemia en el grupo de pacientes diabéticos.

Es notable que nuestros datos muestren que las concentraciones de homocisteína están asociadas con el grado de función renal, de tal suerte que en los pacientes con

nefropatía diabética es posible encontrar mayores concentraciones de homocisteína.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, la evidencia reportada aquí debe servir para diseñar estudios prospectivos que definan con claridad el papel de la homocisteinemia, como un posible factor de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos o, tal vez, sólo como un marcador de riesgo. Los estudios futuros deberán aclarar su significado.

## REFERENCIAS

1. Cardiovascular Diseases: WHO: <http://www.who.int/ncd/cvd/CardioBroch.pdf> 2002.
2. Murray CJL, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;347:1498-1504.
3. Principales causas de mortalidad general 2004. Secretaría de Salud. ([http://www.salud.gob.mx/index\\_2004.html](http://www.salud.gob.mx/index_2004.html)).
4. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83:456S-460S.
5. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
6. Woodward M, Rumley A, Rumley A, Rumley C, et al. The association between homocysteine and myocardial infarction is independent of age, sex, blood pressure, cholesterol, smoking and markers of inflammation: the Glasgow Myocardial Infarction Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:1-5.
7. Aksoy M, Basar Y, Salmayenli N, Ayalp K, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with arterial occlusive disease. *Surg Today* 2006;36:327-331.
8. Giusti B, Marcucci R, Lapini I, et al. Role of hyperhomocysteinemia in aortic disease. *Cell Mol Biol* 2004;50:945-952.
9. Celermaier DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:854-858.
10. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:176-181.
11. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993;34:2051-2061.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
13. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-182.
14. Russo GT, Di Benedetto A, Giorda C, et al. Correlates of total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004;34:197-204.

15. Essais O, Bouzid C, Ouni Z, et al. Factors influencing homocysteinemia in type 2 diabetes patients. *Tunis Med* 2006;84:279-281.
16. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140:94-100.
17. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:66-73.
18. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 1999;69:482-489.
19. Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994;236:633-641.
20. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:891-900.
21. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
22. Volleset SE, Nygard O, Kvale G, et al. The Hordaland Homocysteine Study: lifestyle and total plasma homocysteine in western Norway. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM, editors. *Homocysteine Metabolism from Basic Science to Clinic Medicine*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 1997;pp:177-182.
23. Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 2004;87:780-787.



## Valoración antropométrica y estilos de vida en pacientes internados en el Hospital Regional Mérida del ISSSTE

Jorge B Vargas Correa,\* Lidia Moreno Macías,\*\* Felipe Pineda Cárdenas,\*\*\* Raúl Trejo Tejero,\*\*\* César A Martínez Campos\*\*\* Rogelio Mis Fernández\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la malnutrición se observa en alrededor de 50% de los ingresos a hospitales y es una complicación que influye en la eficacia de los tratamientos, riesgos de complicaciones, costos, pronóstico, mortalidad y estancia intrahospitalaria del paciente. Sin embargo, el panorama nutricional del paciente hospitalizado está cambiando; se encuentra hasta 40% de pacientes con sobrepeso. Esta condición cambiante va aparejada con las enfermedades crónicas que padecen, y puede estar relacionada con cambios en los hábitos alimentarios y en el estilo de vida.

**Objetivo:** analizar el IMC de pacientes ingresados al Hospital Regional Mérida en el servicio de Medicina Interna, en relación con sus hábitos de dieta y actividad física.

**Material y método:** estudio transversal y observacional efectuado en el Hospital Regional Mérida del ISSSTE en pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna durante el periodo de febrero 2006 a agosto 2007. Se evaluó el estado nutricional con base en el IMC, el nivel de actividad física y el consumo de alimentos.

**Resultados:** cerca de 40% de los pacientes tuvo IMC normal; 10% tenían desnutrición. El 48% tuvo exceso de peso; 19% obesidad. El 53% llevaba una dieta que no cubría los requerimientos de energía; 88% de los pacientes reportaron consumir dietas con inadecuado equilibrio de macronutrientes. Un gran porcentaje de los pacientes (61%) ingería más proteínas de las requeridas. El 86 y 96% de los pacientes con sobrepeso y obesidad, respectivamente, reportaron que las actividades que realizaban eran de sedentarias a leves.

**Conclusión:** el exceso de peso de los pacientes puede estar relacionado más con la falta de ejercicio y en menor medida con la dieta.

**Palabras clave:** malnutrición en hospitales, estilos de vida, Índice de Masa Corporal.

### ABSTRACT

**Background:** Malnutrition is observed in about 50% of admission in hospitals, being a complication, which influences the efficacy of treatments, complications, costs, prognosis, mortality and hospital stay patient, however the nutritional panorama of the hospitalized patient is changing, finding up to 40 % of patients with overweight in this group. This changing condition go with chronic diseases who suffer, and may be related with changes in eating habits and lifestyle.

**Objective:** To analyze the BMI of patients admitted to the Regional Hospital of Mérida in the Internal Medicine Department in relation to dietary habits and physical activity

**Methods:** There was a transversal and observational study conducted on Mérida's Hospital Regional ISSSTE, patients admitted in the service of internal medicine during the period February 2006 to August 2007. Appraise the nutritional state based on the BMI, the level of physical activity and food intake.

**Results:** 40 % of patients had a normal BMI; 10 % presented malnutrition, 48 % had overweight; 19 % obesity. 53 % had a diet that did not cover the requirements of energy, 88 % of patients reported consume diets with inappropriate balance between the macronutrients. A large percentage of patients (61 %) had a higher intake of protein , 86 % and 96 % of patients with overweight and obesity respectively, said that activities are sedentary to mild.

**Conclusions:** Overweight in the patients can be linked with lack of exercise and in minor degree, associated with the diet.

**Key words:** malnutrition in hospitals, lifestyles, Body Mass Index

\* Jefe del servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Mérida, ISSSTE.

\*\* Facultad de Medicina. Escuela de Nutrición. Universidad Autónoma de Yucatán.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Mérida, ISSSTE.

97000 Yucatán. Correo electrónico: hjbvcmr@prodigy.net.mx  
Recibido: enero, 2009. Aceptado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Correa JB, Moreno-Macías L, Pineda-Cárdenas F, Trejo-Tejero R y col. Valoración antropométrica y estilos de vida en pacientes internados en el Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Med Int Mex 2010;26(3):213-218.

Correspondencia: Dr. Jorge B Vargas Correa, Hospital Regional Mérida del ISSSTE, avenida 7 número 250, colonia Pensiones, Mérida

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

La malnutrición es un componente frecuente de las enfermedades agudas y crónicas, se le encuentra en alrededor de 50% de todos los adultos hospitalizados. Es una complicación<sup>1</sup> que influye en la eficacia de los tratamientos, los riesgos de complicaciones, los costos, el pronóstico, la mortalidad y la estancia intrahospitalaria del paciente.<sup>1-10</sup> Sin embargo, hoy día el panorama nutricional del paciente hospitalizado ha cambiado, se encuentra hasta 40% de sobrepeso en este grupo poblacional,<sup>11</sup> como se demostró en una investigación previa efectuada en el Hospital Regional Mérida del ISSSTE.

También se han identificado algunos componentes alimentarios específicos que aumentan la probabilidad de aparición de estas enfermedades, así como las intervenciones adecuadas para modificar su repercusión.<sup>12</sup> La epidemia creciente de enfermedades crónicas que aqueja a los países desarrollados y en vías de desarrollo está relacionada con los cambios en los hábitos alimentarios y del estilo de vida.

El aumento de la cantidad y la calidad de las grasas consumidas en la dieta es una característica importante de la transición nutricional reflejada en los regímenes alimentarios nacionales de los países. Se observan grandes diferencias en la cantidad de grasas totales (es decir, grasas de los alimentos y grasas y aceites agregados) disponibles para el consumo humano entre las distintas regiones del mundo. El consumo más bajo se registra en África, mientras que el consumo más alto se observa en zonas de América del Norte y Europa. Lo destacable es que ha habido un aumento notable de la ingestión de grasas en la alimentación durante los tres últimos decenios (Cuadro 1), y que este aumento ha tenido lugar prácticamente en todas partes, excepto en África, donde se ha estancado el consumo. El aumento de la oferta de grasa alimentaria en todo el mundo supera el aumento de la oferta de proteínas alimentarias. La oferta mundial media de grasa ha aumentado en 20 g *per capita* diarios desde 1967-1969. Este aumento de la disponibilidad ha sido especialmente pronunciado en las Américas, Asia oriental y la Comunidad Europea. El porcentaje de energía aportada por las grasas de la dieta supera 30% en las regiones industrializadas, pero también está aumentando en casi todas las otras regiones.<sup>13, 14</sup>

Son reveladores, asimismo, los resultados de los estudios de los hábitos de compra de las personas, encaminados a comprender la relación entre el nivel educativo o los

ingresos y los diferentes tipos o cantidades de alimentos básicos adquiridos en distintos momentos. Investigaciones realizadas en China muestran que durante el último decenio las prácticas adquisitivas en relación con los ingresos han experimentado cambios profundos. Los estudios revelan que en ese país los ingresos adicionales afectan a los pobres de distinta forma que a los ricos, pues aumentan la ingestión de grasas de los primeros más que la de los segundos.<sup>15</sup>

Una combinación de actividad física, diversidad de alimentos e interacción social amplia constituye, probablemente, el perfil del modo de vida más adecuado para optimizar la salud, con el resultado de mayor longevidad y envejecimiento sano. Según algunos datos, para garantizar una dieta sana es necesario tomar, a lo largo de una semana, al menos 20, y probablemente hasta 30, tipos de alimentos biológicamente distintos, con predominio de los de origen vegetal.

El aumento de la industrialización, la urbanización y la mecanización que tiene lugar en la mayor parte de los países del mundo se asocia con cambios en la dieta y los hábitos; en particular, las dietas contienen cada vez más alimentos ricos en grasas y energía y los modos de vida son más sedentarios. En muchos países en desarrollo que se encuentran en fase de transición económica, a menudo coexisten en la misma población (o incluso en la misma familia) niveles crecientes de obesidad con desnutrición crónica. El aumento en la incidencia de obesidad a lo largo de los últimos 30 años se ha visto acompañado de un aumento espectacular de la prevalencia de diabetes.<sup>15</sup>

Hay pruebas convincentes de que una ingestión elevada de alimentos ricos en energía favorece el aumento de peso. En los países de ingresos elevados (y cada vez más en los países de bajos ingresos), estos alimentos no sólo están muy elaborados (pobres en polisacáridos no amiláceos) sino que también son muy pobres en micronutrientes, lo que reduce aún más su valor nutricional. Los alimentos ricos en energía suelen tener un alto contenido de grasas (por ejemplo: mantequilla, aceites, alimentos fritos), azúcares o almidón, mientras que los alimentos poco energéticos tienen un elevado contenido de agua (por ejemplo las frutas y verduras). En varios ensayos en los que se ha manipulado de forma encubierta el contenido de grasa y la concentración de energía de la dieta, los resultados respaldan la opinión de que el denominado “sobre-consumo pasivo” de energía total se produce cuando la densidad

**Cuadro 1.** Tendencias de la oferta alimentaria

Región	Oferta de grasa (gramos per capita diarios)				Valoración entre 1967-1969 y 1997-1999
	1967-1969	1977-1979	1987-1989	1997-1999	
Mundo	53	57	67	73	20
África del Norte	44	58	65	64	20
África Subsahariana*	41	43	41	45	4
América del Norte	117	125	138	143	26
América Latina y el Caribe	54	65	73	79	25
China	24	27	48	79	55
Asia Oriental y Sudoriental	28	32	44	52	24
Asia Meridional	29	32	39	45	16
Comunidad Europea	117	128	143	148	31
Europa Oriental	90	111	116	104	14
Cercano Oriente	51	62	73	70	19
Oceanía	102	102	113	113	11

\* Excluida Sudáfrica.

Fuente: FAOSTAT, 2003.

de energía de la dieta es alta, y de que ése es casi siempre el caso en las dietas ricas en grasas. Un metanálisis de 16 ensayos de consumo *ad libitum* de dietas muy ricas en grasas frente a dietas pobres en grasas por espacio de al menos dos meses lleva a concluir que a una reducción de 10% del contenido de grasas le corresponde una disminución de aproximadamente 1 MJ del aporte calórico, y de unos 3 kg del peso corporal.<sup>16</sup> A nivel poblacional, 3 kg equivalen a cerca de una unidad de IMC o una diferencia de 5% en la prevalencia de obesidad. Sin embargo, esos estudios son difíciles de enmascarar, y hay otros efectos no fisiológicos que pueden influir en las observaciones.<sup>17</sup> Aunque la energía procedente de las grasas no engorda más que la misma cantidad de energía procedente de los carbohidratos o las proteínas, las dietas ricas en grasas tienden a ser concentradas en energía. Una importante excepción al respecto son las dietas basadas, principalmente, en alimentos con poca densidad calórica (verduras, leguminosas, frutas) pero con un porcentaje relativamente elevado de energía en forma de grasas procedentes de aceites añadidos.

El cambio de la dieta tradicional a una dieta con alimentos de alta densidad energética aunado a la rutina cada vez más sedentaria, son probablemente el origen de enfermedades crónico degenerativas que de no modificarse oportunamente, los daños a la salud serán importantes e irreversibles, a pesar del mejor tratamiento farmacológico. La obesidad, las enfermedades cardiovasculares,

la diabetes mellitus, y las complicaciones que de ellas derivan ocupan los primeros lugares en la prevalencia de pacientes hospitalizados, lo que está obligando a que se modifiquen los enfoques de la atención clínica hacia una atención biopsicosocial, para lo cual es necesario reconocer los estilos de vida de la población que demanda dicha atención hospitalaria, por lo que se analiza el IMC de pacientes ingresados al Hospital Regional Mérida en el servicio de Medicina Interna, en relación con sus hábitos de dieta y actividad física.

## METODOLOGÍA

Estudio transversal y observacional efectuado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSTE. La población de estudio fueron todos los pacientes mayores de 15 años que ingresaron a ese servicio entre febrero de 2006 y agosto de 2007.

La recolección de los datos se llevó a cabo simultáneamente con el reclutamiento de la población y se realizó aplicando un cuestionario previamente piloteado.

Personal capacitado fue el responsable de la recolección de los datos a través de entrevista directa con el paciente o por entrevista con el familiar en presencia del paciente. De cada paciente se obtuvo: información sociodemográfica (edad, estado civil, sexo, etc.), antropométrica, dietética y de actividad física. Los datos antropométricos que se obtuvieron fueron peso y talla. El

peso se determinó con una báscula clínica mecánica y se registró como base al kilogramo más cercano. La talla se obtuvo con un estadímetro de pared; su aplicación requiere que el paciente se mantenga de pie. En los pacientes imposibilitados para mantenerse en pie, se les determinó la talla utilizando la medición de altura de rodilla y aplicando las fórmulas específicas para cada sexo. A partir del peso y talla se construyó el Índice de Masa Corporal (IMC) y para su interpretación se aplicaron los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud. A través del recordatorio de 24 horas se registró la dieta que el paciente consumió el día previo a su ingreso hospitalario. La información se obtuvo en medidas caseras, se realizó la conversión a gramos y mililitros para, posteriormente, obtener la cantidad de energía (kcal), proteínas (g), lípidos (g) e hidratos de carbono (g). Se valoró el equilibrio (proteínas 10 a 15%, lípidos 25 a 30 e hidratos de carbono 55 a 60%) y adecuación (adecuada al sexo, edad, actividad física, estado de salud, etc.) de la dieta

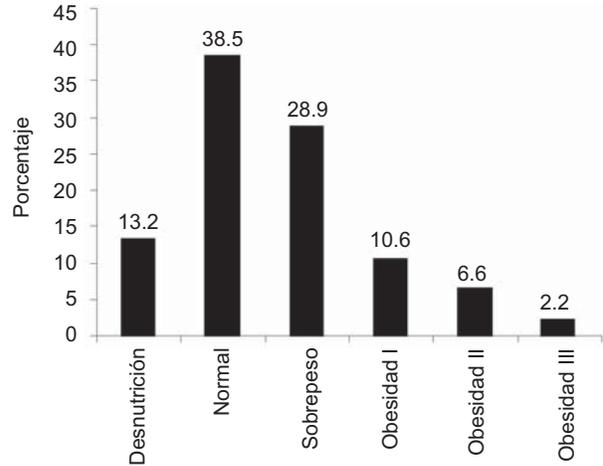
Se obtuvo el consentimiento informado de la totalidad de los pacientes; después que se les informó la finalidad del estudio y de los procedimientos a realizar, se aseguró la confidencialidad de los datos. El análisis de datos se basó en estadística descriptiva.

**RESULTADOS**

Se analizaron los datos antropométricos de 546 pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE entre febrero de 2006 y agosto de 2007; de los cuales 53% (289) correspondieron al sexo masculino. La edad promedio de la población estudiada fue de 63 años.

Las enfermedades que se diagnosticaron durante la estancia hospitalaria de los pacientes fueron principalmente cardiopatías, nefropatías y diabetes mellitus; seguidas por cáncer y cirrosis hepática.

En la evaluación del estado nutricional basado en el IMC, se observó que cerca de cuatro de cada diez pacientes tuvieron un IMC normal; mientras que más de 10% (72) tenían desnutrición. Es de llamar la atención el alto porcentaje de pacientes con exceso de peso; 29% (158) reflejó IMC establecido como sobrepeso y 19% (106) tuvo obesidad en cualquiera de sus tres categorías. (Figura 1) Paradójicamente, la encuesta dietética del consumo de alimentos 24 horas previo al ingreso hospitalario del pa-



**Figura 1.** Estado de nutrición según IMC de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional Mérida ISSSTE.

ciente, mostró que 53% de ellos consumieron una dieta que no cubría los requerimientos de energía, 22% consumió una dieta con exceso de energía y únicamente cerca de la cuarta parte (24%) de la población consumió la cantidad energética requerida; además, 88% de los pacientes reportó consumir dietas con inadecuado equilibrio entre los macronutrientes (proteínas, lípidos e hidratos de carbono) y 90% consumió una dieta inadecuada (Cuadro 2). Un gran porcentaje de los pacientes (61%) tuvo una ingestión de proteínas superior a la requerida, siendo ésta una condición muy desfavorable e, inclusive, que puede agravar la enfermedad que les llevó a requerir la hospitalización. (Cuadro 3)

El 86 y 96% de los pacientes con sobrepeso y obesidad, respectivamente, reportaron que las actividades que realizan son de sedentarias a leves (Cuadro 4).

Con lo anterior se observa que, aparentemente, el exceso de peso de los pacientes puede estar relacionado

**Cuadro 2.** Porcentaje de la población con apego a las características de la dieta correcta

Características de una dieta correcta	Características de una dieta correcta	
	Sí cumplió (%)	No cumplió (%)
Variada	72	28
Suficiente	30	70
Completa	27	73
Adecuación	10	90
Equilibrada	12	88

**Cuadro 3.** Porcentaje de pacientes que consumieron dietas con o sin equilibrio entre los macronutrientes

	Proteínas (%)	Lípidos (%)	HCO (%)
Deficiente	21%	48%	40%
Adecuado	18%	20%	35%
Excesivo	61%	32%	25%

**Cuadro 4.** Actividad física según el IMC de los pacientes hospitalizados

Clasificación de IMC	Población (%)	Porcentaje que realiza actividad física			
		Sedentaria	Leve	Moderada	Severa
Normal	38	54	42	4	0
Sobrepeso	29	57	29	14	0
Obesidad	19	48	48	4	0

más con la falta de ejercicio y en menor medida con la dieta; sin embargo, aún cuando la dieta es baja en energía es necesario otorgar adecuada orientación alimentaria a los pacientes para mejorar el equilibrio en el consumo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

## DISCUSIÓN

En el Hospital Regional Mérida del ISSSTE cerca de 50% de los pacientes internados en el servicio de Medicina Interna tenía sobrepeso y obesidad, relacionado con escasa actividad física, consumo de dietas hipoenergéticas e hiperproteicas.

Los registros de alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes hospitalizados son una condición alarmante pero, sobre todo, es una situación que marca una tendencia al cambio en la atención a los pacientes. Durante décadas, los protocolos clínicos se establecieron para otorgar el tratamiento requerido por pacientes con riesgo o franca desnutrición; haciéndose notoria ésta hasta en 50% de todos ellos.<sup>1</sup> Conscientes de que la transición nutricional que ya está en fase de globalización está dejando graves estragos en costos a la salud y en la calidad de vida, es necesario que los profesionales de la salud tomen conciencia de la importancia de observar al paciente como un sujeto inmerso en un ambiente social, donde factores modificables como la dieta y la actividad física juegan un papel determinante en el tratamiento del paciente.<sup>12</sup>

Es probable que exista una mala conceptualización por parte del derechohabiente del ISSSTE acerca del término “buena alimentación”, ya que nuestros pacientes reportaron consumir mayor cantidad de proteínas y de grasas que carbohidratos; esto, muy probablemente, por falta de asesoría nutricional oportuna que, aunada a las grandes campañas de mercadeo que efectúa la industria de la alimentación con respecto al consumo de determinados alimentos,<sup>15, 21-23</sup> como se ha observado en otros países, está ocasionando que el paciente tome decisiones equivocadas para su propia salud.

El aumento en la ingestión diaria de nutrientes con alto contenido energético, como el consumo de grasas y la escasa actividad física, es un factor a considerar para explicar este exceso de peso observado en nuestros pacientes. Esto hace imperioso replantear programas de orientación en salud nutricional para los derechohabientes, ya que de otra manera se estará contribuyendo a promover la epidemia silenciosa de la obesidad y su repercusión en enfermedades que causan grandes gastos a la institución, como la diabetes no insulino dependiente, cardiopatías, hipertensión etc.,<sup>15, 24-26</sup> y que a la larga afectarán a los descendientes de estos pacientes.<sup>27, 28</sup>

La valoración integral que presta el servicio de Medicina Interna, a su ingreso y durante su estancia hospitalaria, como parte complementaria de su valoración, está a cargo de un equipo de salud integral constituido por el médico tratante, residentes de la especialidad de Medicina Interna, becarios de pregrado, pasante en Nutrición (Programa de Servicio Social para Pasantes de Nutrición, en colaboración con el servicio de postgrado y Servicio Social de la Universidad Autónoma de Yucatán), trabajadora social y enfermera.

Llama la atención estar encontrando datos cambiantes del entorno hospitalario, que consideramos parte del proceso de globalización, así como de la mercadotecnia que se utiliza como parte de ella, y que está cambiando los parámetros de una “vida adecuada y sana”.

## REFERENCIAS

1. Pirlich M, Schütz T, Kemps M y col. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003; 21:245-51.
2. Barrocas A. Nutritional support of the medical patient. *Hosp Mater Manage Q* 1996;7(3):1-15.

3. Martineau J, Bauer JD, Isenring E, Cohen S. Malnutrition determined by patient-generated subjective global assessment associated with poor outcomes in acute stroke patients. *Clin Nutr* 2005;24(6):1073-1077.
4. Sánchez-López AM, Moreno-Torres R, Pérez de la Cruz AJ, Orduña R, y col. Prevalencia de desnutrición en pacientes ingresados en un hospital de rehabilitación y traumatología. *Nutr Hosp* 2005;20(2):121-130.
5. McWhirter JP, Pennington C. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:945-948.
6. Lochs H, Dervenis C. Malnutrition: the ignored risk factor. *Dig Dis* 2003;21:196-197.
7. Naber THJ, Schermer T, De Bree A, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1232-1239.
8. Socarrás MM, Bolet M, Fernández T, Morales MC, y col. Algunas causas que llevan a la desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Rev Cubana Med* 2004;43:2-3.
9. McWhirter JP, Pennington C. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:945-948.
10. Bowers S. Nutrition support for malnourished, acute ill adults. *Medsurg Nursing* 1999;8(3):145-166.
11. Vargas Correa JB, Moreno Macias L, en prensa, cartel en Congreso Nacional de Medicina Interna 2008.
12. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 916. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.
13. Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutrition Reviews* 1997;55:31-43.
14. Popkin BM. Nutrition in transition: the changing global nutrition challenge. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2001; 10(Suppl. 1):S13-S18.
15. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002: Reducir los riesgos y promover una vida sana. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.
16. Astrup A, et al. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *International Journal of Obesity* 2000;24:1545-1552.
17. Willett WC. Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obesity Reviews* 2000;3:59-68.
18. Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Dommarco J. Manual de procedimientos para proyectos de nutrición. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
19. Bourges H. Los alimentos y la dieta. En: Casanueva E, Kauffer-Horwitz M, Pérez Lizaur AB y Arroyo P. *Nutriología Médica*. 3ª ed. México: McGraw-Hill, 2008.
20. Nestle M. *Food Politics*. Berkeley: University of California Press, 2002.
21. Nestle M. The ironic politics of obesity. *Science* 2003;299:781.
22. Robinson TN. Does television cause childhood obesity? *Journal of American Medical Association* 1998;279:959-960.
23. Borzekowski DL, Robinson TN. The 30-second effect: an experiment revealing the impact of television commercials on food preferences of preschoolers. *Journal of the American Dietetic Association* 2001;101:42-46.
24. Stevens G, Díaz RH, Thomas KJA, et al. Characterizing the epidemiological Transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries, and risk factor. *Plos Med* 2008;5(6):e125.
25. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 797).
26. Diet, physical activity and health. Geneva: World Health Organization, 2002 (documents A55/16 and A55/16 Corr.1).
27. Barker DJP, et al. Weight gain in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-580.
28. Barker DJP, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.



## Nefropatía por medio de contraste en angiografía cardiaca

Rubén Valdez Díaz,\* Raúl Wong Estrello,\*\* Erick Flores Ydrack,\*\* Alberto Esteban Basoni Ruiz,\*\* Carlos Gerardo Esquivel Molina,\* Luis Arturo González Ortiz,\*\*\* Lucio Chávez Landeros,\*\*\*\* José Luis López Robledo<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la nefropatía por medio de contraste es uno de los factores etiológicos más importantes de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, causa significativa de morbilidad y mortalidad, altos costos y estancias hospitalarias prolongadas.

**Objetivo:** determinar la incidencia de nefropatía por medio de contraste en sujetos con angiografía cardiaca y variación de la función renal y creatinina sérica a las 24, 48 y 72 horas posteriores al procedimiento.

**Material y método:** estudio longitudinal, descriptivo y observacional efectuado en 217 sujetos consecutivos a quienes se realizó angiografía cardiaca con creatinina sérica basal a las 24, 48 y 72 horas posteriores al procedimiento y depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. La nefropatía se definió por medio de contraste como un aumento de creatinina sérica  $\geq 0.5$  mg/dL o relativo  $\geq 25\%$  en las 48 después del procedimiento.

**Resultados:** se determinó la creatinina sérica a las 24 h: 217 sujetos, 48 h: 111 sujetos y 72 h: 76 sujetos. De 217 sujetos, 16 (7.3%) con nefropatía por medio de contraste. Se registró menor depuración de creatinina sérica a las 24 h de 7.74 mL/min (11.9%), 48 h de 17.32 mL/min (26.87%), 72 h de 19.48 mL/min (30.22%) con respecto a la basal.

**Conclusiones:** la incidencia de nefropatía por medio de contraste es  $\sim$  a la reportada. La insuficiencia renal previa, hiperglucemia, hombres y FEVI  $< 50\%$  son predictores de nefropatía por medio de contraste. Existe disminución de la frecuencia respiratoria a las 48 y 72 horas.

**Palabras clave:** angiografía cardiaca, medio de contraste, insuficiencia renal aguda.

### ABSTRACT

**Background:** The nephropathies by means of contrast it is one of the factors more important etiologists of sharp renal inadequacy in hospitalized patients, being constituted in a significant cause of morbimortality.

**Objective:** To determine the incidence of contrast induced nephropathy in subjects undergoing cardiac angiography, as well as the variation of renal function and serum creatinine at 24, 48 and 72 hours after the procedure.

**Material and Method:** We studied 217 consecutive subjects undergoing cardiac angiography, with determination of serum creatinine before the procedure. It was determined the serum creatinine at 24, 48 and 72 hours after the procedure and creatinine clearance by formula of Cockcroft-Gault. Contrast induced nephropathy was defined as an absolute increase in the serum creatinine level  $\geq 0.5$  mg/dl or  $\geq 25\%$  within 48 hours after the procedure.

**Results:** We determined the serum creatinine at 24 hours: 217 subjects, at 48 hours: 111 subjects, and at 72 hours: 76 subjects. Sixteen (7.3%) of the 217 subjects, developed contrast induced nephropathy. The following factors were predictors of contrast induced nephropathy: glucose  $> 122$  mg/dL (odds ratio [OR] = 7.30), serum creatinine level  $> 1.5$  mg/dL (OR = 122.06), Men (OR = 7.71), left ventricular ejection fraction  $< 50\%$  (OR = 4.6). There was a decrease of creatinine clearance within 24 hours of 7.74 mL/min (11.9%), at 48 hours of 17.32 mL/min (26.87%), at 72 hours of 19.48 mL/min (30.22%) with respect to the basal level of creatinine clearance.

**Conclusions:** The incidence of contrast induced nephropathy is similar to that reported in literature. The pre-existing renal insufficiency, hyperglycemia, gender (male) and left ventricular ejection fraction  $< 50\%$  are predictors of contrast induced nephropathy. There is greater variation of renal function at 48 hours after the procedure.

**Key words:** Cardiac angiography, Contrast medium, Acute renal failure.

\* Médico Internista.

\*\* Médico cardiólogo, jefe del Departamento de Hemodinamia.

\*\*\* Médico cardiólogo intervencionista, adscrito al Departamento de Hemodinamia.

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

<sup>1</sup> Médico cardiólogo adscrito a la Unidad Cuidados Intensivos. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Av. Dr. Fleming 526 Sur, Zona Centro, Gómez Palacio, Dgo. Correo electrónico: cgesqui@hotmail.com

Recibido: 5 de febrero, 2010. Aceptado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: Valdez-Díaz R, Wong-Estrello R, Flores-Ydrack E, Basoni-Ruiz AE y col. Nefropatía por medio de contraste en angiografía cardiaca. Med Int Mex 2010;26(3):226-236. [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Con el incremento en el tipo y número de procedimientos diagnósticos y de tratamiento especializado en Cardiología, la práctica cotidiana de la cardiología intervencionista en el departamento de Hemodinamia y, el daño renal secundario por la exposición al medio de contraste, se ha convertido en una condición clínica frecuente intrahospitalaria. La nefropatía por medio de contraste es uno de los factores etiológicos más importantes de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, constituyéndose en una causa significativa de morbilidad y mortalidad, altos costos y estancias hospitalarias prolongadas.<sup>1</sup>

La nefropatía por medio de contraste se define como una alteración iatrogénica consistente en aumento absoluto > 0.5 mg o relativo mayor de 25% de la creatinina sérica, comparado con el basal, que ocurre en las 24-48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de insuficiencia renal aguda. En general, el pico de creatinina ocurre en los 3 a 5 días de la aplicación del radiofármaco; sin embargo, una pequeña proporción de pacientes puede llegar a padecer nefropatía después de una semana de la aplicación del medio de contraste.<sup>1,2,3</sup>

En lo que respecta a epidemiología, la nefropatía por medio de contraste se considera la tercera causa más común de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, lo cual ocurre con una frecuencia de 1 a 12% de los casos en poblaciones no seleccionadas o de bajo riesgo y en 26-50% en poblaciones de alto riesgo. Los datos sugieren que entre 0.44 a 0.8% de los pacientes expuestos a un medio de contraste recibirán terapia de reemplazo renal con diálisis, mientras que entre 5 y 10% de los que ya cursan con la nefropatía requerirán diálisis de manera transitoria y menos de 1% de forma definitiva. La incidencia de nefropatía por medio de contraste varía según la población estudiada y depende de la coexistencia de los siguientes factores de riesgo:

*a)* Insuficiencia renal preexistente: es el factor de riesgo más importante para nefropatía por medio de contraste. Una disfunción renal mínima (creatinina > 1.2 mg/dL) aumenta de forma exponencial el riesgo. Por encima de 1.5 mg/dL de creatinina existe un riesgo 21 veces mayor que en los pacientes con función renal normal. *b)* Existe una fuerte asociación entre diabetes mellitus con disfunción renal previa y nefropatía por medio de contraste (5 a 30%). *c)* Volumen de medio de contraste utilizado: hay estudios que sugieren que el volumen de contraste

utilizado se correlaciona directamente con el riesgo de nefropatía por medio de contraste, lo que sugiere el uso máximo dosificado de 5 mL/kg de peso/creatinina sérica. *d)* Edad: relacionada con la declinación de la filtración glomerular es otro factor independiente, se reporta un riesgo hasta tres veces mayor en octogenarios comparado con pacientes jóvenes. *e)* Hipertensión arterial. *f)* El infarto agudo del miocardio en las primeras 24 horas después de aplicado el contraste, inestabilidad hemodinámica y el uso de balón de contrapulsación aórtica durante el procedimiento percutáneo, son factores de riesgo importante. *g)* Algunos medicamentos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antiinflamatorios no esteroides podrían tener algunos efectos en la hemodinámica renal que incrementarían el riesgo de nefrotoxicidad. Así mismo, a pesar de no existir evidencia concluyente al respecto, es recomendable suspender la metformina 48 horas antes del procedimiento y reiniciarla después que se descarte nefrotoxicidad secundaria a la exposición de contraste ya que podría favorecer la aparición de acidosis láctica, especialmente en pacientes con factores de riesgo. Algunas consideraciones prerrenales, como la deshidratación, incrementan el riesgo de nefropatía por medio de contraste. La insuficiencia cardiaca se señaló como factor independiente en algunos estudios, dado que los pacientes se encontraban en tratamiento con diurético o restricción hídrica. También se ha implicado al mieloma múltiple con la precipitación de proteínas, la insuficiencia renal y la deshidratación concomitante.<sup>2</sup> Es de gran importancia la identificación de pacientes con deterioro renal previo mínimo, así como la estratificación del riesgo de nefropatía por medio de contraste y las medidas profilácticas. En el Cuadro 1 pueden observarse los factores para estratificación. Es necesario conocer los medios de contraste yodados utilizados: *a)* monómeros iónicos, *b)* dímeros iónicos, *c)* monómeros no iónicos, *d)* dímeros no iónicos. Los monómeros poseen un anillo bencénico y los dímeros tienen dos. Se dividen en iónicos (se ionizan en solución) y no iónicos. La presión osmótica de estos agentes produce efectos secundarios, como alteraciones de la permeabilidad de membranas biológicas y dolor, que pueden reducirse mediante la disolución del medio de contraste o la sustitución de los compuestos iónicos por no iónicos. Los agentes iónicos tienen hasta seis veces la osmolaridad sérica y la implicación sobre efectos adversos es obvia y, por lo tanto, reducir la osmolaridad es un objetivo deseable. Los agen-

**Cuadro 1.** Identificación de pacientes en riesgo de nefropatía por contraste*Pacientes de alto riesgo*

Pacientes con depuración de creatinina < 25 mL/min  
 Pacientes con depuración de creatinina 25 - 50 mL/min y otros factores de riesgo (diabetes, otros procedimientos recientes, insuficiencia cardíaca)

*Pacientes de alto riesgo intermedio*

Pacientes con depuración de creatinina 25 - 50 mL/min  
 Pacientes con depuración de creatinina > 50 mL/min y otros factores de riesgo

tes no iónicos no se ionizan en solución y proveen mayor cantidad de partículas de yodo en un volumen dado; es decir, poseen un contenido equivalente de yodo con una osmolaridad menor que los agentes iónicos. El medio de contraste se clasifica, entonces, como: hipo, iso o hiperosmolar, según posean una osmolaridad menor, igual o mayor respectivamente en relación con la del plasma. Dentro del grupo de los medios de contraste iónicos o de alta osmolaridad (800-1,500 mosmol/kg) se encuentran: meglumine (diatrizoato, gadopentate, iodipamide, y el iothalamato), diatrizoato y el iothalamato sódico. Los no iónicos o de baja osmolaridad (600-850 mosmol/kg) incluyen el gadoteridol, iohexol, ioversol, metrizamide y el iopamidol; en tanto que en el grupo de los isoosmolares (290 mosmol/kg) se incluye el iodixanol.<sup>1,2</sup> Se han realizado múltiples estudios para determinar la incidencia de nefropatía comparando los diferentes medios de contraste entre sí, pero los datos actuales no soportan la teoría de que todos los medios iso-osmolares ofrecen mejores resultados que los medios hiposmolares, pero sí podemos concluir que el uso de medios hipo o isoosmolares se ha asociado con reducción de la incidencia de nefropatía por medios de contraste en pacientes de alto riesgo, especialmente en diabéticos. Tienen poca o nula ventaja cuando se les compara con los medios iónicos en pacientes con función renal normal (grupo de bajo riesgo).

El volumen infundido se relaciona de manera directa con el riesgo de daño renal. En pacientes a quienes se realiza angiografía coronaria, cada 100 mL administrados de medio de contraste se asocian con un incremento significativo de nefropatía de 12% (RM 1.12 por cada 100 mL,  $p = 0.02$ ). Para pacientes con creatinina sérica mayor de 2 mg/dL, un volumen infundido menor de 125 mL se asoció con incremento de 2% del riesgo de llegar a padecer nefropatía, mientras que un volumen mayor de

125 mL se asoció con incremento de 19%. Se concluyó que dosis menores de 2 mL/kg son seguras. Un método sencillo para determinar la dosis máxima de medio de contraste se deriva de la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis máxima: } \frac{5 \text{ mL x peso (kg)}}{\text{P creat}}$$

Dosis superiores se asociaron con incremento en el riesgo de diálisis y de la mortalidad intrahospitalaria. También es un factor de riesgo independiente del volumen, la infusión del medio por segunda vez dentro de las 72 horas después de la primera aplicación. (Cuadro 2)<sup>4</sup> Como parte de la fisiopatología de la nefropatía inducida por medio de contraste, estos agentes inducen una respuesta hemodinámica bifásica: un periodo breve de vasodilatación seguido por un periodo variable de vasoconstricción renal. Aunque son muchos los factores implicados, los eventos que la expliquen no son conocidos con precisión. Algunos mecanismos involucrados en la producción de nefropatía por medio de contraste son: 1) isquemia medular: se produce por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno. Normalmente existe una baja tensión de oxígeno en la médula renal debida a un precario aporte regional de oxígeno y un consumo metabólico alto resultante de la reabsorción activa de sodio. Al filtrarse una alta carga de solutos del medio de contraste, se incrementa la entrega de sodio

**Cuadro 2.** Factores de riesgo para nefropatía por medios de contraste

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Razón de momios (IC 95%)</i>
<b>Relacionados con el paciente</b>	
Creatinina sérica	
1.2-1.9 mg/dL	2.42 (2.54-3.79)
2.0-2.9 mg/dL	7.37 (4.78-11.39)
> 3 mg/dL	12.82 (8.01-20.54)
Diabetes mellitus	5.47 (1.40-21.32)
Edad (incremento por año)	1.02 (1.01-1.03)
Insuficiencia cardíaca	1.53 (1.21-2.10)
Hipertensión arterial	1.20 (1.06-1.36)
Bajo volumen efectivo circulatorio	1.19 (0.72-1.95)
Infarto del miocardio	1.85 (1.31-2.63)
Uso de balón de contra pulsación aórtica	1.94 (1.08-3.49)
<b>Relacionados con el medio de contraste</b>	
Osmolaridad	0.50 (0.36-0.68)
Volumen (por 100 mL)	1.12 (1.02-1.23)

y cloro al asa de Henle, lo cual incrementa el consumo de oxígeno y, además, disminuye el flujo sanguíneo. 2) Nefrotoxicidad directa: al estar en contacto el medio de contraste con células del túbulo contorneado proximal se altera el metabolismo celular y la liberación de enzimas intracelulares. 3) Obstrucción tubular: los medios de contraste aumentan la excreción de uratos luego de la exposición, en presencia de deshidratación, éstos se precipitan y producen obstrucción intratubular. El desequilibrio entre sustancias biológicamente activas, vasoconstrictoras y vasodilatadoras, puede explicar el predominio de la vasoconstricción, sobre todo a nivel medular. Algunos estudios han implicado alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona, síntesis de óxido nítrico, metabolismo de adenosina, producción de prostaciclina y endotelina, como parte del complejo fisiopatológico.

Las sustancias vasoconstrictoras implicadas son: vasopresina, angiotensina II, dopamina, adenosina y la endotelina; en tanto que los vasodilatadores incluyen el óxido nítrico y la prostaciclina. Otros factores implicados en la reducción del flujo sanguíneo renal son el incremento en la viscosidad sanguínea y de la agregación eritrocitaria inducidas por el contraste. La solución salina hiperosmolar y el manitol pueden causar vasoconstricción renal, reducción del flujo sanguíneo renal y disminución de la tasa de filtración glomerular. El mecanismo por el que se incrementa la producción de radicales libres, no es bien conocido; estas moléculas pueden tener un efecto directo sobre la membrana basal y el mesangio, e indirecto mediante la estimulación de la quimiotaxis. Una posible explicación a la generación de estas especies reactivas es la capacidad intrínseca que tienen la molécula de yodo y el ácido benzóico, constituyentes de los medios de contraste, para inducir su producción. La nefrotoxicidad directa mediada por radiocontrastos ha sido evidenciada por cambios histopatológicos, como la vacuolización celular epitelial, inflamación y necrosis celular. La apoptosis, la reducción de la maquinaria enzimático antioxidante y la generación de especies reactivas de oxígeno, también han sido involucradas.<sup>1,2,5,6</sup>

En el curso clínico de los casos de insuficiencia renal aguda posterior a la administración de medio de contraste, la disminución de la función renal es leve y transitoria. Casi siempre se manifiesta como una insuficiencia renal aguda no oligúrica. Esta forma de presentación es más

común en los pacientes con concentraciones séricas de creatinina cercanas a la normalidad, previa a la administración de medio de contraste. En la forma oligúrica la severidad de la misma y la intensidad de la elevación de la creatinina sérica dependen de las concentraciones basales de esta última, previa a la administración del medio de contraste. Los pacientes con una afectación leve a moderada de la función renal antes del procedimiento, casi siempre tienen oliguria durante 2 a 5 días, con recuperación de la función renal alrededor del séptimo día. El promedio en días de hospitalización para los pacientes que requieren diálisis es de alrededor de 17 días, en tanto que los que no reciben terapia dialítica permanecen, en promedio, dos días. Mehran y sus colaboradores sugirieron un método que permite estimar el riesgo de necesidad de diálisis en grupos de pacientes de alto riesgo (Cuadro 3).<sup>7,8</sup> En el presente estudio se determinó la incidencia de nefropatía por contraste en sujetos a quienes se realizó angiografía cardiaca, así como la variación de la función renal residual (IFG) y creatinina sérica posterior al procedimiento angiográfico a las 24, 48 y 72 horas.

**Cuadro 3.** Predicción del riesgo de reducción de la filtración glomerular después de un procedimiento percutáneo coronario

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Puntaje</i>
Presión sistólica < 80 mmHg por más de una hora. Soporte inotrópico	5
Uso de balón de contrapulsación aórtica	5
Insuficiencia cardiaca (NYHA III o IV), antecedente de edema pulmonar o ambos	5
Edad > 75 años	4
Hematócrito < 39% para hombres o < 36% para mujeres	3
Diabetes	3
Volumen de medio de contraste	1 por cada 100 mL
Creatinina sérica >1.5 o tasa de filtración glomerular < 60 mL/min	2, 40 a 60 mL/min 4, 20 a 39 mL/min 6, < 20 mL/min
<b>Puntuación</b>	
<i>Puntaje total</i>	<i>Riesgo de incremento de creatinina sérica mayor de 0.5 o de 25%</i>
5	7.5
6 a 10	14
11 a 15	26.1
> 16	57.3
	<i>Riesgo de diálisis</i>
	0.04
	0.12
	1.09
	12.6

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, descriptivo y observacional efectuado en el Hospital de Especialidades número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Torreón, Coah., en el laboratorio de Hemodinamia del departamento de Cardiología.

El protocolo lo aprobaron los comités institucionales de investigación clínica y ética. Se informó a todos los pacientes el objetivo y características del estudio, se firmó por ellos un consentimiento informado por escrito antes de su participación y los resultados se trataron de acuerdo con las normas legales vigentes de protección de datos. Se obtuvo una muestra no probabilística de tipo consecutivo, con tamaño de muestra para una proporción calculada con la siguiente fórmula:

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{(\delta)^2} = \frac{(1.96)^2(0.12)(1 - 0.12)}{(0.05)^2} = 162.56$$

Una vez incluido cada sujeto, se realizó la captura de datos sociodemográficos de cada paciente mediante interrogatorio directo e historia clínica, se destacaron los antecedentes patológicos de relevancia para este estudio, y quedaron asentados en una hoja diseñada para la recolección de estos datos. Del expediente clínico se recabaron las concentraciones séricas de creatinina previas al procedimiento de la fecha más reciente al estudio. Se midieron el peso y las constantes vitales en situación basal. Se tomaron muestras de suero para la determinación de concentraciones de creatinina a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la realización del procedimiento de cada paciente en los casos en que permaneciera el tiempo mencionado, dependiendo de su egreso hospitalario de acuerdo con la decisión de su médico tratante. Se incluyeron los pacientes programados para angiografía cardiaca urgente o electiva, de sujetos ambulatorios y hospitalizados, de marzo a agosto de 2008, mayores de 18 años hasta 100 años, que tuvieran concentraciones séricas de creatinina recientes previas al procedimiento, así como haber aceptado la participación en el estudio y haber firmado el consentimiento informado. Criterios de exclusión: contar con determinación de concentraciones séricas de creatinina previas al procedimiento de más de un mes. Criterios de eliminación: decidir no participar en las tomas de muestra a pesar de haber firmado el consentimiento informado.

Las determinaciones séricas de la química sanguínea se procesaron en el servicio de laboratorio del hospital ya sea en el área de urgencias o el área de ordinarios. La fracción de expulsión se midió durante la angiografía, el medio de contraste administrado fue no iónico de baja osmolaridad de 792 mOsm/kg en todos los casos, Optiray® 350 (350 mg de yodo por mL) Mallinckrodt, St. Louis Missouri, 63134 USA. Así mismo, se determinó la depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault en donde la depuración de creatinina fue igual a  $([140 - \text{edad}] \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dL)} \times 72)$ , ajustado para el sexo femenino (depuración de creatinina de mujer = depuración de creatinina  $\times 0.85$ ) con una correlación  $\sim$  al 0.90 para cada medición de creatinina sérica. Se definió la nefropatía por contraste como un incremento del valor absoluto de la creatinina sérica  $\geq 0.5$  mg/dL o relativo mayor de 25% en las 48 horas siguientes al procedimiento, con respecto al valor basal previo al procedimiento, tomando como punto de corte normal  $\leq 1.5$  mg/dL. Así mismo se tomó como punto de corte una depuración de creatinina para insuficiencia renal  $\leq 60$  mL/min.

### Análisis estadístico

Se realizó a través de medidas de tendencia central y dispersión con estadística paramétrica. Las variables cualitativas se manejaron a través de frecuencias, porcentajes y prueba de hipótesis para una sola proporción, con intervalos de confianza de 95%, alfa 0.05 y beta de 0.80. Para las variables dicotómicas se realizaron pruebas de  $\chi^2$  para homogenización y regresión logística con modelaje de Backward Stepwise (conditional) para variables dependientes e independientes para determinar el valor de asociación de probables variables confusoras. También se realizó a través de regresión lineal, la correlación de Pearson (Rp) y de acuerdo con el modelaje determinar el pronóstico de la variable Y, según cambiara la variable X.

## RESULTADOS

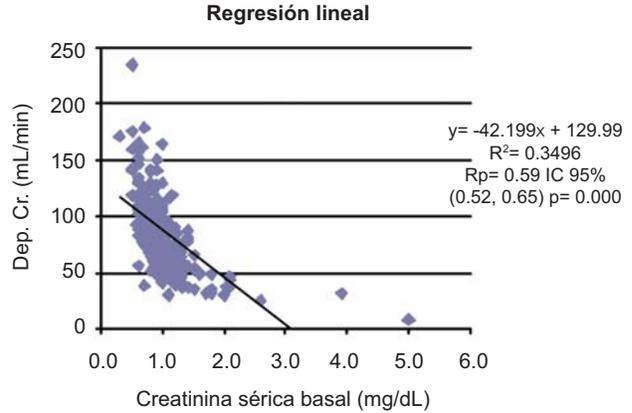
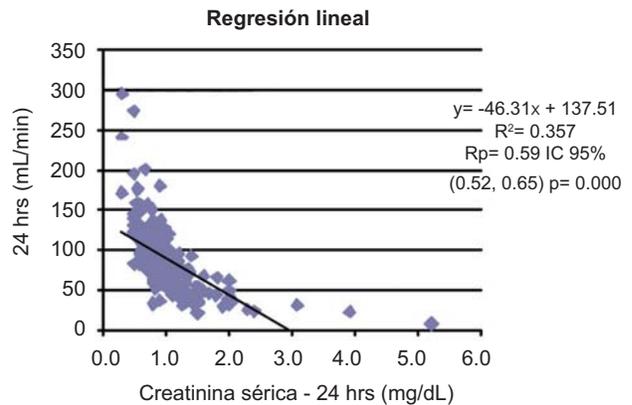
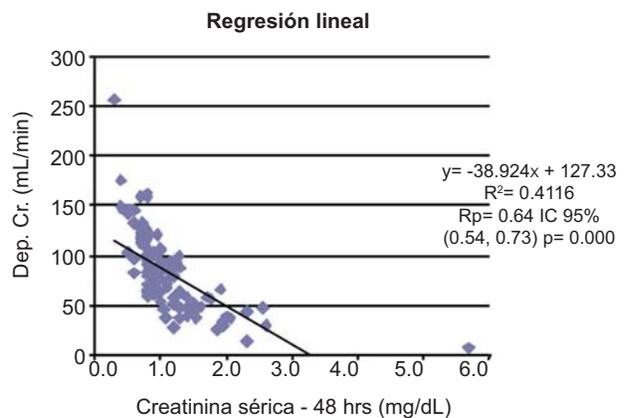
Se estudiaron 217 pacientes consecutivos que aceptaron participar en el ensayo, de los cuales se obtuvieron determinaciones de creatinina sérica a las 24 horas: 217 pacientes, a las 48 horas: 111 pacientes y, a las 72 horas: 76 pacientes. La muestra que se perdió en el seguimiento se debió a su egreso hospitalario indicado por su médico tratante, previa valoración clínica. El Cuadro 4 muestra

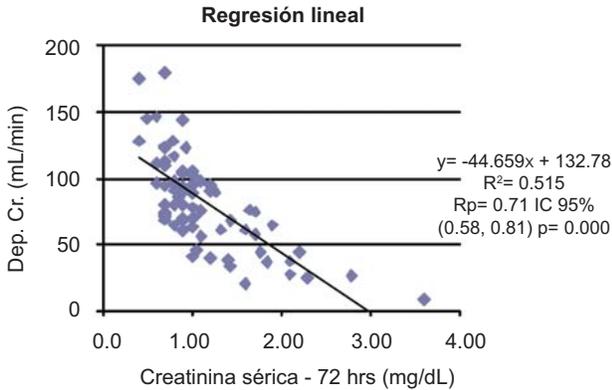
**Cuadro 4.** Características basales de los pacientes incluidos y variables relacionadas. n = 217

Edad (años), media ± DE	59.2 ± 9.9
Peso (kg), media ± DE	74.2 ± 13.1
Sexo (varones/mujeres) n	129/88
Tabaquismo, n (%)	129 (59.4)
Alcoholismo, n (%)	46 (21.1)
Diabetes mellitus, n (%)	91 (41.9)
Hipertensión arterial, n (%)	122 (56.2)
Cardiopatía isquémica, n (%)	160 (73.7)
Insuficiencia renal previa, n (%)	10 (4.6)
Dislipidemia, n (%)	136 (62.6)
Angiografía urgente, n (%)	15 (6.9)
Angiografía electiva, n (%)	202 (93)
Volumen de contraste yodado (mL), media ± DE	140 ± 74
Fracción de expulsión del VI (%), media ± DE	51.8 ± 11.17
Uso de BIAC, n (%)	1 (0.46)
Uso de N-acetilcisteína, n (%)	1 (0.46)
Hematócrito (%), media ± DE	42.2 (5.1)
Glucosa (mg/dL), media ± DE	122.2 ± 48.6
Consumo de AINE, n (%)	176 (81.1)
Consumo de IECA, n (%)	94 (43.3)
Consumo de metformina, n (%)	53 (24.4)

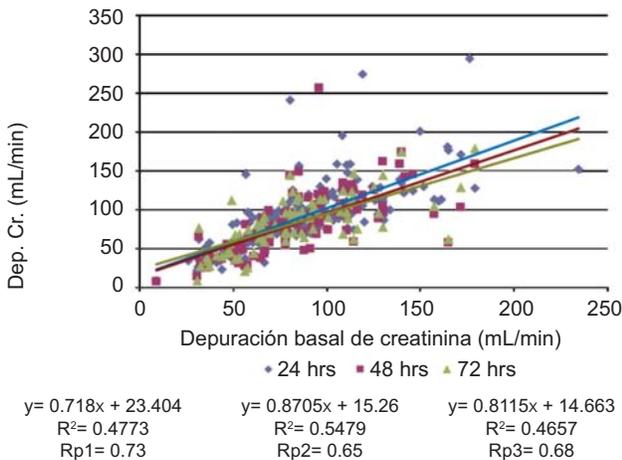
DE: desviación estándar; VI: ventrículo izquierdo; BIAC: balón intra-aórtico de contrapulso; AINE: antiinflamatorio no esteroide; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En variables continuas, se muestran medias ± DE.

las características basales de los pacientes que participaron en el estudio. En las Figuras 1 a 4 se presenta la regresión lineal del total de pacientes relacionando con los valores de depuración calculada de creatinina y creatinina sérica basal a las 24, 48 y 72 horas posteriores al procedimiento, mostrando una línea de tendencia negativa similar en todos los casos, basados en el modelaje del cálculo del valor del eje de las “y” que, a través de la regresión lineal, expresan una función importante de la misma, como es la predicción de “y” conociendo “x”. En la Figura 5 se presenta la correlación entre la depuración calculada de creatinina basal y la variación de la depuración calculada de creatinina a las 24, 48 y 72 horas posteriores al procedimiento. Se muestran las líneas de tendencia hacia un mismo sentido en las tres mediciones que corresponden a la disminución del índice de filtración glomerular en el seguimiento, y la nefropatía evaluada por este método. En el Cuadro 5 se expresa el análisis bivariado de las características basales de los pacientes estudiados, en relación con la concentración de creatinina sérica con punto de corte de 1.5 mg/dL con la correspondiente razón de momios

**Figura 1.** Depuración de creatinina calculada y creatinina sérica basal en 217 sujetos. (Sin medio de contraste).**Figura 2.** Depuración de creatinina calculada y creatinina sérica basal en 217 sujetos. (24 horas posteriores a la aplicación de medio de contraste).**Figura 3.** Depuración de creatinina calculada y creatinina sérica basal en 111 sujetos. (48 horas posteriores a la aplicación de medio de contraste).



**Figura 4.** Depuración de creatinina calculada y creatinina sérica basal en 76 sujetos (72 horas posterior a la aplicación de medio de contraste).



**Figura 5.** Regresión lineal múltiple. Modelaje a través de regresión múltiple (RM)  $y = 0.800(x) + 17.776$   $R^2 = 0.4969$   $R_p = 0.70$  IC 95 (0.62, 0.78)  $p = 0.00$ .

para nefropatía. En el análisis de regresión logística, los factores predictores de nefropatía por medio de contraste fueron las concentraciones de glucosa mayores a 122 mg/dL; la insuficiencia renal crónica previa (creatinina mayor de 1.5 mg/dL); el sexo, predominantemente varones y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 50%. (Cuadro 6)

Del total de pacientes, 16 de ellos (7.3%) cumplieron los criterios de nefropatía por medio de contraste, posterior al procedimiento angiográfico. En el Cuadro 7 se presentan las características clínicas de los pacientes que tuvieron esta complicación. El mayor pico de incidencia de insuficiencia renal aguda por contraste en estos 16 pacientes sucedió a las 48 horas. Se registró una diferencia

entre la creatinina sérica basal y a las 48 h de 0.59 mg/dL, en promedio, con disminución de la depuración de creatinina a las 24 h de 7.74 mL/min (11.9%), a las 48 h de 17.32 mL/min (26.87%) y a las 72 h de 19.48 mL/min (30.22%) con respecto a la depuración de creatinina basal, que fue de 64.45 mL/min. De los 16 pacientes, 6 (37.5%) padecían insuficiencia renal crónica previa al procedimiento.

En las Figuras 6 y 7 puede apreciarse la variación que hubo con respecto a las concentraciones de creatinina sérica y depuración de creatinina en los pacientes con nefropatía por contraste.

## DISCUSIÓN

En México, la transición epidemiológica de enfermedades infecciosas a crónico-degenerativas, como la enfermedad cardiovascular en la actualidad, hace que cada vez sea mayor el número de pacientes a quienes se efectúan procedimientos intervencionistas en el área de cardiología, tanto para diagnóstico como tratamiento. También, cada vez es más frecuente la utilización de medios de contraste yodados, que en pacientes con función renal normal y en ausencia de factores de riesgo conocidos de daño renal probablemente no requieran cuidados especiales, y dicha función no se verá mermada de manera significativa; sin embargo, los pacientes con factores de riesgo conocidos de daño renal expuestos a contrastes yodados representan un grupo nuevo de estudio para discutir la afectación de la función renal.

En el estudio que aquí se comunica 7.3% de los pacientes cumplieron con criterios de nefropatía por contraste. De éstos, 37.5% tenían insuficiencia renal previa al procedimiento (creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL). Estos datos concuerdan con los rangos reportados en la bibliografía;<sup>10,11</sup> por ejemplo, en España, Bouzas-Mosquera y su grupo<sup>12</sup> reportaron una incidencia de 12%. El estudio lo realizaron en una población a quien se hizo angiografía urgente. En nuestro estudio reportamos la disminución de la depuración de creatinina en el seguimiento hasta las 72 horas posteriores al procedimiento, factor determinante para el pronóstico en cuanto a la función renal residual y de mortalidad, para normar conducta terapéutica. Este tipo de sujetos puede requerir tratamiento sustitutivo de la función renal. Se observó que el mayor pico de incidencia de variación de la creatinina sérica y de la correlación con

**Cuadro 5.** Análisis bivariado de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio

<i>Característica</i>	<i>Cr sérica &lt; 1.5 (n)</i>	<i>Cr sérica &gt; 1.6 (n)</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>
<b>Edad (años)</b>				
< 60	105	10	0.61	0.77 (0.28-2.11)
> 61	95	7		
<b>Sexo</b>				
Femenino	84	4	0.13	2.35 (0.74-7.47)
Masculino	116	13		
<b>Peso (kg)</b>				
< 74	96	11	0.18	0.50 (0.17-1.41)
> 75	104	6		
<b>Tabaquismo</b>				
No	80	8	0.56	0.75 (0.27-2.02)
Sí	120	9		
<b>Alcoholismo</b>				
No	160	11	0.13	2.18 (0.76-6.25)
Sí	40	6		
<b>Diabetes mellitus</b>				
No	117	9	0.65	1.25 (0.46-3.38)
Sí	83	8		
<b>Hipertensión arterial</b>				
No	87	8	0.77	0.86 (0.32-2.33)
Sí	113	9		
<b>Cardiopatía isquémica</b>				
No	51	6	0.37	0.62 (0.22-1.78)
Sí	149	11		
<b>Insuficiencia renal crónica</b>				
No	194	13	0.00	9.94 (2.49-39.7)
Sí	6	4		
<b>Dislipidemia</b>				
No	73	8	0.38	0.64 (0.23-1.74)
Sí	127	9		
<b>Angiografía urgente</b>				
No	188	14	0.06	3.35 (0.84-13.3)
Sí	12	3		
<b>Angiografía electiva</b>				
No	12	3	0.06	0.29 (0.07-1.18)
Sí	188	14		
<b>Volumen de medio de contraste (mL)</b>				
< 140	127	13	0.23	0.50 (0.15-1.59)
> 141	76	4		
<b>Fracción de expulsión del VI (%)</b>				
< 50	89	5	0.22	1.92 (0.65-5.66)
> 50	111	12		
<b>Uso de BIAC</b>				
No	200	16	0.00	0.07 (0.04-0.11)
Sí	0	1		
<b>Uso de N-acetilcisteína</b>				
No	200	16	0.00	0.07 (0.04-0.11)
Sí	0	1		
<b>Hematócrito (%)</b>				
< 42	107	11	0.37	0.62 (0.22-1.76)
> 42	2	6		
<b>Glucosa (mg/dL)</b>				
< 120	138	7	0.01	3.18 (1.15-8.74)
> 121	62	10		
<b>Consumo de AINE</b>				
No	38	3	0.89	1.09 (0.30-4.00)
Sí	162	14		
<b>Consumo de IECA</b>				
No	111	12	0.22	0.52 (0.17-1.53)
Sí	89	5		
<b>Consumo de metformina</b>				
No	152	12	0.61	1.31 (0.44-3.93)
Sí	48	5		

BIAC: balón intra-aórtico de contrapulsión; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

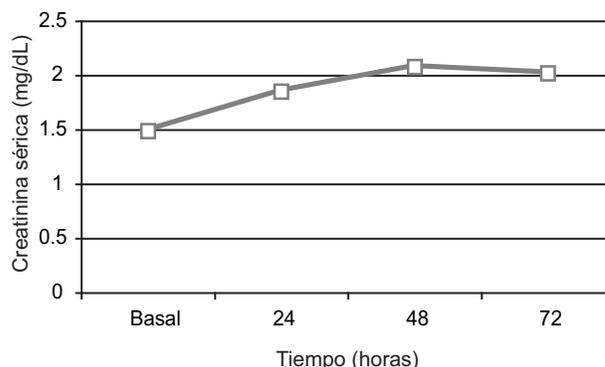
**Cuadro 6.** Análisis de regresión logística. Factores predictores de nefropatía por contraste tras angiografía cardiaca

	OR	IC 95%	p
Glucosa > 122 mg/dL	7.30	1.84-28.97	0.005
Creatinina sérica > 1.5 mg/dL	122.06	12.64-1,178.36	0.000
Varones	7.71	1.61-36.75	0.010
FEVI menor de 50%	4.60	1.84-28.97	0.055

FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

\* Las variables incluidas para el análisis fueron: glucosa sérica, hematocrito, volumen de solución infundido, uso de acetilcisteína, balón intraaórtico de contrapulsión, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 50%, volumen de medio de contraste, hidratación previa, estancia hospitalaria, angiografía urgente, uso de metformina, uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, uso de antiinflamatorio no esteroide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, sexo.

la depuración de creatinina se presentó a las 48 horas posteriores al procedimiento y la variación a las 72 horas fue mínima; incluso, ya se comenzaba a mostrar tendencia a la estabilización de la misma, a pesar de que el seguimiento fue influido por el egreso temprano de algunos pacientes, por decisión del médico tratante.

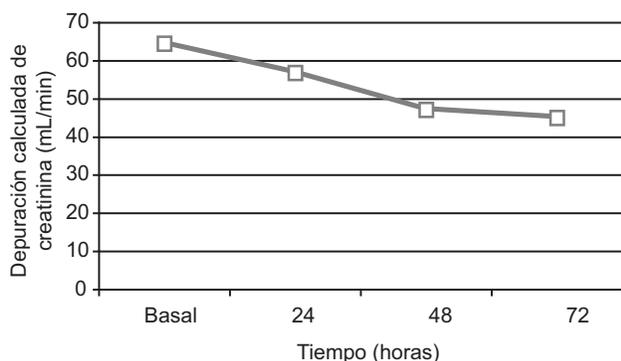
**Figura 6.** Variación media de creatinina sérica.

En México, en el Instituto Nacional de Cardiología se publicó un estudio realizado por Miranda y sus colaboradores<sup>13</sup> en el que reportaron los predictores de mortalidad en pacientes objeto de intervencionismo coronario en donde destacan la diabetes mellitus ( $p = 0.02$  y  $p = 0.03$  respectivamente) y la nefropatía por contraste ( $p = 0.00$  y  $p = 0.04$ , respectivamente) como factores asociados con mortalidad intrahospitalaria y eventos cardiovasculares adversos mayores. Sin duda, en el análisis bivariado el factor de riesgo de mayor peso encontrado en nuestro

**Cuadro 7.** Características basales de pacientes con insuficiencia renal aguda por contraste

Característica	n = 16	$\chi^2$	p
Edad (años), media $\pm$ DE	63 $\pm$ 9	0.25	0.61
Sexo (varones/mujeres), n	10/6	1	0.31
Peso (kg), media $\pm$ DE	73.31 $\pm$ 17	0.25	0.61
Hospitalizado/ambulatorio, n	14/2	9	0.00
Tabaquismo, n (%)	12 (75)	4	0.04
Alcoholismo, n (%)	8 (50)	0	1.00
Diabetes mellitus, n (%)	6 (37.5)	1	0.32
Hipertensión arterial, n (%)	13 (81.2)	6.25	0.01
Cardiopatía isquémica, n (%)	14 (87.5)	9	0.00
Insuficiencia renal previa, n (%)	3 (18.75)	6.25	0.01
Dislipidemia, n (%)	10 (62.5)	1	0.32
Consumo de AINE, n (%)	14 (87.5)	9	0.00
Consumo de IECA, n (%)	5 (31.2)	2.25	0.13
Consumo de metformina, n (%)	1 (6.2)	12.25	0.00
Fracción de expulsión del VI (%), media $\pm$ DE	53 (12.9)	1	0.31
Hematocrito (%), media $\pm$ DE	39.9 (5.3)	0.25	0.61
Glucosa (mg/dL), media $\pm$ DE	112.63 (43.7)	2.25	0.61
Volumen de contraste yodado (mL), media $\pm$ DE	157.5 (101.6)	1	0.32
Uso de BIAC, n (%)	1 (6.2)	12.25	0.00

VI: ventrículo izquierdo; BIAC: balón intra-aórtico de contrapulsión; AINE: antiinflamatorio no esteroide; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En variables continuas, se muestran medias  $\pm$  DE.



**Figura 7.** Variación media de depuración calculada de creatinina.

estudio fue la insuficiencia renal previa (RM de 9.94,  $p = 0.00$ ); otro factor de importancia fue la concentración de glucosa en suero (RM de 3.18,  $p = 0.01$ ). En el análisis de regresión logística se confirman como factores de riesgo la insuficiencia renal previa y las concentraciones de glucosa, y se agregan una FEVI menor de 50% y el sexo masculino. Estos datos fueron concordantes con lo que se encuentra reportado.

Si se aprecian las características basales de los pacientes, llama la atención que cuando se colocó un balón intra-aórtico de contrapulso (BIAC) se reportó como factor protector (RM 0.07,  $p = 0.00$ ), contrario a lo reportado por Mehran y su grupo<sup>7</sup> en el que en su estudio resultó como factor de riesgo para nefropatía por medio de contraste. Esto puede explicarse, quizá, porque en nuestro caso el balón intra-aórtico de contrapulso se colocó inmediatamente después del procedimiento de angiografía y no durante o antes del mismo. Sólo fue un paciente sin afectación renal previa y la duración del balón intra-aórtico de contrapulso fue de 24 horas. Otro punto que llama la atención es el volumen del medio de contraste en el que la media utilizada en pacientes con nefropatía por medio de contraste fue de 157.5 mL, pero en nuestro estudio no tuvo significancia estadística, lo que hace pensar si realmente el tipo de contraste utilizado es un factor causal directo de la nefropatía. Se han realizado varios estudios<sup>16</sup> que han tratado de dilucidar el papel que juegan los medios de contraste utilizados en dichos procedimientos con resultados controvertidos. Se ha comprobado que no hay diferencia entre el uso de medio de contraste hipo-osmolar e iso-osmolar con

respecto al deterioro de la función renal;<sup>15,17</sup> sin embargo, se ha demostrado una diferencia significativa de estos medios de contraste comparados con los de alta osmolaridad, ya que estos últimos producen más daño renal por lo que se ha limitado su uso en la actualidad. Rao y sus colaboradores<sup>18</sup> hacen un análisis crítico de la bibliografía y recopilaron varios estudios relacionados con los medios de contraste en los que dividieron a dos grupos de pacientes. Un grupo recibió el contraste intravenoso y otro grupo control, que no recibió el contraste, y no encontraron diferencias significativas en la función renal en ambos grupos, por lo que se hace necesario realizar grandes estudios clínicos controlados adecuadamente y protocolizados para determinar la causalidad con respecto a los medios de contraste y el daño renal.

También existe controversia en cuanto al uso de sustancias para la prevención de la nefropatía por contraste. En nuestro estudio no se realizó una intervención directa en cuanto a la administración de soluciones intravenosas u otras sustancias, solamente a un paciente se le administró n-acetil-cisteína a dosis total de 1800 mg, que resultó como factor protector (RM 0.07,  $p = 0.00$ ). El promedio general de solución intravenosa infundida fue mínimo (382 mL trans-procedimiento únicamente, solución salina al 0.9%); por tal motivo, llama la atención en el sentido que en la bibliografía se recomienda la hidratación previa con solución salina al 0.9% o hiposalina al 0.45%, para la prevención de la nefropatía, pero en nuestro estudio no encontramos diferencia en cuanto a estos datos. Se ha escrito bastante acerca de las medidas de prevención de la nefropatía por contraste utilizando varias sustancias y protocolos de hidratación e infusión de medicamentos, como bicarbonato, n-acetil-cisteína, furosemida, fenoldopam, teofilina, hemofiltración, antagonistas de endotelina, bloqueadores de los canales de calcio, prostaglandinas o ácido ascórbico;<sup>19-23</sup> sin embargo, hasta ahora no se ha concluido la eficacia al 100% de estas medidas, pues se han obtenido resultados controvertibles y sólo se ajustan, en su mayoría, a pacientes con factores de riesgo de daño renal, por falta de un protocolo bien diseñado para estos fines. Entre las medidas en que se está de acuerdo en la actualidad para la prevención de nefropatía por contraste y que han tenido mejores resultados destacan: la selección homeostática adecuada del paciente, la hidratación y el uso del menor volumen posible de medio de contraste no iónico de baja osmolaridad.

## CONCLUSIONES

La incidencia de nefropatía por medio de contraste en pacientes a quienes se realiza angiografía cardiaca no selectiva en nuestro hospital es similar a la reportada en la bibliografía. Así mismo, los factores de riesgo asociados con esta enfermedad fueron la insuficiencia renal crónica previa, la hiperglucemia, el sexo (predominantemente varones) y una FEVI menor de 50%. En los pacientes con nefropatía por medio de contraste, el pico de mayor variación de la creatinina sérica y de depuración de creatinina se registró a las 48 horas posteriores al procedimiento.

## REFERENCIAS

1. Aguirre-Caicedo M. Nefropatía por medios de contraste. *Acta Med Colomb* 2007;32(2):68-79.
2. Liva P, Agüero M, Moratorio D y col. Nefropatía por contraste, un problema común en cardiología intervencionista. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:62-67.
3. Needham E. Management of acute renal failure. *Am Fam Physician* 2005;72:1739-1746.
4. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461-1471.
5. Heyman S, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(S1):i6-i11.
6. Itoh Y, Yano T, Sendo T, et al. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005;97:473-488.
7. Mehran R, Aymong E, Nikolsky E, et al. Simple risks score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-1399.
8. Alberto-Tejedor J. Nuevos aspectos de nefropatía por contraste en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(10):1010-1014.
9. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
10. Kelly A, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284-294.
11. Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur J, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol* 2004;52:419-432.
12. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez J, Calviño-Santos R y col. Nefropatía inducida por contraste y fracaso renal agudo tras cateterismo cardiaco urgente: incidencia, factores de riesgo y pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(10):1026-1034.
13. Miranda-Malpica E, Peña-Duque M, Castellanos J, et al. Predictors of mortality and adverse outcome in elderly high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:194-199.
14. McCullough P. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008;36(4 S):S204-S211.
15. Bartorelli A, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Intervent Cardiol* 2008;21:74-85.
16. Sutton A, Finn P, Campbell P, et al. Early and late reactions following the use of iopamidol 340, iomeprol 350 and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *J Invasive Cardiol* 2003;15(3):128-132.
17. Uder M, Heinrich M. Contrast-induced nephropathy: A review focusing on X-ray and CT applications and the iso-osmolar controversy. *Imaging Decisions* 2008;11(4):1-7.
18. Rao Q, Newhouse J. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239(2):392-397.
19. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354:2773-2782.
20. Gomes V, Poli de Figueredo C, Caramori P, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 2005;91:774-778.
21. Bagshaw S, Ghali W. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy. *Arch Intern Med* 2005;165:1087-1093.
22. Aitio M. N-acetylcysteine-passe-partout or much ado about nothing? *Br J Clin Pharmacol* 2005;61(1):5-15.
23. Marrón B, Ruiz E, Fernández C y col. Efectos renales y sistémicos en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste con suero salino (0,9%) e hiposalino (0,45%). *Rev Esp Cardiol* 2007;60 (10):1018-1025.



## Hemorragia subaracnoidea en el servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Luis Fernando Huerta Montiel,\*\* Amada Wilkins Gamiz,\*\* Rodolfo Silva Romo,\* María Teresa Than G\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la hemorragia subaracnoidea es un padecimiento con alta morbilidad y mortalidad. El diagnóstico requiere de su sospecha clínica. Sus complicaciones más frecuentes son electrolíticas y electrocardiográficas. El diagnóstico definitivo se realiza con estudios complementarios, como: TAC, resonancia magnética o arteriografía cerebral. Debe evaluarse en cuáles pacientes está indicada una intervención quirúrgica, como en el hematoma intracerebral extenso, aneurisma de arteria cerebral, malformación arteriovenosa o hidrocefalia aguda.

**Objetivo:** describir los hallazgos clínicos, de imagen diagnóstica y complicaciones en pacientes con hemorragia subaracnoidea, admitidos en el servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de seis meses.

**Material y método:** estudio prospectivo, descriptivo, observacional y transversal efectuado en 43 pacientes en quienes se estudiaron las variables: edad, sexo, resultados de laboratorio, clasificación de Hunt y Hess, Fisher y panangiografía. Se utilizó el sistema SPSS V 10.

**Resultados:** se estudiaron 43 pacientes con edad promedio de 62 años. El género femenino fue el más frecuente, 60.5%. Las alteraciones electrolíticas fueron: hipocalcemia 39.5% e hiponatremia 23.3%. El ritmo sinusal normal fue el que más se presentó, 60.4%. En la escala de Hunt y Hess el grado II fue el más frecuente, 62.8%, 15 puntos en la escala de Glasgow correspondió a 58.1%; 18 pacientes (41.8%) fueron grado IV en la escala de Fisher. La panangiografía se realizó a 33 pacientes, 70% tuvieron aneurismas cerebrales, 39% de ellos en la circulación anterior. El clipaje de aneurismas se realizó en 46.5%, derivación ventriculoperitoneal a 72.7%. La mortalidad fue de 4.6%.

**Palabras clave:** TAC, hemorragia subaracnoidea, escalas de Hunt y Hess y Fisher

### ABSTRACT

**Background:** The subarachnoid hemorrhage is an entity with a high morbidity and mortality. The diagnosis requires the clinical suspicion. The most frequent complications are electrolytic and electrocardiographic alterations. The definitive diagnosis is performed with complementary studies: computed tomography, magnetic resonance or cerebral arteriography. It must be evaluated in whom is indicated surgical intervention like in large intracerebral haematoma, cerebral aneurysm artery, arteriovenous malformation or acute hydrocephalus.

**Objective:** We describe the clinical findings, diagnostic imaging and outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage evaluated at the Emergency Room, CMN Siglo XXI during a 6 months period.

**Material and method:** Descriptive, observational and transversal study 43 patients, it was made a prospective,. It was studied the next variables: age, sex, laboratory results, Hunt y Hess and Fisher classification, as well as panangiography study. We used a SPSS V 10.

**Results:** Study in 43 patients, middle age 62 years, 41.8%. Females were the most frequent, 60.5%. The electrolytic alterations were: hypocalcemia 39.5%, hiponatremia 23.3%. Normal sinusal rhythm was the most frequent, 60.4%. On the Hunt and Hess Scale, the second grade was the most frequent 62.8%, 15 points on the Glasgow Scale corresponded to 58.1%. 18 patients (41.8%) were IV Grade on the Fisher Scale. The panangiography was realized to 33 patients, it was fined that 70% had cerebral aneurysm, 39% of them at the anterior circulation. The aneurysm clipaje was performed on 46.5%, ventriculoperitoneal derivation was performed to 72.7%. The mortality was 4.6%.

**Key words:** computed tomography, subarachnoid hemorrhage, Hunt y Hess and Fisher Scales.

\* Jefe de servicio.

\*\* Médico de Base.  
Servicio de Admisión Continua, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

témoc 330, colonia Doctores, México 06720, DF.  
Recibido: 7 de mayo, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Huerta-Montiel LF, Wilkins-Gamiz A, Silva-Romo R, Than-GMT. Hemorragia subaracnoidea en el servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Med Int Mex 2010;26(3):237-242.

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

Correspondencia: Dr. Rodolfo Silva Romo, servicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Av. Cuauh-

La hemorragia subaracnoidea es un padecimiento común y devastador, con alta morbilidad y mortalidad, aun a pesar del progreso en varios de los tratamientos.<sup>1,2,12</sup> Veyna y su grupo, y otros autores, han descrito que cada año aproximadamente 30,000 americanos padecen hemorragia subaracnoidea no traumática.<sup>6</sup> La incidencia actual no se ha modificado en las últimas tres décadas, y se estima entre 10 a 15 por cada 100,000 personas por año, como lo mencionan Linn y col.<sup>2,3,6</sup>

Algunos informes refieren que aproximadamente 1% de los pacientes que llegan con cefalea a los servicios de urgencias tiene hemorragia subaracnoidea; sin embargo, hay estudios que muestran que hasta 12% de los pacientes con cefalea severa de presentación aguda y examen neurológico normal tienen hemorragia subaracnoidea.<sup>14</sup>

La hemorragia subaracnoidea se define como el escape de sangre a partir de un vaso arterial o venoso hacia el espacio subaracnoideo, que en condiciones normales está ocupado sólo por líquido cefalorraquídeo, nervios y vasos craneales.<sup>1</sup>

A pesar de que la hemorragia subaracnoidea es provocada con más frecuencia por la rotura de aneurismas saculares en 90%, Charles Vega y sus colaboradores refieren también la existencia de aneurismas fusiformes o disecantes múltiples hasta en 30%. La rotura de aneurismas cerebrales es un evento potencialmente letal, con una mortalidad alta, aproximadamente de 40 a 50% en los primeros 30 días, si el paciente es valorado en las primeras 24 horas del evento la mortalidad disminuye a 35%. El 10% muere antes de tener alguna atención médica.<sup>26</sup>

Entre 3.6 y 6% de la población general tiene aneurismas intracraneales, la mayor parte de estos no se detectan hasta que se rompen. Hay muchas otras causas de hemorragia del sistema nervioso central, como las malformaciones arteriovenosas intracraneales o intraespinales, hemorragias hipertensivas, tumores intracraneales, discrasias sanguíneas, meningoencefalitis o secundarias a traumatismos. El 80% de la hemorragia subaracnoidea no traumática está relacionada con la rotura de aneurismas.<sup>4,5,13,14</sup>

Su causa no puede determinarse en 13 a 22% de los casos, a pesar de los estudios complementarios para su diagnóstico, se describe que 23 a 53% de los pacientes no se diagnostican en su primera visita médica. El vasoespasmo cerebral secundario a la hemorragia aneurismática es un gran riesgo de morbilidad y mortalidad y es la causa

más común de déficit neurológico posterior, que afecta a 30% de los que sobreviven a un evento inicial.<sup>6,11,14</sup>

Entre los síntomas y signos clínicos que hacen sospechar el diagnóstico se encuentran: cefalea, que típicamente se manifiesta en forma abrupta durante el ejercicio. Es severa y se asocia con dolor en el cuello, náusea, vómito, pérdida transitoria de la conciencia y, en ocasiones, afectación del nervio oculomotor. Otros datos que se han relacionado con el diagnóstico son el dolor retroocular y los signos meníngeos.<sup>13,14,15,21</sup>

Para su evaluación clínica se han descrito varias escalas. Actualmente las más utilizadas son la de Hunt y Hess (71%), de la Federación Mundial de Cirugía Neurológica (19%) y 10% utilizan alguna otra escala para reportar sus resultados, como la escala de Glasgow, que puede valorar el daño cerebral según su calificación en leve, moderado y severo.<sup>7,26</sup>

Wiesmann y su grupo<sup>10</sup> mencionan que la hemorragia intracraneal se detecta en forma frecuente con estudio de tomografía simple de cráneo porque permite evaluar la presencia de sangre en la hemorragia subaracnoidea secundaria a la rotura de un aneurisma intracraneal. Aunque su estimación exacta es limitada, se menciona que dicho estudio revela hasta 90% de los casos; sin embargo, puede ser negativo si se realiza 1 o 2 días posteriores a la manifestación clínica. En pacientes con hemorragia subaracnoidea se ha incrementado el uso de la TAC angiográfica en la detección de aneurismas cerebrales en comparación con la angiografía de sustracción digital, ya que esta última es invasora e implica riesgos. La imagen de resonancia magnética es de baja sensibilidad para la detección rutinaria de hemorragia hiperaguda y, especialmente, para la detección de sangre subaracnoidea. La TAC de cráneo contrastada y la resonancia magnética angiográfica con una buena técnica, permiten el diagnóstico de aneurismas en 90 a 95%. En 40 a 76% se realiza estudio de angiografía cerebral para la detección de aneurismas o malformaciones vasculares como causa de hemorragia subaracnoidea, como lo menciona Linn y sus colaboradores.<sup>3,8,9,10,15</sup>

Entre las principales complicaciones que presentan los pacientes con hemorragia subaracnoidea están las alteraciones electrolíticas y electrocardiográficas. La hiponatremia e hipernatremia se observan, frecuentemente, en el periodo agudo posterior a la hemorragia. Adnan y su grupo realizaron un estudio que incluyó a 300 pacientes y observaron que 30% tuvo hiponatremia

y 19% hipernatremia en los primeros nueve días de haber sido diagnosticada. La hiponatremia se asoció con más frecuencia en mayores de 60 años y la hipernatremia en sujetos jóvenes.<sup>16,17,18,24</sup>

En 1938, Aschembrenner y Bodechtel describieron, por primera vez, algunas de las alteraciones electrocardiográficas observadas en la hemorragia subaracnoidea, entre las cuales están los cambios inespecíficos de la onda T, supradesnivel del segmento ST como en el infarto agudo del miocardio, QT prolongado, onda U prominente; además de las siguientes arritmias: bradicardia sinusal y la taquicardia paroxística supra-ventricular.<sup>19,23</sup>

El vasoespasmo es una complicación potencialmente mortal, que se presenta por lo general en los primeros 7 a 10 días del evento, el que puede prevenirse con cirugía temprana o con la administración oportuna de nimodipino. La hipovolemia, restricción de líquidos y el vasoespasmo son factores de riesgo en la isquemia cerebral relacionada con la hemorragia subaracnoidea, por lo que se sugiere tratarla con terapia triple H (hipertensión, hemodilución e hipervolemia).<sup>17,18,20,21,22,24</sup>

Los pacientes con hemorragia subaracnoidea deben operarse tempranamente con clipaje aneurismático, atención de la hidrocefalia o tratamiento endovascular.<sup>20,21</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, descriptivo, transversal y observacional efectuado en el servicio de Admisión Continua de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Siglo XXI del IMSS, en la Ciudad de México, en un periodo de seis meses. Se incluyeron pacientes que acudieron a ese servicio con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea. En todos se registraron las siguientes variables: edad, sexo, signos vitales y exámenes de laboratorio. Las escalas utilizadas para la valoración de la hemorragia subaracnoidea fueron la clasificación de Hunt y Hess, la escala de Fisher y se describieron los resultados de la panangiografía. La información se codificó y capturó en el programa de cómputo SPSS V10.

## RESULTADOS

Se incluyeron 43 pacientes: 26 mujeres (60.5%) y 17 hombres (39.5%) de edad promedio de 62 años (22-90

años), con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea. La séptima década de la vida fue la más afectada, 41% (18/43), 23% de los pacientes de la quinta década de la vida, seguidos de 12% (5/43) de los comprendidos entre 21 y 30 años de edad. Los porcentajes menores se encontraron en pacientes entre 31 y 40 años, así como entre 81 y 90 años, ambos con 5%.

En el Cuadro 1 se aprecia la mínima, máxima, media y promedio con desviación estandar de los valores de las siguientes variables: edad, signos vitales y resultados de laboratorio que se realizaron a estos pacientes.

De las alteraciones electrolíticas que se encontraron en el estudio, la hiponatremia ( $\text{Na} < 135 \text{mEq/dL}$ ) se presentó con mayor frecuencia, 23.3% (10/43), y la hipernatremia ( $\text{Na} > 145 \text{mEq/dL}$ ) 13.9% (6/43). El potasio también tuvo alteraciones. La hipocalemia ( $\text{K} < 3.5 \text{mEq/dL}$ ) fue la más frecuente 39.5% (17/43), la hipercalemia ( $\text{K} > 4.5 \text{mEq/dL}$ ) 4.6% (2/43) y el potasio dentro de límites normales se reportó en 55.9% (24/43).

Las arritmias cardíacas fueron: ritmo sinusal normal 60% (26/43), seguido de bradicardia sinusal 21% (9/43), taquicardia paroxística supraventricular 10% (4/43) y extrasístoles ventriculares 5% (2/43). Las menos frecuentes fueron: extrasístoles auriculares y fibrilación auricular, ambas con 2% (1/43).

De los 43 pacientes ingresados al estudio, se realizó panangiografía a 76.6% (33/43). De estos, 18% (6/33) se reportaron normales, 9% (3/33) tuvieron malformaciones arteriovenosas, 70% (23/33) aneurismas cerebrales y sólo un paciente tuvo aneurisma y malformaciones arteriovenosas, 3%.

En los 23 pacientes con aneurismas cerebrales, la circulación cerebral anterior fue la más afectada con 39% (9/23) seguida de la circulación media y posterior, ambas con 30.5% (7/23).

Las diferentes localizaciones de los aneurismas y de las malformaciones arteriovenosas se describen en el Cuadro 2.

Los diferentes procedimientos realizados a los pacientes en este estudio se muestran en la Figura 1.

El mayor porcentaje de casos, 62.8% (27/43) correspondió al grado II en la escala de Hunt y Hess y 41.9% (18/43) al grado IV de la escala de Fisher, como se muestra en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

En la calificación de la escala de Glasgow se agruparon en tres grados de severidad: daño severo (menos de 8), que

**Cuadro 1.** Resultados de las diferentes variables estudiadas en los pacientes con hemorragia subaracnoidea

Variable	Mínima	Máxima	Media	x ± DE
Edad	22	90	62	56.12 ± 16.25
TAS	70	230	130	135.58 ± 28.31
TAD	60	140	80	82.33 ± 15.86
FR	12	26	20	19.05 ± 3.27
Temperatura	35	38	36.2	36.36 ± 59
Na	130	167	138	138.71 ± 6.44
K	2	5.6	3.6	3.54 ± 0.57
Cr	0.4	5.6	0.7	0.83 ± 0.77
Plaquetas	61,000	524,000	240,000	248,000 ± 80,288
Leucocitos	2,500	30,800	12,500	12,223 ± 4,663
Hb	11.2	16.8	14	13.9 ± 1.41
Glucosa	85	426	130	158.9 ± 75.5

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FR: frecuencia respiratoria; Na: sodio; K: potasio; Cr: creatinina; Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar.

**Cuadro 2.** Localización de aneurismas y de malformaciones arteriovenosas mediante panangiografía

Localización de aneurismas	Frecuencia n = 33	Porcentaje
ACPD y ACMI	1	3
Arteria hipofisiaria superior	1	3
Arteria cerebral posterior izquierda	1	3
Arteria pericallosa izquierda	2	6
ACMI	2	6
ACMD	4	12
ACPI	4	12
ACPD	1	3
MAV cortical frontal izquierda	1	3
MAV espinal angiomatosa	1	3
MAV frontoparietal izquierda	1	3
ACMD + ACA + MAV	1	3
ACA	7	22
Sin aneurisma	6	18

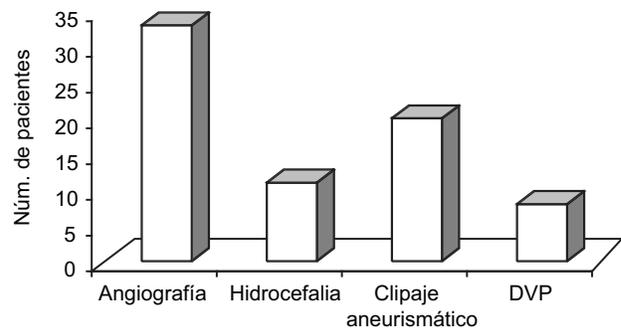
ACPD: arteria cerebral posterior derecha; ACMI: arteria cerebral media izquierda; ACMD: arteria cerebral media derecha; ACPI: arteria cerebral posterior izquierda; MAV: malformación arteriovenosa; ACA: arteria cerebral anterior.

correspondió a 21% (9/43), moderado (9-12) con 23% (4/43) y leve (13-15) con 43% (30/43).

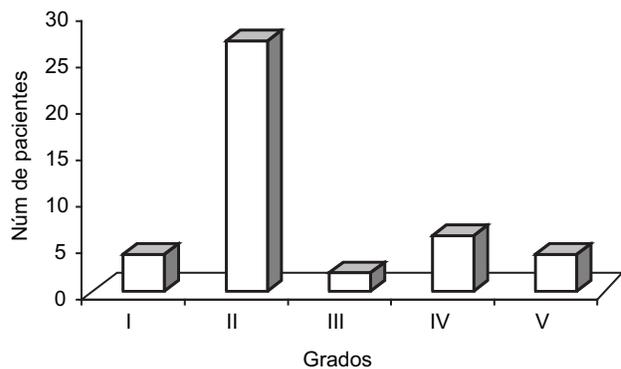
Dos pacientes (4.6%) fallecieron a su ingreso, antes de poder realizarles estudios complementarios.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio revelan que los pacientes ingresados al servicio de Admisión Continua de la Unidad

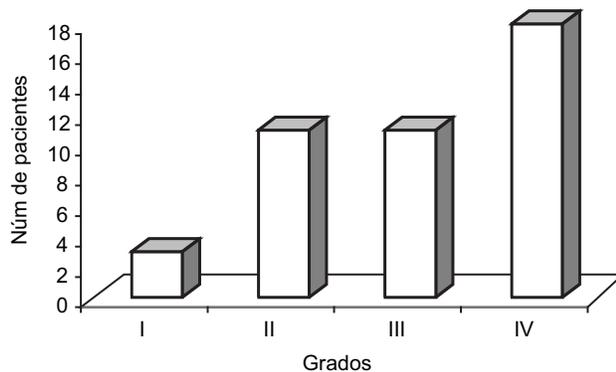


**Figura 1.** Procedimientos realizados en pacientes con hemorragia subaracnoidea.



**Figura 2.** Resultados en la escala de Hunt y Hess realizada a pacientes con hemorragia subaracnoidea.

Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante seis meses fueron, aproximadamente, 1,800, de los que 43 (2.3%) tenían hemorragia subarac-



**Figura 3.** Resultados en la escala de Fisher realizada a pacientes con hemorragia subaracnoidea.

noidea, lo cual concuerda con lo referido por Jonathan A. Edlow que menciona una frecuencia de 1 a 2% de los ingresos a los servicios de urgencias. Aunque otros autores, como Nieto de Pascual, refieren 5.17%.<sup>14, 22</sup>

La edad promedio en este estudio fue 62 años (límites 22 y 90), las mujeres fueron las más afectadas 60.5% (26 pacientes) en comparación con los hombres 39.5% (17 pacientes), similar a la serie de Osawa y su grupo que encontraron una edad promedio de 60 años y mayor frecuencia en las mujeres.<sup>12</sup>

La hemorragia subaracnoidea altera el eje neuroendocrino y ocasiona trastornos hidroelectrolíticos. Lo más frecuente es la alteración en la natremia, como lo refieren Qureshi y Carlotti, la hiponatremia se reporta en 30%, hipernatremia en 19%, lo cual concuerda con nuestro estudio que reportó 23.3% (10/43) hiponatremia y 13.9% (6/43) hipernatremia.<sup>16,17</sup>

Al igual que lo reportado por Aschenbrenner y Bodechtel, la arritmia más frecuente fue la bradicardia sinusal; no se observaron alteraciones en la onda T y segmento ST.<sup>19, 23</sup>

En nuestro estudio la clasificación clínica de Hunt y Hess más frecuente fue el grado II, 62.7% (27/43) y grado I, 9.3% (4/43), similar a lo reportado por Oshiro.<sup>7</sup>

A todos los pacientes que ingresaron con sospecha de hemorragia subaracnoidea se les realizó tomografía y se diagnosticó al 100% (43 pacientes), tal como lo refieren algunos autores, que reportan 100% en la detección de hemorragia subaracnoidea en las primeras 12 horas y en 85% en las primeras 48 horas.<sup>8,9,10</sup>

Al igual que lo observado en otros estudios, la hidrocefalia aguda se detectó en 25.5% (11/43), cuya estimación

es de 20 a 30%. Se realizó derivación ventrículo peritoneal en un tercio de ellos (8/11).

Al contrario de lo observado en el estudio de Egge y colaboradores, donde el mayor número de pacientes estaba en el grado II de la escala de Fisher, nuestros resultados indicaron el grado IV como el más frecuente con 41.8% (18/43), como se menciona en la Figura 3.<sup>24</sup>

La angiografía se realizó en 76.6% (33/43), al igual que lo reportado por el grupo de Linn y sus colaboradores la circulación anterior fue la más afectada con 39%, lo cual concuerda con Corsten. En 15 a 20% la arteriografía se reporta normal, nosotros observamos estudios normales en 18%.<sup>3,7,27</sup>

El clipaje de aneurisma es la técnica quirúrgica más frecuente; en nuestra serie se realizó en 46.5% (20/43).

A pesar de que la hemorragia subaracnoidea es un padecimiento devastador, con alta incidencia de muerte en las primeras 24 horas, con una mortalidad de 25%, en nuestra serie fue de 4.6% (2/43) en las primeras seis horas de su ingreso a la Unidad.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

Para disminuir la morbilidad y mortalidad son importantes la sospecha y el diagnóstico oportuno, así como el tratamiento adecuado de la hemorragia subaracnoidea.

## REFERENCIAS

1. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354:387-396.
2. Mayberg MR, Batjer H, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1994;25(11):2315-2324.
3. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, et al. Incidence of Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1996;27(4):625-628.
4. Ildan F, Tuna M, et al. Prognosis and prognostic factors for unexplained subarachnoid hemorrhage: Review of 84 cases. *Neurosurgery* 2002; 50(5):1015-1023.
5. Hayward RD, O'Reilly GVA. Intracerebral hemorrhage: accuracy of computerized transverse axial scanning in predicting the underlying etiology. *Lancet* 1976;1:1-4.
6. Veyna RS, Seyfried D, et al. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;96:510-514.
7. Oshiro EM, Walter KA, et al. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: A comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a Clinical Series. *Neurosurgery* 1997;41:140-148.
8. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.

9. Velthuis BK, Van Leeuwen MS, et al. Surgical anatomy of the cerebral arteries in patients with subarachnoid hemorrhage: comparison of computerized tomography angiography and digital subtraction angiography. *J Neurosurg* 2001;95:206-212.
10. Wiesmann M, Mayer TE, et al. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002;96:684-689.
11. Liu JK, Tenner MS, et al. Reversal of radiographically impending stroke with multiple intraarterial papaverine infusions in severe diffuse cerebral vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 2001; 143:1249-1256.
12. Osawa M, Hongo K, Tanaka Y, et al. Results of direct surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: outcome of 2055 patients who underwent direct aneurysm surgery and profile of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir* 2001;143:655-664.
13. Vega C, Kwoon JV, Lavine SD. Intracranial aneurysms: current evidence and clinical practice. *Am Fam Physician* 2002;66:601-608.
14. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2003;21:1.
15. Mayer PL, Awad IA, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. *Stroke* 1996;27:1558-1562.
16. Qureshi AI, M. Suri MF, Sung GY, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749-756.
17. Carlotti AP, Bohn D, Rutka JT, et al. A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting. *J Neurosurg* 2001;95:420-424.
18. Nakagawa A, Su ChCh, et al. Evaluation of changes in circulating blood volume during acute and very acute stages of subarachnoid hemorrhage: implications for the management of hypovolemia. *J Neurosurg* 2002; 97:268-271.
19. Carrillo Esper R, Aguilar Ramírez MP y col. Onda de Osborn en hemorragia subaracnoidea. *Med Int Mex* 1998;14(6):287-290.
20. Natal E, Yasui N. Hemorragia subaracnoidea. México: Mc Graw-Hill, 1997;pp:327-346.
21. Wiebers DO, Feigin VL, Brown RD. Subarachnoid hemorrhage: general evaluation and treatment. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;pp:163-172.
22. Nieto de Pascual RH, Guízar-Bermudez C, Ortiz Trejo JF. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003;66(1):7-12.
23. Corona T, Abundes Velasco A, Rivera Nava C. Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con lesiones del sistema nervioso. *Rev Mex Cardiol* 1993;4(1):27-30.
24. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, et al. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001;49(3):593-606.
25. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344(19):1450-1460.
26. Jannett B. Development of Glasgow Coma and Outcome Scales. *Nepal Journal of Neuroscience* 2005;2:24-28.
27. Corsten L, Raja A, Guppy K, et al. Contemporary management of subarachnoid hemorrhage and vasospasm: the UIC experience. *Surg Neurol* 2001;56:140-50.

## Alteraciones ungueales como marcador de enfermedad sistémica

Raúl Carrillo Esper,\* Jorge Raúl Carrillo Córdova,\*\* Luis Daniel Carrillo Córdova,\*\*\* Carlos Alberto Carrillo Córdova\*\*\*\*

### RESUMEN

La revisión clínica de las uñas en el paciente grave orienta al diagnóstico de enfermedades sistémicas de tipo vascular, nutricional, endocrinas, infecciosas, reumatológicas y de la piel, entre otras. Las modificaciones en su forma, color, vascularidad, presencia de bandas, indentaciones y puntillado de la placa ungueal y la separación de su lecho, son indicadores de enfermedad sistémica.

**Palabras clave:** examen ungueal, enfermedad sistémica, leuconiquia.

### ABSTRACT

A systematic examination of the nails in the critically ill patients provides clues to many vascular, nutritional, endocrine and infectious diseases, connective tissue disorders and intrinsic skin diseases. Variations in color and shape, swelling, abnormal blood vessels, bands, indentations and pitting, as well as separation of the nail plate, may be signs of systemic disease.

**Key words:** nail examination, systemic disease, leukonychia

La revisión clínica de las uñas es habitualmente pasada por alto en la práctica clínica cotidiana de la medicina intensiva, a pesar de que su adecuada revisión y atinada interpretación de las alteraciones de sus características dan pistas importantes para el diagnóstico de un buen número de enfermedades sistémicas. El propósito de comunicar este caso es revisar las principales alteraciones ungueales que pueden encontrarse en la práctica clínica y su correlación con las enfermedades sis-

témicas, a propósito de un caso que tuvimos la oportunidad de atender en la Unidad de Terapia Intensiva.

### Caso clínico

Paciente de 46 años de edad, con antecedentes de alcoholismo intenso, obesidad, desnutrición y hepatopatía. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva debido a un cuadro de insuficiencia hepática y renal agudas, posterior a 90 días consecutivos de ingestión de bebidas alcohólicas (aproximadamente 1.5 litros al día de bebidas destiladas) por lo que requirió tratamiento con MARS (Molecular adsorbents recirculating system) y hemodiálisis. A la exploración física de las uñas se le encontró con palidez del lecho ungueal, pérdida de la lúnula, estriaciones longitudinales y transversales, estas últimas formaban surcos, además de bandas blanquecinas transversales y banda hiperpigmentada distal. (Figura 1)

Las preguntas a considerar son:

¿Qué tipo de alteración ungueal presenta el enfermo?

¿Con qué está relacionada esta anomalía?

### Conceptos generales

La uña es una lámina córnea localizada en la cara dorsal de las falanges distales que recubre y protege la superficie de piel denominada lecho ungueal. Se origina de la matriz

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

\*\* Interno de Pregrado. Grupo NUCE. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\* Estudiante de Medicina. Grupo NUCE. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\*\* Estudiante de Medicina. Universidad Panamericana.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, colonia Torriello Guerra. México 14050, DF.

Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx

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

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova CA. Alteraciones ungueales como marcador de enfermedad sistémica. Med Int Mex 2010;26(3):243-249.

www.nietoeditores.com.mx



**Figura 1.** Enfermo con cirrosis hepática e hipoalbuminemia. Uñas de Terry y líneas de Muerhke. Nótese la decoloración blanquecina, pérdida de la lúnula, líneas longitudinales e hiperpigmentación por debajo del borde libre de la placa ungueal. (Flechas)

ungueal y está constituida por varias capas de queratina organizadas en tres capas: a) capa superficial formada por células desvitalizadas que provienen de la matriz. Estas células pierden su núcleo y acumulan queratina que forma una trama entrelazada. b) Capa intermedia, es de mayor grosor a expensas de células vivas unidas entre sí y menor cantidad de queratina. c) Capa profunda, delgada y constituida por dos capas de células que provienen del lecho epidérmico. A diferencia de la queratina de la piel que contiene 85% de agua, la de las uñas únicamente tiene una concentración de 12%. La uña es semitransparente, lo que permite que pueda verse el color del tejido subyacente, rico en vasos sanguíneos lo que es de utilidad para la evaluación del llenado capilar y de cambios en la coloración y temperatura, evaluación clínica de gran utilidad en la práctica cotidiana de la medicina intensiva.<sup>1,2</sup>

El examen clínico de las uñas es parte fundamental de la exploración de los enfermos ya que permite encontrar pistas para el diagnóstico de enfermedades sistémicas, como los dedos en palillo de tambor descritos por primera vez en el siglo V aC por Hipócrates, asociándolos con enfermedades pulmonares. Posterior a esta descripción apareció en la bibliografía gran número de publicaciones que asocian alteraciones ungueales específicas con enfermedades sistémicas. A pesar de esto, la enseñanza en la exploración de las uñas y la patología ungueal es tomada muy poco en cuenta en los programas de pregrado y de

posgrado en Medicina Interna y Medicina Intensiva, lo que trae como consecuencia que se pase por alto durante la evaluación clínica del enfermo y no se anote en la historia clínica.<sup>3,4</sup>

#### Diagnóstico clínico del caso

El enfermo en cuestión padece leuconiquia. Ésta se caracteriza por decoloración blanquecina de la uña, por cambios en el color del lecho ungueal. Dentro de la leuconiquia se incluyen lesiones ungueales transversales, como las uñas de Terry, las mitad y mitad y las líneas de Muercke.

Las uñas de Terry tienen una decoloración blanquecina, excepto en su borde distal con pérdida de la lúnula. Pueden encontrarse en enfermos con cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva. Es importante mencionar que 25% de los pacientes hospitalizados pueden tener esta alteración. Se propone que las uñas de Terry son secundarias a disminución en la vascularización e incremento del tejido conjuntivo.<sup>5,6</sup> (Figura 2) En este tipo de pacientes también pueden observarse las uñas mitad y mitad, con una decoloración de la mitad proximal de las uñas y son características de la insuficiencia renal crónica.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Leuconiquia. Uñas de Terry. Nótese la decoloración blanquecina y la pérdida de la lúnula.

Las líneas de Muercke se caracterizan por tener líneas blanquecinas estrechas y transversales y, habitualmente, en número de dos. Se asocian con hipoalbuminemia, desnutrición y síndrome nefrótico. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con las líneas de Mees, las que característicamente son más gruesas y pueden ser únicas o múltiples, presentándose de manera característica en la intoxicación por arsénico o por otros metales pesados, como el talio, aunque también se han descrito asociadas con empiema, tratamiento con ciclosporina, lupus eritematoso generalizado y quimioterapia. Por último, las líneas de Beau son depresiones transversas en el plato ungueal, secundarias a retardo o bloqueo temporal del crecimiento por traumatismo, también descritas en dermatitis atópica, eccema, leucemia, quimioterapia, hipoxia crónica, tratamiento con esteroides y posterior a estancia prolongada en la Unidad de Terapia Intensiva.<sup>8-12</sup>

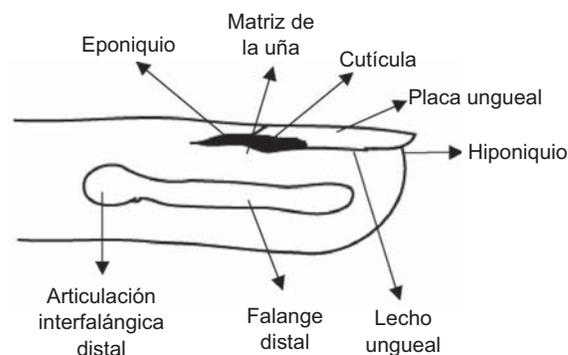
### Anatomía de las uñas

La uña está constituida por la placa ungueal, cuya parte visible se denomina cuerpo de la uña. La placa ungueal recubre el lecho ungueal y la conforman fibras de queratina estrechamente entrelazadas, que se disponen longitudinalmente. La uña se encuentra rodeada por el rodete ungueal, que es piel con todas las capas de la epidermis. Al llegar al surco ungueal pierde sus papilas y las capas córnea, lúcida y granular. Por debajo del pliegue ungueal, el estrato córneo se extiende por la superficie libre de la placa ungueal y forma el hiponiquio. En la superficie del lecho ungueal persisten los estratos basal y espinoso de la epidermis y la dermis se fija estrechamente al periostio de la falange distal. El lecho ungueal tiene una extensa inervación e irrigación; la uña carece de terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos.<sup>13</sup>

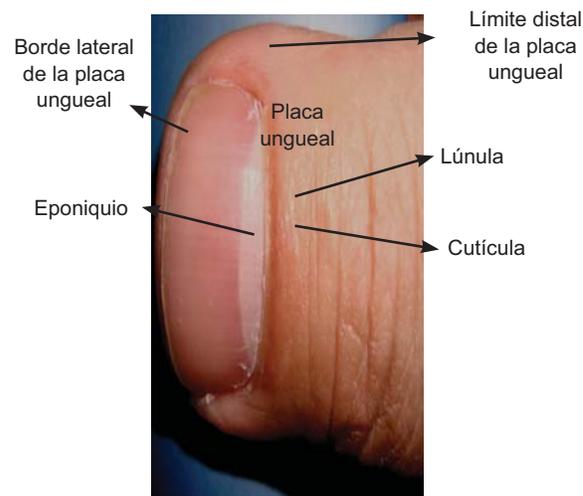
El epitelio que recubre la parte proximal del lecho ungueal adyacente a la lúnula es más grueso. Su sustrato superior se continúa con la sustancia de la placa ungueal. En esa zona tiene lugar la formación de la uña y se denomina matriz ungueal, que está constituida por tres capas celulares. La primera caracterizada por células cilíndricas con abundantes mitosis, la segunda por una capa de entre seis a diez células poliédricas y la más superficial por una capa de tres a doce células aplanadas. Conforme se aproximan al borde proximal de la placa ungueal, las células se hacen homogéneas y se queratinizan. El crecimiento de las uñas es longitudinal y se inicia en la matriz. El cre-

cimiento promedio de las uñas de las manos en la edad adulta es de 0.1 mm/día y las de los pies de 0.06 mm/día. Las uñas de las manos crecen con mayor velocidad que las de los pies. De esta manera, recuperar una uña completa de las manos toma entre 5 a 6 meses y de los pies de 15 a 18 meses. La uña sana es discretamente ovalada, lisa y de color rosado, que es determinado por el rico lecho vascular subyacente.<sup>14</sup>

Las uñas tienen dos bordes laterales que constituyen el paroniquio, uno distal por debajo del que se encuentra el hiponiquio, que es donde se une la piel a la parte distal de la uña y uno proximal, en donde la uña se une mediante el eponiquio. La lúnula es una estructura que se encuentra en la parte proximal de la placa ungueal y es color blanquecino, es prolongación de la matriz ungueal y está cubierta por una prolongación de epidermis denominada cutícula.<sup>15</sup> (Figuras 3 y 4)



**Figura 3.** Corte longitudinal en donde se observan los diferentes componentes anatómicos de la uña.



**Figura 4.** Estructuras anatómicas de la uña.

La matriz ungueal se ve afectada por múltiples factores, como: la edad, estado nutricional (hipoalbuminemia, avitaminosis, deficiencia de hierro), enfermedades sistémicas (hepatopatía, nefropatía, disfunción tiroidea, etc.), tóxicos (arsénico), enfermedades del tejido conjuntivo (esclerosis sistémica progresiva), enfermedades propias de la piel (psoriasis), etc., lo que repercute en su tasa de proliferación celular y queratinización y en la coloración, tasa de crecimiento, características de la queratina y morfología, que también se refleja en sus características clínicas.<sup>16</sup>

### Alteraciones ungueales como marcador de enfermedad sistémica

Enseguida se describen las principales alteraciones ungueales que debe tomar en consideración el clínico por su asociación con enfermedades sistémicas.

#### 1) Síndrome de uñas amarillas

Sus características sobresalientes son el engrosamiento y un frente de crecimiento de diferente color. Los bordes laterales tienen una marcada convexidad. La lúnula desaparece, la uña adopta un color amarillo y habitualmente se asocia con onicolosis. Se asocian con bronquiectasias, sinusitis crónica, neoplasias, inmunodeficiencias, hipoalbuminemia, linfedema y artritis reumatoide.<sup>17</sup>

#### 2) Uñas en vidrio de reloj

Las uñas en vidrio de reloj (*clubbing*, en inglés) se caracterizan por un incremento longitudinal y transversal en la curvatura de la uña, con hiperplasia fibrovascular del tejido proximal a la cutícula. El ángulo que se forma entre la cara dorsal de la falange distal y la uña se incrementa (ángulo de Lovibond). Se plantea que la causa de esta alteración es secundaria a factores de crecimiento liberados por las plaquetas en el lecho ungueal y asociadas a cambios periósticos. El signo de Schamroth, que consiste en la obliteración del espacio en forma de diamante que se forma cuando se oponen las dos falanges distales correspondientes, caracteriza a esta alteración. El *clubbing* se asocia con neoplasias pleuropulmonares, en especial carcinoma broncogénico y otras enfermedades de los pulmones, como: bronquiectasias, abscesos, empiema, fibrosis pulmonar y fibrosis quística. Puede ser marcador de malformaciones arteriovenosas, enfermedad celiaca, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>18,19</sup> (Figura 5)



Figura 5. Uñas en vidrio de reloj.

#### 3) Coilonquía

Se caracteriza por una marcada concavidad de la uña. Puede ser una variante normal en niños y desaparecer conforme se crece. En adultos, es característica de la anemia por deficiencia de hierro y el síndrome de Plummer-Vinson. Ocasionalmente se presenta en enfermos con hemocromatosis. También se ha descrito junto con traumatismos constantes, exposición a solventes y al síndrome de uña-patela.<sup>20,21,22</sup>

#### 4) Onicolisis

Su característica sobresaliente es la separación de la uña de su lecho, lo que resulta en decoloración blanquecina del área afectada. Aparece cuando se padece: eccema, psoriasis y enfermedades tiroideas, sobre todo hipertiroidismo (uñas de Plummer).<sup>23</sup> En ocasiones, se asocia con otras enfermedades cutáneas, como la porfiria cutánea tarda, líquen plano y enfermedades ampollasas o como manifestación de reacción adversa a medicamentos. Debe diferenciarse de la onicofagia, que es un trastorno compulsivo vinculado con ansiedad, caracterizado por el hábito de comerse las uñas. El borde libre desaparece y puede haber separación de las capas de queratina por traumatismo continuo. Con el tiempo, la placa ungueal puede introducirse en el lecho y haber inflamación, elevación de los bordes laterales, hiperplasia cuticular, hemorragias subungueales y pérdida de las estriaciones longitudinales. En casos graves

hay procesos infecciosos crónicos (paroniquia), distrofia ungueal y lesión de la matriz.<sup>25</sup> (Figura 6)



**Figura 6.** Onicofagia. Nótese la desaparición del borde libre así como la presencia de panadizos y elevación de los bordes ungueales laterales.

### 5) Puntilleo

Se manifiesta como pequeñas depresiones múltiples en la superficie ungueal, debido a retardo del crecimiento y maduración de la uña a partir de la matriz que resulta en una defectuosa queratinización. Es característico de la psoriasis, aunque también se ha descrito asociado con síndrome de Reiter, sarcoidosis, incontinencia pigmenti, pénfigo y alopecia areata. Otras alteraciones ungueales que pueden presentarse en psoriasis son las “manchas de aceite” y la traquioniquia, que se caracteriza por la coexistencia de uñas gruesas y con pérdida de su brillo normal.<sup>26</sup> (Figura 7)

### 6) Alteraciones vasculares y del lecho ungueal

En este rubro se incluye una serie de alteraciones significativas y asociadas con enfermedad sistémica, entre las que destacan:

- Hemorragias en astilla. Son pequeñas lesiones lineares, longitudinales, de color rojizo. Son secundarias a la rotura de capilares. Aparecen, sobre todo, junto con endocarditis infecciosa pero también pueden observarse en asociación con traumatismos, enfermos con insuficiencia renal en diálisis, enfermedades reumatológicas y síndrome de anticuerpo antifosfolipídico.<sup>27,28</sup>



**Figura 7.** Puntilleo ungueal. (Flechas).

- Modificaciones de la lúnula. En la enfermedad de Wilson el área de la lúnula adopta una decoloración azulada, conocida como lúnula azure. Otras modificaciones de la coloración de la lúnula asociadas con enfermedad sistémica con la decoloración rojiza en insuficiencia cardíaca, amarilla consecutiva a la ingestión de tetraciclinas. La intoxicación con fluor induce una decoloración negra o marrón y el color azul-gris de la intoxicación con plata.<sup>29</sup>

En el Cuadro 1 se resumen las principales alteraciones ungueales secundarias a medicamentos y en el Cuadro 2 las asociadas con enfermedades sistémicas.

Después de esta breve revisión puede concluirse que la evaluación cuidadosa de las uñas, integrándola de manera rutinaria a la exploración de los enfermos graves, es de gran ayuda diagnóstica en la práctica clínica cotidiana, ya que sus alteraciones son un marcador de enfermedad sistémica.

**Cuadro 1.** Cambios ungueales por acción medicamentosa

<i>Fármaco</i>	<i>Hallazgos en la uña</i>
Antineoplásicos	Hiperpigmentación, leuconiquia
Sustancias de abuso	Hemorragias de Splinter, líneas de Beau, onicolisis, onicomalesis
Arsénico	Líneas de Mee
Acidotomidina	Melanoniquia
Beta-bloqueadores	Adelgazamiento, puntilleo, líneas de Beau, cambios isquémicos
Cloroquina	Coloración grisácea-azulada o amarillenta
Clorpromacina	Coloración azulada-morada
Indinavir	Paroniquia, granuloma piógeno
Minociclina	Coloración grisácea-azulada
Psoralenos / PUVA*/retinoides	Abrillatamiento, crecimiento parecido a granuloma piógeno
Tetraciclinas	Foto-onicolisis
PUVA = Proralene + UVA	

Cuando se suspende la ingestión del fármaco, la anomalía suele desaparecer, excepto en los casos de granuloma piógeno

**Cuadro 2.** Cambios ungueales asociados con padecimientos sistémicos

<i>Hallazgo físico</i>	<i>Padecimiento</i>
Cambios en la forma o el crecimiento	
Vidrio de reloj	Enfermedad intestinal inflamatoria, neoplasia pulmonar, asbestosis, bronquitis crónica, EPOC, cirrosis, enfermedad congénita cardíaca, endocarditis, malformaciones atrioventriculares
Coiloniquia	Anemia por deficiencia de hierro, hemocromatosis, síndrome de Raynaud, lupus eritematoso congénito, síndrome uña-patela
Onicolisis	Psoriasis, infección, hipertiroidismo, sarcoidosis, traumatismos, amiloidosis, enfermedades del tejido conectivo
Puntilleo	Psoriasis, síndrome de Reiter, incontinencia pigmenti, alopecia areata
Líneas de Beau	Cualquier enfermedad que altere el crecimiento de la uña, enfermedad de Raynaud, pénfigo, traumatismos
Uña amarilla	Linfedema, derrame pleural, inmunodeficiencia, bronquiectasias, sinusitis, artritis reumatoide, síndrome nefrótico, tiroiditis, tuberculosis
Cambios en el color	
Uñas de Terry (uñas blancas)	Insuficiencia hepática, cirrosis, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, desnutrición
Lúnula azul	Degeneración hepatocelular (enfermedad de Wilson), envenenamiento con plata
Uñas mitad y mitad	Insuficiencia renal
Líneas de Muehrcke	Hipoalbuminemia
Líneas de Mee	Envenenamiento por arsénico, enfermedad de Hodgkin, lepra, malaria, quimioterapia, intoxicación por monóxido de carbono
Líneas oscuras longitudinales	Alopecia areata, vitiligo, dermatitis atópica, psoriasis
Hemorragia en astilla	Endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, enfermedad de úlcera péptica, embarazo, anticonceptivos orales, psoriasis, trauma
Telangiectasia	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, escleroderma

**REFERENCIAS**

- Kabongo ML, Bedell AW. Nail signs of systemic conditions. *Am Fam Physician* 1987;36:109-116.
- Mayeaux FJ. Nail Disorders. *Prim Care* 2000;27:333-351.
- Gregoriou S, Argyriou G, Larios G, Rigopoulos D. Nail disorders and systemic disease: What the nails tell us. *J Fam Pract* 2008;57:509-514.
- Massey D. The value and role of skin and nail assessment in the critically ill. *Nurs Crit Care* 2006;11:80-85.

5. Holzberg M, Walker HK. Terrys's nails: revised definition and new correlations. *Lancet* 1984;21:896-899.
6. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1-16.
7. Salem A, Al Mokadem S, Attwa E, et al. Nail changes in chronic renal failure patients under haemodialysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1326-1331.
8. Schwartz RA, Vickerman CE. Muehrcke lines of fingers nails. *Arch Intern Med* 1979;139:242.
9. Chauhan S, D'Cruz S, Singh R, Sachdev A. Mees' lines. *Lancet* 2008;372:1410.
10. Bagic A, Lupu V, Kessler CM, Tornatore C. Iatrogenic arsenic induced Mees' lines. *Postgrad Med J* 2006;82:515.
11. Marino MT. Mees' lines. *Arch Dermatol* 1990;126:827-828.
12. Guhl G, Torrelo A, Hernández A, Zambrano A. Beau's lines and multiple pyogenic granulomas after long stay in an intensive care unit. *Pediatr Dermatol* 2008;25:278-279.
13. Mainusch OM. Common disorders and diseases of the nails. Anatomy, physiology, disorders, clarification and therapy. *Hautartz* 2004;55:567-579.
14. McArthy DJ. Anatomic considerations of the human nail. *Clin Podiatr Med Surg* 1995;12:163-181.
15. McArthy DJ. Anatomic considerations of the human nail. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:477-491.
16. De Bercker DA, André J, Baran R. Nail biology and nail science. *Int J Cosmet Sci* 2007;29:241-275.
17. DeCoste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:608-611.
18. Myers KA, Farquhar DR. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA* 2001;286:341-347.
19. Spiknall KE, Zirwas MJ, English JC. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1020-1028.
20. Malhotra P, Malhotra N, Jhakar S. Plumer-Vinson syndrome. *J Assoc Physicians India* 2007;55:785-789.
21. Popp AD, Kulenovic I, Kulenovic E. Nail Patella Syndrome. *Med Arh* 2008;62:58-59.
22. Roeper-Kelmayr J, Floery D, Fellner FA. Nail Patella Syndrome. *Rofo* 2008;180:1007-1008.
23. Lurie SN. Plummer' nails. *NC Med J* 1988;49:36-39.
24. Tanaka OM, Vitral RW, Tanaka GY, Guerrero AP, Camargo ES. Nail biting or onychophagia: a special habit. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134:305-308.
25. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Nail cosmetics in nail disorders. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:53-58.
26. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and a review of literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1-27.
27. Tunc SE, Ertam I, Pirildar T, Turk T, et al. Nail changes in connective tissue diseases: do nail changes provide clues for the diagnosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:497-503.
28. Mujic F, Lloyd M, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Prevalence and clinical significance of subungueal splinter haemorrhages in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:327-331.
29. Cohen PR. The lunula. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:943-953.



## Eyaculación precoz

Guillermo Murillo Godínez\*

### RESUMEN

La eyaculación precoz es inducida por una falta de control eyaculatorio en la fase del orgasmo durante la relación sexual. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la eyaculación precoz afecta a 25 a 40% de los hombres en todo el mundo. La mayoría de los hombres sufre este trastorno en algún momento de su vida. Según el caso, el hombre eyacula antes de la penetración o segundos después de la misma. El médico internista debe contar con amplia información al respecto para identificar el problema, diagnosticarlo y tratarlo. Aquí se presenta una amplia revisión del tema, suficiente para una puesta al día, desde el punto de vista médico, de este creciente problema de salud.

**Palabras clave:** eyaculación precoz, orgasmo, anorgasmia.

### ABSTRACT

Premature ejaculation is induced by a lack of ejaculatory control at the stage of orgasm during intercourse. According to the World Health Organization premature ejaculation affects 25-40% of men worldwide. Most men experience this disorder at some point in their lives. As appropriate, the man ejaculates before penetration or seconds thereafter. The internist should have ample information about the problem to identify, diagnose and treat. Here is a theme revision wide enough for an update from the medical point of view of this growing health problem.

**Key words:** premature ejaculation, orgasm, anorgasmia.

Los humanos, los delfines y los bonobos (*Pan paniscus*) son los únicos animales que pueden tener coitos<sup>1</sup> sólo por placer. El feto puede empezar a tener erecciones desde el séptimo mes de gestación; el hombre tiene, en promedio, 11 erecciones durante el día y 9 durante la noche. La erección se produce en menos de 10 segundos.

La eyaculación se define como una acción refleja que ocurre como resultado de la estimulación sexual<sup>2</sup> y que consiste en la expulsión súbita y enérgica, particularmente de semen (esperma),<sup>3</sup> por la uretra masculina.<sup>4,39</sup>

El hombre promedio eyacula, aproximadamente, 7,200 veces en su vida, de las cuales, en algunos, 2,000 pueden ser por masturbación.<sup>4</sup> Durante la eyaculación, el semen

alcanza una velocidad de 45 km por hora. El volumen del eyaculado es de 2-10 mL, el cual varía dependiendo de la frecuencia de las eyaculaciones. El volumen y la viscosidad del semen disminuyen con el envejecimiento. El orgasmo<sup>5</sup> dura de 3-10 segundos.<sup>17</sup>

Las tres principales disfunciones sexuales masculinas son: la eyaculatoria, la eréctil y la disminución de la libido.<sup>35</sup> En México, la eyaculación precoz y la disminución de la libido (deseo sexual hipoactivo) se presentan en 42 y 30%, respectivamente, mientras que la disfunción eréctil, según la percepción de los pacientes, sólo sucede en 9.7% de los casos.<sup>60,61,62</sup>

### Fisiología de la eyaculación

La eyaculación se produce por contracciones de la próstata, del epidídimo, de los conductos deferentes y eyaculadores y de las vesículas seminales, que hacen que el líquido seminal penetre en la uretra esponjosa (pene);<sup>7</sup> enseguida, las contracciones de los músculos bulbocavernoso, bulboesponjoso, isquiocavernoso y transversos superficiales del periné, que se encuentran bajo el control de centros simpáticos y que se acompañan del cierre simultáneo del cuello vesical (esfínter uretral interno) (L1-L2), coordinado con la relajación del esfínter uretral externo,<sup>81</sup>

\* Médico internista.

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla. Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: gmg@cablecomqro.com.mx  
Recibido: diciembre 11, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Eyaculación precoz. Med Int Mex 2010;26(3):250-258.

www.nietoeditores.com.mx

por mediación adrenérgica- $\alpha$  producen la eyaculación. Las influencias segmentarias aferentes se originan en el glándula del pene y llegan a los centros parasimpáticos, por los nervios pudendos e hipogástricos, a los niveles S2-S4 (respuesta a estímulos táctiles).<sup>42,45,49,50,56,58</sup> En los pacientes con una lesión medular espinal a nivel de T10 o superior (lesión de las neuronas motoras superiores) la respuesta sexual refleja a los estímulos táctiles genitales se mantiene indemne, pero la respuesta a los estímulos psicógenos (T11 a L2) está abolida debido al bloqueo de la vía nerviosa de comunicación cerebral provocado por la lesión. Una lesión a nivel de T12 o inferior (lesión de las neuronas motoras inferiores) puede afectar el centro reflejo sexual y abolir la respuesta a los estímulos táctiles.<sup>49</sup> Junto con la emisión y la eyaculación ocurren, también, varias respuestas no genitales: contracciones rítmicas involuntarias del esfínter anal, hiperventilación, taquicardia y elevación de la presión arterial sistémica.<sup>81</sup>

El área preóptica medial y el núcleo paraventricular del hipotálamo intervienen en la respuesta sexual del hombre; ambas envían proyecciones eferentes al núcleo serotoninérgico paragigantocelular en el tronco encefálico. Las proyecciones serotoninérgicas de este núcleo ejercen una inhibición tónica de la eyaculación, por vía del núcleo motor lumbosacro, en la médula espinal.<sup>4</sup> Otras áreas cerebrales involucradas en el proceso de la eyaculación son: la amígdala posterodorsal medial, el núcleo basal posteromedial de la estría terminal, y el núcleo medial parvicelular subparafascicular del tálamo.<sup>69</sup>

Se han identificado 14 subtipos diferentes de receptores serotoninérgicos (5-HT). La actividad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, así como el transportador de serotonina (5-HTT) parecen ser los más directamente implicados en el retardo de la eyaculación;<sup>4</sup> por ejemplo, la acción agonista de la dietilamida del ácido d-lisérgico y de la quipazina sobre el receptor 5-HT<sub>2C</sub>, retarda la eyaculación y, el DOI<sup>6</sup> produce una acción similar, estimulando los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>.<sup>7</sup>

### Trastornos de la eyaculación

Los trastornos de la eyaculación son:<sup>2,5,41,42,44,45,46,52,57</sup>

La eyaculación precoz<sup>7</sup> (prematura<sup>8</sup>, rápida, descontrol eyaculatorio).<sup>9</sup>

La eyaculación dolorosa (disorgasmia, cólico espermiático).

La existencia de sangre en la eyaculación (hematospermia, hemospermia, eyaculación hemorrágica).

La eyaculación retrógrada (hacia la vejiga) puede ocurrir por intervenciones quirúrgicas (prostatectomía, simpatectomía lumbar, cirugía vesical-talla media), por lesión del esfínter uretral interno, por prostatismo, por neuropatía autonómica (por ejemplo, por diabetes mellitus), congénita, por parálisis del músculo periuretral en la próstata, a nivel del colículo seminal (*verumontanum*), por esclerosis múltiple.<sup>68</sup>

La eyaculación retardada, por medicamentos como la tioridazina.

La ausencia de eyaculación (aneyaculación, orgasmo seco, aspermia, eyaculación fallida, retención espermiática), por deficiencia del reflejo sacroespinal parasimpático, por enfermedad de Parkinson.<sup>68</sup>

La espermatorea (emisión seminal sin erección, ni orgasmo).

La hipospermia (menos de 2 mL de semen).

### Definiciones de eyaculación precoz

No hay una definición de la eyaculación precoz mundialmente aceptada; las parejas en las que la mujer es orgásmica durante el coito a veces definirán “precoz” en términos de su duración en relación con el orgasmo de la mujer, lo cual tal vez no sea realista.<sup>43</sup>

El DSM-IV-TR y el ICD-10, la definen como: “la eyaculación persistente o, recurrente, con un mínimo de estimulación sexual, que sucede antes de que el paciente o su pareja lo dese(n), asociada con una incomodidad personal o de pareja”.<sup>20,69</sup>

La Asociación Americana de Urología la define como: la eyaculación que ocurre antes,<sup>10</sup> al momento de o, muy poco después, de la penetración, antes de lo deseado, ocasionando incomodidad personal o de pareja.<sup>35</sup>

Las definiciones también toman en cuenta el “tiempo de latencia de eyaculación intravaginal”<sup>11,14</sup> o sea, el tiempo transcurrido entre la penetración y la eyaculación. La eyaculación precoz es la incapacidad, indeseable, para retardar el tiempo de eyaculación, según el DSM IV-TR, por menos de 15 segundos,<sup>69</sup> y según otros, por menos de 2 minutos,<sup>37</sup> en más de 80% de los coitos.<sup>7,8,44</sup> Sin embargo, debe tomarse en cuenta que la respuesta biológica normal hace que la eyaculación se produzca en el transcurso de los dos minutos posteriores a la penetración vaginal, y como pocas mujeres pueden alcanzar el

orgasmo en ese tiempo (algunas necesitan por lo menos 12 minutos), la mayoría de los varones debe aprender a retardar la eyaculación, puesto que sólo algunos hombres, en condiciones normales, pueden prolongar la eyaculación, después de la penetración, hasta por 25 minutos o más.<sup>76,86</sup> Entre los 18-30 años el aprendizaje del retardo en la eyaculación produce tiempo de latencia de eyaculación intravaginal promedio de 6.5 minutos (Vargas HVM, et. al, 2009).

Algunas definiciones toman en cuenta, también, el número de penetraciones peneanas.<sup>8,69</sup>

Todas las definiciones suelen contener tres componentes básicos, tiempo de latencia de eyaculación intravaginal corto, pérdida del control sobre la eyaculación y alguna noción de “molestia” debida a esto,<sup>69</sup> ya que si al paciente o a su pareja no les incomoda la aparente brevedad del tiempo de presentación de la eyaculación durante el coito, no se requiere tratamiento, sin importar la brevedad de la experiencia.<sup>2</sup>

### Clasificaciones de la eyaculación precoz

La eyaculación precoz fue descrita como entidad clínica por B. Schapiro, en 1943,<sup>73</sup> quien la dividió en tipos A y B los cuales, más tarde (1989), fueron llamados “de por vida” (*lifelong*) y “adquirida”, respectivamente, por Godpodinoff.<sup>74</sup>

Cuando hay una disminución de 50% o más, en la cantidad del tiempo de eyaculación postpenetración, comparado con el patrón previamente establecido, a largo plazo de experiencia sexual, a ésta se le llama eyaculación precoz secundaria (adquirida), mientras que, si siempre se ha presentado, se le llama, primaria.

Otra clasificación divide a la eyaculación precoz en global o universal (cuando ocurre independientemente de la situación o de la pareja) y, situacional (cuando está limitada a ciertas situaciones o parejas).

Waldinger ha sugerido, para ser incluidos en el DSM-V y en el ICD-11, el término de eyaculación precoz “natural variable”, que sería la que se puede presentar, esporádicamente, dentro de un desempeño sexual normal, hasta en 75% de los casos<sup>7,8,75</sup> y, el término de “pseudo” eyaculación precoz (*premature-like ejaculatory dysfunction*), que es la que los pacientes dicen experimentar y, sin embargo, objetivamente, tienen tiempo de latencia de eyaculación intravaginal de más de cinco minutos.<sup>76</sup>

### Epidemiología de la eyaculación precoz

De todos los trastornos de la eyaculación, la eyaculación precoz es la más prevalente, afecta incluso a 39% de los hombres en la comunidad general; sin embargo, los pacientes a menudo rehúsan reconocer su presencia. Las disfunciones sexuales masculinas, entre los estadounidenses, tienen una prevalencia de 31%.<sup>21</sup> De ellas, la eyaculación precoz ocurre en 20-40%<sup>2,5,7,8,35</sup> entre los 18-59 años, aunque, usando varias definiciones de eyaculación precoz, los rangos pueden ir desde menos de 5 a más de 40%.<sup>35</sup> El trastorno es más común entre los 20-40 años de edad (edad promedio 33.1 años); el tipo más común de eyaculación precoz, después de los 40 años, es la eyaculación precoz secundaria.<sup>2</sup>

Dicho de otra manera, a nivel mundial padecen eyaculación precoz 20 a 30,000 por cada 100,000 y de 30 a 75,000 por cada 100,000 llegan a padecer eyaculación precoz, por lo menos, alguna vez en su vida.<sup>68</sup>

En México se estima que la eyaculación precoz puede ocurrir hasta en 42-75% de los varones, lo que lleva a la anorgasmia femenina hasta 40% de los casos; sin embargo, en un estudio en donde se encuestó a 1,800 varones, de 18-40 años, sólo 12.8% percibió su eyaculación como precoz.<sup>48,60</sup> En otro estudio, en 138 varones en la Ciudad de México, se encontró una prevalencia de eyaculación precoz de 16.5%.<sup>64</sup>

### Etiología de la eyaculación precoz

Metz dividió las causas de la eyaculación precoz en psicogénicas y biogénicas.<sup>83</sup>

Entre las primeras se encuentran las intrapersonales, como: ansiedad, sentimientos de culpa (coitos en automóviles, extramaritales en hoteles), depresión, experiencias sexuales muy tempranas (masturbatoria o coital) con sexo-servidoras y, abstinencia prolongada o mala adaptación interpersonal, como en los casos de: problemas maritales, falta de respuesta de la pareja, luchas por el poder.<sup>2,6,41,43,55</sup> La ansiedad, en particular, se ha encontrado asociada con eyaculación precoz, en forma estadísticamente significativa.<sup>65</sup> Según la teoría freudiana, el eyaculador precoz alberga sentimientos sádicos pero inconscientes por las mujeres. El propósito subconsciente del individuo sería ensuciar y privar de placer a su compañera. El origen de este conflicto se encuentra en un punto del desarrollo sexual pregenital que la teoría ubica, sobre todo, en la fase infantil de erotismo uretral (etapa en que el niño quiere

y no aprende a controlar su deseo de orinar para agradar a la madre). La ambivalencia infantil no superada se manifiesta en incontinencia eyaculatoria que sirve a dos propósitos: causar preocupación y decepción en la esposa (la madre).<sup>92</sup>

Entre las segundas: hipersensibilidad peneana (glande) o prepucial,<sup>58</sup> reflejo eyaculatorio hiperexcitable y, excitación sexual incrementada, por una incapacidad para mantener la amortiguación simpática (hipersimpaticotonia)<sup>5,41</sup> y predisposición genética.<sup>6</sup>

Los pacientes con prostatitis o, los sujetos con síndrome de abstinencia de opioides<sup>2</sup> o, de citalopram<sup>24</sup> o, con uso de adrenérgicos,<sup>44</sup> pueden presentar eyaculación precoz. El hipogonadismo también se ha asociado con eyaculación precoz; sin embargo, la corrección de este con anastrozol, no se ha acompañado de efectos similares en la eyaculación precoz.<sup>22</sup>

El tiempo de latencia de eyaculación intravaginal se puede acortar en relación con la fase ovulatoria de la pareja y con la edad de la misma siendo menor cuando ésta es de mayor edad.<sup>93</sup>

### Fisiopatología de la eyaculación precoz

La eyaculación precoz se acompaña de una disminución en la neurotransmisión serotoninérgica en el sistema nervioso central.<sup>2</sup> Se ha documentado el efecto inhibitorio de la serotonina sobre la libido, la eyaculación y el orgasmo y, se ha atribuido a una disminución en la dopamina (un neurotransmisor que aumenta la función sexual) inducida por la serotonina.<sup>7</sup> Los pacientes con deficiencia congénita de  $\beta$ -hidroxilasa de dopamina pueden tener aneyaculación o eyaculación retardada.<sup>47</sup> Se han encontrado en los pacientes con eyaculación precoz concentraciones altas de leptina y bajas de magnesio, aunque se desconoce su papel en la fisiopatología del trastorno.<sup>68</sup>

### Diagnóstico de la eyaculación precoz

El diagnóstico clínico de la eyaculación precoz se basa en el interrogatorio al paciente (o mixto, con la pareja) pudiendo iniciar con preguntas sobre la satisfacción con la actividad coital.<sup>2</sup> Algunos han hecho escalas para valorar el control del paciente sobre su eyaculación, dando puntuaciones del 1 al 7, en donde 1 = sin control y, 7 = control completo; los pacientes con eyaculación precoz obtienen puntuaciones de 2-4.<sup>70</sup>

También se dispone de parámetros paraclínicos como

la biotesiometría peneana, los niveles de potenciales simpáticos dérmicos y los potenciales provocados peneanos somatosensoriales, los cuales pueden ayudar en la diferenciación etiológica, psíquica o física de la eyaculación precoz.<sup>5</sup> Con la biotesiometría peneana se ha encontrado que los pacientes con eyaculación precoz tienen hipersensibilidad peneana.<sup>7</sup>

### Tratamiento de la eyaculación precoz

En el tratamiento de la eyaculación precoz se han utilizado: la psicoterapia, la farmacoterapia sistémica y tópica, condones (preservativos), bombas de vacío y anillos de constricción peneana.<sup>2</sup>

### Tratamiento no farmacológico de la eyaculación precoz

En la psicoterapia pueden recomendarse las técnicas de distracción (contar en sentido descendente, dolor autoinflingido),<sup>48</sup> los ejercicios de Kege<sup>12,18</sup> para fortalecer los músculos pubococcygeos,<sup>82</sup> los métodos de detenerse-iniciar (WH Masters, VE Johnson, 1970) y la técnica de pausa-apretón.<sup>13</sup> (Semans, 1956<sup>30</sup>) Los métodos de detenerse-iniciar y la técnica de pausa-apretón deben realizarse durante la masturbación o sea, preferentemente antes de su uso durante el coito. La masturbación debe realizarla el sujeto con la mano no predominante o debe hacerla la pareja, para aumentar la conciencia de la situación y deben efectuarse las maniobras tres veces antes de permitir la eyaculación (HS Kaplan).<sup>43</sup> Con estas técnicas se ha reportado 60-97% de beneficio a corto plazo, aunque estos datos han sido criticados debido a la falta de control contra placebo, el poco número de pacientes estudiados y su replicación insuficiente; además, tienen una ausencia de efectividad sostenida a tres años.<sup>1,4,6</sup>

### Tratamiento farmacológico de la eyaculación precoz

Los tratamientos farmacológicos de la eyaculación precoz han incluido: inyecciones intracavernosas de papaverina y fentolamina,<sup>84</sup> alfa y beta bloqueadores, antidepresivos, anestésicos y productos herbolarios tópicos e, inhibidores de la PDE-5. La eficacia reportada de algunas de estas terapias es de 30-70%.<sup>5</sup>

Eaton, en 1973, fue el primero en sugerir el potencial de los antidepresivos para tratar la eyaculación precoz,<sup>8</sup> que tienen eficacia variable y, varios efectos colaterales.<sup>23</sup> El uso de estos fármacos ha sido en tres regímenes diferentes: a libre demanda (2-12 h antes del coito),<sup>71</sup> en forma sostenida

nida (régimen diario, no precoital) y secuencial (régimen diario por 4-6 semanas, seguido de administración a libre demanda). Con el régimen sostenido, los pacientes han experimentado mejorías de 3-14 veces en el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal, o sea, por ejemplo, de 30 segundos a 1.5-7 minutos.<sup>2</sup> En el caso particular de la paroxetina, tanto el uso a libre demanda como el régimen diario parecen ser igual de eficaces.<sup>36</sup>

### **Antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs)**

Waldinger y su grupo, en 1994, reportaron el primer estudio acerca del uso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en la eyaculación precoz;<sup>33</sup> mientras que Mendels y sus colaboradores describieron primeramente el uso en particular de la sertralina, en estos casos, en 1995.<sup>34</sup> Entre los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que se han utilizado en el tratamiento de la eyaculación precoz están: fluoxetina,<sup>3,12,13,25</sup> sertralina,<sup>3,14,15,25</sup> citalopram,<sup>10,11</sup> paroxetina<sup>16,25,36</sup> y dapoxetina.<sup>2</sup> Los estudios comparativos favorecen a la paroxetina en eficacia.<sup>25</sup> Todos los estudios de eyaculación precoz y paroxetina se han hecho con clorhidrato de paroxetina hemihidratado y no con mesilato de paroxetina, que tiene otro perfil de efectos colaterales.<sup>17,72</sup> Las dosis máximas usadas de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina escalándolas a las cuatro semanas si no hay respuesta, han sido: paroxetina 40 mg/día, sertralina 100 mg/dí, fluoxetina 40 mg/día, citalopram 40 mg/día y escitalopram 20 mg/día, con el consecuente aumento de efectos colaterales a mayores dosis, aunque con el posible aumento en el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal.<sup>77</sup> Si aún no hay respuesta debe cambiarse de terapéutica. La sertralina puede ser preferible a la paroxetina o a la fluoxetina, por menor sedación en comparación con la paroxetina y, por su menor inhibición del citocromo P450-IID6; debe valorarse la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en pacientes con ideación suicida.<sup>2</sup>

También se han realizado estudios con dapoxetina, que es un inhibidor del transportador de serotonina eyaculoselectivo<sup>94</sup> que a dosis de 30 y 60 mg ha dado resultados favorables, tomado el medicamento 1-3 h antes del coito. Los efectos colaterales, a las dosis señaladas, fueron respectivamente: náusea (8.7, 20.1%), diarrea (3.9, 6.8%), cefalea (5.9, 6.8%) y cinetosis (3.0, 6.2%).<sup>66</sup>

### **Antidepresivos tricíclicos**

El primer reporte sobre la eficacia de la clomipramina (antidepresivo tricíclico) para la eyaculación precoz en humanos lo hizo Goodman, en 1980.<sup>32</sup> La clomipramina, comparativamente, ha sido superior a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tales como fluoxetina y sertralina, como se demostró en un estudio, en 36 pacientes, en donde el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal se incrementó de 46 segundos (basal) a 2.30 (fluoxetina), 4.27 (sertralina) y, 5.75 minutos (clomipramina) (placebo: 2.27 minutos),<sup>3</sup> aunque sus mayores efectos colaterales en comparación con los ISRS limitan su uso; administrada a dosis de 25-50 mg, 4-6 h antes del coito puede tener una vida media de 15 horas.<sup>2,9</sup>

Con los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina, nortriptilina y protriptilina también se ha encontrado retardo en la eyaculación.<sup>7</sup>

Hay quien opina que el mecanismo de acción de los neurolépticos y de los antidepresivos tricíclicos, sobre la eyaculación precoz, es por su efecto anticolinérgico muscarínico más que por sus efectos antidopaminérgicos o serotoninérgicos,<sup>63</sup> puesto que, además de los neurotransmisores dopamina y serotonina (5-HT), también están implicados en el proceso de la eyaculación neurotransmisores colinérgicos, oxitocinérgicos, GABAérgicos y, noradrenérgicos.<sup>68</sup> Por lo anterior, algunos recomiendan también los antiespasmódicos (por ejemplo, butilhioscina) para el tratamiento de la eyaculación precoz.<sup>90</sup>

De acuerdo con las guías estadounidenses oficiales y con las recomendaciones de otros autores, en relación con el tratamiento de la eyaculación precoz, se indica la utilización de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como fármacos de primera línea y la de clomipramina, como medicamento de segunda línea (recomendación grado 2B).<sup>35,67</sup>

### **Antidepresivos duales (inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina)**

Con base en los hallazgos favorables sobre la eyaculación precoz del uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y de los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina, se evaluaron los antidepresivos duales (con ambas acciones) nefazodona y mirtazapina, sin que se hubiera encontrado efectividad en este problema. La explicación encontrada para este hallazgo fue que estos antidepresivos actúan sobre cuatro de los subtipos de re-

ceptores de 5-hidroxitriptamina: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y, 5-HT<sub>1D</sub> y que la activación del segundo y cuarto subtipos mencionados, bloquea la acción sobre los subtipos primero y tercero, lo cual se traduce en ausencia de retardo en la eyaculación.<sup>7</sup>

### Otros fármacos sistémicos

Otros fármacos que se han utilizados para la eyaculación precoz incluyen: analgésicos narcóticos débiles, como el tramadol.<sup>7,8</sup> El primer estudio para evaluar la eficacia del tramadol en la eyaculación precoz fue publicado en 2006.<sup>7</sup> El tramadol tiene un mecanismo de acción multimodal: antinociceptivo, por la unión del componente primario y del metabolito M1 a los receptores  $\mu$ -opioides, inhibición de los potenciales provocados somatosensoriales espinales, inhibición de la recaptura neuronal de noradrenalina y de serotonina y aumento del eflujo de serotonina. Estas tres últimas acciones son las que explican su efecto en la eyaculación precoz.<sup>7,8</sup> Los efectos adversos del tramadol, en un grupo de 29 pacientes fueron: náusea (17.24%), vómito (6.8%), cinetosis y estreñimiento en 3.4% (placebo: 3.4, 6.8, 6.8 y 0%, respectivamente).<sup>7</sup>

También se prescriben otros fármacos, como los inhibidores de la PDE-5: sildenafil, vardenafil y tadalafil.<sup>20,80</sup> En un estudio comparativo entre clomipramina, sildenafil y la técnica de pausa-compresión, el sildenafil resultó ser el más eficaz; sin embargo, el estudio no tuvo control con placebo y mostró otras limitaciones metodológicas.<sup>1</sup> En otro estudio prospectivo con 80 pacientes, la terapia de combinación de paroxetina más sildenafil resultó más eficaz que la paroxetina sola (0.35 a 5.3 minutos *versus* 0.33 a 4.2 minutos en el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal).<sup>26</sup>

También se han usado en el tratamiento de la eyaculación precoz: alifosina, terazosina, fenoxibenzamina y propranolol, de los dos últimos no existe evidencia suficiente para recomendar su uso.<sup>35</sup>

### Terapias tópicas

Entre las terapias tópicas para la eyaculación precoz están: la crema SS, la crema EMLA, el colutorio chloraseptic, el frío y el alcanfor.

La crema SS proviene de la herbolaria coreana y es un derivada de nueve extractos<sup>14</sup> cuya dosis óptima es de 0.20 g. En un estudio contra placebo logró un incremento de  $1.37 \pm 0.12$  minutos (basal) a  $10.92 \pm 0.95$  minutos

(placebo:  $2.45 \pm 0.29$  minutos) en el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal. Hubo efectos colaterales en 18.49%, de 530 pacientes y fueron: irritación local leve (sensación de leve quemadura), en 14.72% y, dolor local leve, en 3.77%, los cuales desaparecieron en menos de una hora. No se evidenciaron eritema, erosión o edema; tres pacientes (0.56%) refirieron disfunción eréctil esporádica, cuatro (0.75%) reportaron eyaculación retardada de más de 45 minutos y 5 (0.94%) refirieron aneyaculación 8-12 minutos después de la penetración.<sup>5</sup>

Desde 1942 Aycock propuso el uso de dibucaína como “desensibilizador genital” para el tratamiento de la eyaculación precoz.<sup>37</sup> El uso de lidocaína al 2.5% con prilocaína al 2.5% (EMLA),<sup>18,35</sup> aplicada 10-30 minutos antes del coito, con el fin de disminuir la sensibilidad del glande, tiene que acompañarse de algún método de barrera, para evitar la aplicación a la pareja y puede acompañarse de disfunción eréctil, por la disminución del estímulo sensorial.<sup>27,28,29</sup> También se puede llegar a presentar metahemoglobinemia por el componente de la prilocaína.<sup>38</sup>

En el tratamiento de la eyaculación precoz también se ha usado el colutorio chloraseptic a base de fenol (anestésico tópico) para retrasar la estimulación sexual.<sup>85</sup>

Entre los remedios tópicos caseros para la eyaculación precoz están el hielo (o, agua helada) y el alcanfor, ante la inminencia eyaculatoria.<sup>90</sup>

Los condones se utilizan para disminuir la sensibilidad del glande.<sup>2</sup>

Los dispositivos de constricción por vacío son un método de tratamiento no invasor que favorece la erección (tumescencia) y pueden retardar la eyaculación. Los incidentes adversos con su uso son: dolor, entumecimiento y formación de hematomas.<sup>59</sup>

### REFERENCIAS

1. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany A-H Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impotence Research* 2001;13:4145.
2. Kuritzky L, Samraj GPN, Seftel AD. Eyaculación precoz: tratamiento en la atención primaria. *Atención Médica* 2005;58-64.
3. Kim SC, Keun K. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 1998;159(2):425-427.
4. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: The physician's prospective. *J Sex Med* 2005 (suppl 2):103-108.

5. Choi HKI, Woo JG, Hak MK, Cheng XZ, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *J Urol* 2000;55(2):257-261.
6. McMahon C. Premature ejaculation: Past, present, and future perspectives. *J Sex Med* 2005 (suppl 2):94-95.
7. Reza SM, Yoosof HS. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation. A double blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(1):27-31.
8. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, y col. El uso del clorhidrato de tramadol a demanda es promisorio para tratar la eyaculación precoz. *J Sex Med* 2008;5:188-193.
9. Althof SE, Levine SB, Corty EW, et al. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995;56:402-407.
10. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU Int* 2003;91:252-254.
11. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2002;14:502-505.
12. Haensel SM, Klem TMAL, Hop WCJ, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:72-77.
13. Kara H, Aydin S, Agargun MY, et al. Y The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 1996;156:1631-1632.
14. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999;54:544-547.
15. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo-controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935-1938.
16. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. *Int J Impot Res* 1999;11:241-245.
17. Gómez R. Menú sexual. *Max* 2009;(101):112-117.
18. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol* 1948;56:238-249.
19. Wai CY. Incontinencia urinaria. Tratamiento conservador no quirúrgico. Entrenamiento muscular del piso pélvico. En: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, y col. Ginecología. México: McGraw-Hill Interamericana, 2009;p:512-531.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Association, 1994.
21. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544.
22. Holbrook JM, Cohen PG. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J* 2003;96:544-547.
23. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRI's on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:67-85.
24. Arson DE, Kultarr M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804-1806.
25. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zimmerman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(4):274-281.
26. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002;168(6):2486-2489.
27. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360-1361.
28. Busato W, Galindo CC. Topical anesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93:1018-1021.
29. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34:356-359.
30. Semans JH. Premature ejaculation: A new approach. *South Med J* 1956;49:353-358.
31. Ahlenius S, Heimann M, Larsson K. Prolongation of the ejaculation latency in the male rat by thioridazine and chlorimipramine. *Psychopharmacology (Berl)* 1979;65:137-140.
32. Goodman RE. An assessment of clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res* 1980;8(suppl 3):53-59.
33. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwindermann AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-1379.
34. Mendels J, Camera A, Sikes C. Sertraline treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:341-346.
35. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004;172:290-294.
36. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999;161(6):1826-1830.
37. Aycock J. The medical management of premature ejaculation. *J Urol* 1942;62:361-362.
38. Bonfill X (ed). Anestésicos tópicos. Daños. En: Evidencia clínica. Bogotá: Legis, 2003;p:804-806.
39. Weller BF. Diccionario enciclopédico de ciencias de la salud. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;p:320.
40. Marcell AV. Adolescencia. Sexualidad. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de pediatría. Barcelona: Elsevier, 2009;l:60-65.
41. Surós BA, Surós BJ. Aparato reproductor. Cronología de la pubertad En: Surós BA, Surós BJ. Semiología médica y técnica exploratoria. Barcelona: Elsevier Doyma, 2001;p:573-631.
42. Ropper AH, Brown RH. Trastornos del sistema nervioso vegetativo, respiración y deglución. Trastornos de la función sexual. En: Ropper AH, Brown RH. Principios de neurología de Adams y Víctor. México: McGraw-Hill Interamericana, 2007;pp:452-479.
43. Plaut SM, Lehne GK. Disfunción sexual, trastornos de la identidad sexual y parafilias. Trastornos del orgasmo. Eyaculación precoz. En: Goldman HH. Psiquiatría general. México: Manual Moderno, 2001;p:433-460.
44. Bae A, Bhasin S, Swerdloff RS. Trastornos del sistema reproductor masculino adulto. En: Lavin M. Endocrinología y metabolismo. Madrid: Marbán, 2003;p:275-306.

45. Doody KJ. Tratamiento de la pareja estéril. Hipospermia. En: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, y col. Ginegología op. cit, pp: 447-467.
46. Burney RO, Schust DJ, Yao MWM. Infertilidad. Azoospermia posttesticular. En: Berek JS. Ginecología de Novak. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;pp:1231-1324.
47. Mathias CJ, Bannister RB, Cortelli P, et al. Clinical, autonomic and therapeutic observations in two siblings with postural hypotension and sympathetic failure due to an inability to synthesize noradrenaline from dopamine because of a deficiency of dopamine beta hydroxylase. *Quart J Med* 1990;75:617-633.
48. Álvarez GJL. Función sexual. Alteraciones en la respuesta sexual. En: Álvarez GJL. La condición sexual del mexicano. México: Grijalbo, 1985;pp:25-49.
49. Porth CM, Curtis RL. Trastornos de la función motora. Alteración de las capacidades funcionales. Funciones vesical, intestinal y sexual. En: Porth CM. Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual. Madrid: Médica Panamericana, 2007;pp:1193-1227.
50. Matfin G. Sistema genitourinario masculino. Control nervioso. Cambios asociados con el envejecimiento. En: Porth CM Fisiopatología. op. cit, pp:1019-1030.
51. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2005; *passim*
52. Segatore L, Poli G Diccionario médico Teide. Editorial Teide, S.A., Barcelona, 1975:472.
53. Ducase S El ABC del amor. Mini-enciclopedia básica de conocimientos sexuales. Editorial Posada, S.A., México, 1976;I:106-108.
54. Coperías EM Las 100 preguntas clave del sexo. Los libros de Muy Interesante. Gráficas La Prensa, S.A. de C.V., 2001; *passim*.
55. Eisendrath SJ, Lichtmacher JE Psychiatric disorders. Psychosexual disorders. Psychosexual dysfunction. In: McPhee SJ, Papadakis MA Current medical diagnosis & treatment. New York: McGraw-Hill, 2009:912-964.
56. Moore KL, Dalley II AF Pelvis y periné. Periné masculino. Erección, emisión y eyaculación. En: Moore KL, Dalley II AF Anatomía con orientación clínica. México: Médica Panamericana, 2007:355-475.
57. Testut L, Jacob O Cavidad de la pelvis y su contenido. Vesícula seminal. Conductos eyaculadores. En: Testut L, Jacob O Tratado de anatomía topográfica con aplicaciones médicoquirúrgicas. Barcelona: Salvat Editores, 1948;II:394-567.
58. Tortora GJ, Derrickson B Los aparatos reproductores. Aparato reproductor masculino. Pene. Eyaculación precoz. En: Tortora GJ, Derrickson B Principios de anatomía y fisiología. México: Médica Panamericana, 2006:1063-1111.
59. McVary KT Disfunción sexual. Disfunción sexual masculina. Dispositivos de constricción por vacío, en: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et. al. Harrison. Principios de medicina interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 2009;I:296-300.
60. Barroso-Aguirre J, Ugarte y Romano F, Pimentel-Nieto D Prevalencia de disfunción eréctil en hombres de 18 a 40 años en México y factores de riesgo asociados. *Perinatol Reprod Hum* 2001;15(4):254-261.
61. Morales CF, Sánchez BC, Pimentel ND Disfunción sexual masculina y calidad de la comunicación marital. Un estudio comparativo. *Perinatol Reprod Hum* 2002;16(1):16-25.
62. Sánchez BC, Carreño MJ, Martínez RS Disfunción sexual masculina y su relación con el rol de género y asertividad. *Perinatol Reprod Hum* 2002;16(3):123-131.
63. Uriarte, BV Trastornos de origen diverso. Trastornos sexuales, en: Psicofarmacología. Editorial Trillas, S.A. de C.V., México, 2009:191.
64. Sánchez BC, Carreño MJ, Martínez RS Disfunciones sexuales femeninas y masculinas: comparación de género en una muestra de la ciudad de México. *Salud Mental* 2005;28(4):74-80.
65. Sánchez BC, Carreño MJ, Henales AC, Hernández EJG, Linares GAC Las distintas disfunciones sexuales masculinas y su relación con la ansiedad y la depresión. *Perinatol Reprod Hum* 2008;22:184-194.
66. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R et. al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006; 368(9539):929-937.
67. Spark RF Treatment of male sexual dysfunction. Recommendations. *Premature Ejaculation*, en: Basow D UpToDate® 2009 jul. (v. 17.2).
68. Pollak EF, Aliotta P, Chopra A Ejaculatory disorders, en: First consult. Evidence based answers for the point of care 2007 aug. 31.
69. Lue TF, Broderick GA Evaluation and non surgical management of erectile dysfunction and premature ejaculation. *Premature ejaculation*. En: Wein AJ (ed.) Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2007;I:784-787
70. Rowland DL, Cooper SE, Slob AK, Houtsmuler EJ The study of ejaculatory response in men in the psychophysiological laboratory. *J Sex Res* 1997;34:161.
71. Shafer LC Sexual disorders and sexual dysfunction. *Premature ejaculation*, en: Stern TA, Rosenbaum JF, Fava M, Biederman J, Rauch SL Massachusetts General Hospital comprehensive clinical psychiatry. Philadelphia: Mosby 2008:490-496.
72. Waldinger MD *Premature ejaculation: State of the art*. *Urol Clin N Am*. Philadelphia: Elsevier, 2007;34:591-599.
73. Schapiro B *Premature ejaculation: a review of 1130 cases*. *J Urol* 1943;50:374-379.
74. Godpodinoff ML *Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology*. *J Sex Marital Ther* 1989;15:130-134.
75. Waldinger MD, Schweitzer DH Changing paradigms from an historical DSM-III and DSM-IV view towards an evidence based definition of premature ejaculation. Part I: validity of DSMIV- TR. *J Sex Med* 2006;3:682-92.
76. Waldinger MD The need for a revival of psychoanalytic investigations into premature ejaculation. *Journal Men's Health & Gender* 2006;3:390-396.
77. Waldinger MD *Premature ejaculation: definition and drug treatment*. *Drugs* 2007;67:547-568.
78. Vademécum IPE bdsm, 2009 (disponible, en: <http://www.medicamentos.com.mx/>).
79. Diccionario de especialidades farmacéuticas. PLM ®, 2009 (disponible en: <https://www.plmconnection.com/pharma>).
80. McMahan CG, McMahan CN, Leow LJ, Winestock CJ Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006;98:259-272.

81. Lue TF Disfunción sexual masculina. Disfunción sexual masculina que compromete la emisión, la eyaculación y el orgasmo. En: Tanagho EA McAninch JW Urología general de Smith. México: El Manual Moderno, 2005;pp:577-595.
82. Sadock VA Normal human sexuality and sexual and gender identity disorders. Premature ejaculation. Treatment of sexual dysfunction. Behavioral exercises. En: Kaplan HI, Sadock BJ Comprehensive textbook of psychiatry. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995:1295-1360.
83. Metz ME, Pryor JL Premature ejaculation: A psychophysiological approach for assessment and management. J Sex Marital Ther 2000;26:293-320.
84. Fein AL Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. Urology 1990;35:301-303.
85. Becker JB, Johnson BR Trastornos sexuales y de la identidad sexual. Trastornos orgásmicos. Eyaculación precoz. En: Hales RE, Yudofsky SC Tratado de psiquiatría clínica. Barcelona: Masson, 2004;pp:743-764.
86. Bengio RH, Pautasso O, Kerkebe R Juaneda R Disfunciones sexuales masculinas. Eyaculación precoz. En: Bengio RH, Pautasso O, Kerkebe R Juaneda R Urología razonada para estudiantes y médicos generales. Rosario: Corpus, 2004:117-129.
87. Rowland DL, Strassberg DS, de Gouveia BCA, Slob AK Ejaculatory latency and control in men with early ejaculation: An analysis across sexual activities using multiple sources of information. J Psychosom Res 2000 jan.;48(1):69-77.
88. Hite, S El orgasmo femenino. Teorías sobre la sexualidad humana. Barcelona: Ediciones B, 2002: *passim*.
89. Zaviacic M, Zaviacic T, Ablin RJ, Breza J, Holoman J La próstata femenina: Historia, morfología funcional e implicaciones sexológicas. Sexologies 2000;41:1-13.
90. Tres remedios caseros para la eyaculación precoz (disponible, en: <http://www.youtube.com/watch?v=CWfCB44-NkM&hl=es>).
91. Addiego F, Belzer EG, Comolli J, Moger W, Perry JD, Whipple B Female ejaculation: A case study. J Sex Res 1981 feb.;17(1):13-21.
92. Rodríguez B Eyaculación precoz. En: Anuario de sexología. México: Mundo Médico, 1976;pp:18-23.
93. Vargas HVM, Pruneda VE Eyaculación precoz (segunda parte). Prescripción médica 2009 nov.:(384):1-3.
94. McMahon C New agents in the treatment of premature ejaculation. Neuropsych Dis Treat 2006;2(4):489-503.



## Medicamentos biológicos en artritis reumatoide

Tania Teresa Mora Arias,\* Lilia Andrade Ortega,\*\* René Alfredo Bourlon Cuéllar\*\*\*

### RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de origen autoinmunitario, que frecuentemente produce deformación y destrucción de las articulaciones y se asocia con discapacidad física y morbilidad psicosocial. El tratamiento temprano y agresivo de la enfermedad es decisivo para evitar la progresión y destrucción de las articulaciones. Los medicamentos biológicos representan una opción terapéutica muy efectiva, con efectos adversos tolerables. Este grupo de medicamentos ha demostrado disminuir de manera importante la inflamación, inhibir la progresión radiográfica e inducir remisión. En este artículo se revisan: la farmacocinética, los efectos biológicos y los estudios que han demostrado la eficacia y seguridad de los agentes biológicos indicados como monoterapia y tratamiento combinado.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, medicamentos biológicos, FARME, fármacos modificadores de la enfermedad.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory disease, with an autoimmune origin, which frequently produces deformation and destruction of joints and is associated to physical disability and psychosocial morbidity. The early and aggressive treatment is decisive to avoid progression and destruction of joints. Biological drugs represent a very effective therapeutic option, with tolerable adverse effects. This group of drugs has demonstrated to reduce inflammation in an important manner, to inhibit radiographic progression and to induce remission. This paper reviews: pharmacokinetics, biological effects and the studies demonstrating efficacy and safety of biological agents indicated as monotherapy and combined treatment.

**Key words:** rheumatoid arthritis, biological therapies, DMARD, disease modifying antirheumatic drugs.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de origen autoinmunitario, que frecuentemente deforma y destruye las articulaciones; tiene como tejido diana al sinovial. Afecta, aproximadamente, a 0.8% de todos los adultos del mundo y es más frecuente en mujeres (3:1), en quienes el inicio es más temprano.<sup>1</sup> El pico de inicio de la enfermedad es

entre los 35 y 45 años de edad. La artritis reumatoide tiene una repercusión importante en la funcionalidad, en las emociones, en los ámbitos social y físico de los pacientes, incluso en etapas muy tempranas de la enfermedad.<sup>13</sup> Los estudios han demostrado que después de 10 años, hasta 30% de los pacientes serán incapaces de trabajar. La remisión de la enfermedad es rara.<sup>13,14</sup>

En la mayoría de los pacientes las erosiones articulares pueden verse en el transcurso de los primeros seis meses de evolución y ocurren más rápidamente en el primer año, lo que hace muy importante la intervención temprana e intensiva para evitar la progresión del daño articular.<sup>13,14</sup> Está demostrado que la prescripción temprana de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), de preferencia antes de que aparezcan los primeros cambios radiográficos, es efectiva y previene el daño y la discapacidad.<sup>14</sup>

En este artículo se discutirán las principales indicaciones clínicas, mecanismo de acción y efectos adversos de los principales medicamentos biológicos, así como de los nuevos biológicos en estudio para el tratamiento de la artritis reumatoide.

\* Residente de Medicina Interna. Universidad La Salle. Hospital Ángeles del Pedregal.

\*\* Médica adscrita al servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\* Médico internista y profesor invitado del Curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

Correspondencia: Dra. Tania Teresa Mora Arias. Sur 79 A núm. 408, colonia Ampliación Sinatel, México 09470, DF. Correo electrónico: tanmora03@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de febrero, 2010. Aceptado: marzo, 2010

Este artículo debe citarse como: Mora-Arias TT, Andrade-Ortega L, Bourlon-Cuéllar RA. Medicamentos biológicos en artritis reumatoide. Med Int Mex 2010;26(3):259-268.

## PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

El Colegio Americano de Reumatología expidió, en junio de 2008, sus recomendaciones para la indicación de fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos y biológicos. Nuestra meta es la remisión de los síntomas articulares, regreso de la funcionalidad y el mantenimiento de la remisión con FARME.<sup>1</sup>

Las claves para optimizar nuestras metas terapéuticas son:

1. Hacer un diagnóstico temprano
2. Iniciar los fármacos modificadores de la enfermedad en los tres primeros meses de inicio de los síntomas.
3. Buscar la remisión en todos los pacientes.
4. Prescribir corticoesteroides como puente para tratamiento efectivo con FARME.
5. Reconocer y tratar enfermedades coexistentes.

Las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología para el uso de biológicos en artritis reumatoide se dividen para pacientes con artritis reumatoide por menos de seis meses y para los que han padecido artritis reumatoide por seis meses o más (Figuras 1, 2, 3).<sup>1</sup>

### Antagonistas de factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (TNF)

El TNF- $\alpha$  es una citocina inflamatoria liberada por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T, que promueve

la respuesta inflamatoria. La actividad biológica del TNF- $\alpha$  puede ser atenuada por receptores para TNF soluble.<sup>3</sup>

El factor de necrosis tumoral juega un papel muy importante en la defensa del huésped en contra de las infecciones bacterianas. En altas concentraciones lleva a un exceso en el proceso de inflamación y finalmente daña los órganos.<sup>16</sup>

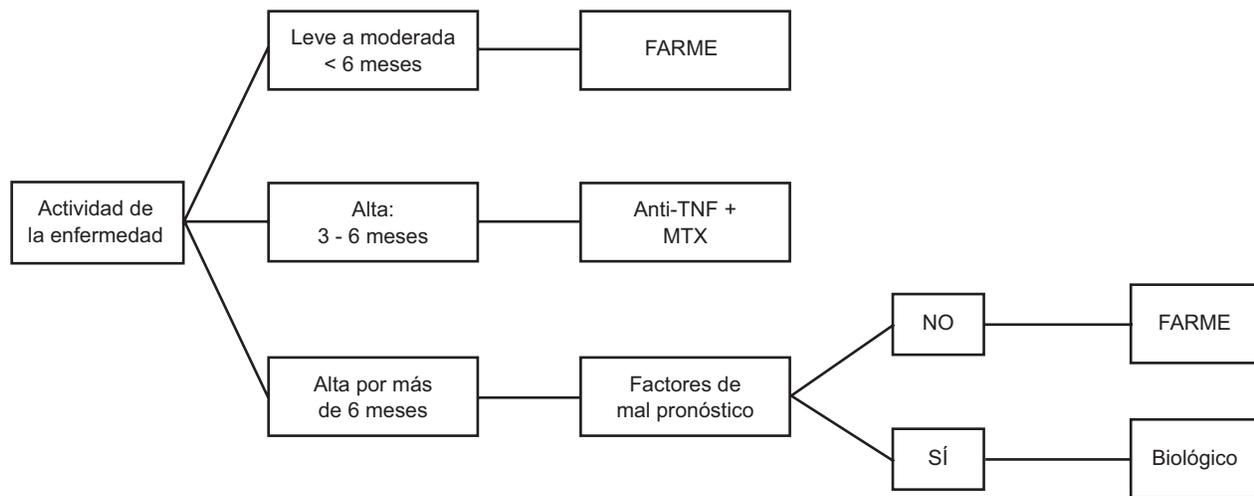
El TNF- $\alpha$  se localiza en la unión del pannus inflamatorio con el cartílago sano, por lo que las concentraciones altas de TNF- $\alpha$  se han asociado con erosiones óseas.<sup>3</sup>

### Biológicos anti-TNF

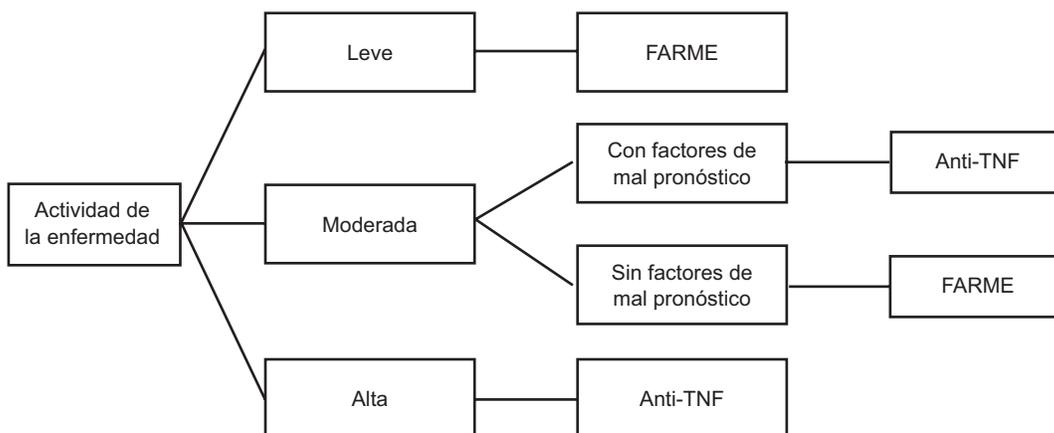
Infliximab, adalimumab y los nuevos anti-TNF, como certolizumab, son anticuerpos monoclonales; el etanercept es una proteína de fusión. Su vida media depende del grado de humanización de los anticuerpos monoclonales: es menor para los quiméricos y mayor para los humanizados.<sup>17</sup>

La unión de estos medicamentos al receptor del factor de necrosis tumoral inhibe su unión al receptor, lo que disminuye las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias, como IL-6, metaloproteinasas de la matriz 1 y 3, el factor de crecimiento endotelial vascular y los anticuerpos antipeptidos citrulinados o del factor reumatoide; esto se correlaciona con la disminución en los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), de la actividad de la enfermedad, o ambas.<sup>4,16,19</sup>

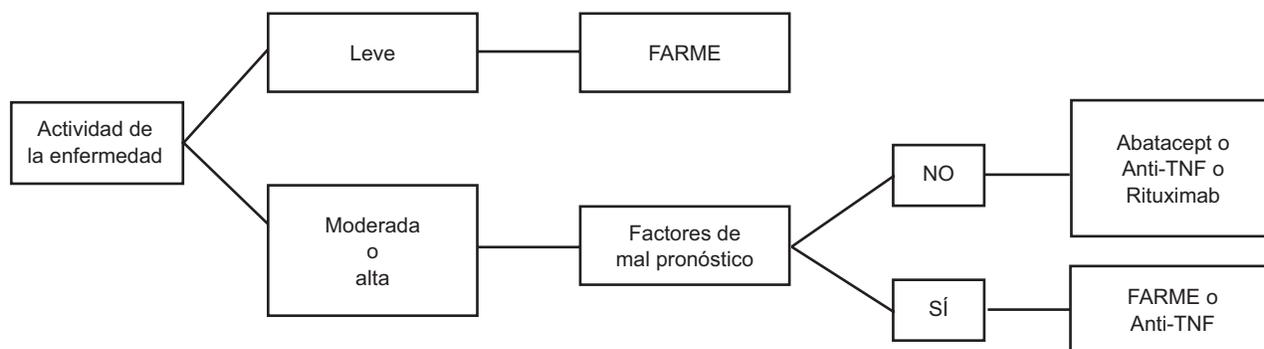
Una consideración importante al indicar medicamentos basados en proteínas es su riesgo de producir anticuerpos



**Figura 1.** Recomendaciones ACR para pacientes con artritis reumatoide por menos de 6 meses. MTX= Metotrexate, TNF= Factor de necrosis tumoral.



**Figura 2.** Recomendaciones de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide de 6 o más meses que han fallado a la monoterapia con MTX. Factores de mal pronóstico: limitación funcional, enfermedad extraarticular, factor reumatoide positivo y/o anti-CCP positivos, y/o erosiones en la radiografía.



**Figura 3.** Pacientes con artritis reumatoide por 6 o más meses que han fallado a combinación con MTX o posterior a la administración secuencial de otro FARME no biológico.

antimediamiento, lo cual podría disminuir su eficacia o aumentar el riesgo de efectos adversos. Como monoterapia, el infliximab es el más inmunogénico de los tres anti-TNF. La prescripción concomitante de cualquiera de estos tres medicamentos con metotrexate reduce su inmunogenicidad, quizá por el efecto inmunosupresor del metotrexate.<sup>16,17,35</sup>

**Etanercept**

El etanercept es una proteína de fusión compuesta de dos dímeros, cada uno con un ligando extracelular de alta afinidad para el receptor de TNF unido a la porción Fc de la IgG1 humana.<sup>3,4,16</sup>

Se ha documentado la formación de autoanticuerpos, sin correlación con la eficacia ni con efectos adversos.<sup>4,22</sup>

**Propiedades farmacocinéticas**

Su administración es subcutánea y se absorbe lentamente con concentraciones pico en suero aproximadamente a las 50 horas. Su dosis habitual en artritis reumatoide es de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana separando cada dosis por 72 a 96 horas.<sup>22</sup> El medicamento se distribuye ampliamente, incluido el sinovio. Se elimina lentamente del cuerpo y su vida media es de 70 a 100 horas, aproximadamente, lo que permite su administración una o dos veces a la semana. Su depuración es más lenta en

los pacientes con artritis reumatoide, en comparación con voluntarios sanos.<sup>4,16,22</sup>

### **Infliximab**

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 dirigido en contra del TNF  $\alpha$ .<sup>5</sup>

#### **Propiedades farmacocinéticas**

Existe poca información al respecto y está basada en mediciones de las concentraciones séricas mediante ELISA con anticuerpos monoclonales.<sup>5</sup> La eficacia disminuye significativamente cuando la concentración sérica cae por debajo de 1  $\mu$ mL.<sup>5</sup> La dosis recomendada en artritis reumatoide es de 3 mg/kg (semanas 0, 2, 6 y subsecuentemente cada 8 semanas) por vía intravenosa.<sup>3,5</sup>

### **Adalimumab**

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante, totalmente humano, de clase IgG1, que se une específicamente al TNF- $\alpha$  impidiendo, por lo tanto, su acoplamiento con los receptores p55 y p75, lo que resulta en neutralización de sus efectos biológicos.<sup>3</sup>

#### **Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración subcutánea de adalimumab se produce una absorción lenta que llega a su máximo al cabo de 130 horas, cuando alcanza su concentración óptima de 4.7  $\mu$ mL. La vida media promedio del medicamento es de dos semanas, con límites de 10 a 20 días. La adición de metotrexato reduce la depuración de adalimumab, no se necesita ajustar la dosis del biológico. La dosis recomendada de adalimumab es de 40 mg en dosis única por vía subcutánea cada dos semanas.<sup>3</sup>

#### **Eficacia clínica de los anti-TNF**

No existe ningún estudio aleatorizado que compare la eficacia de un anti-TNF contra otro. Algunos estudios de cohorte reportan una respuesta más rápida para etanercept durante los primeros meses pero ninguna diferencia importante en la eficacia. Estas diferencias se han atribuido al menor apego de los pacientes al tratamiento con infliximab en comparación con etanercept.<sup>8,21,24</sup>

Las comparaciones indirectas ajustadas demostraron que no había diferencia en la eficacia entre los anti-TNF

(etanercept, adalimumab, infliximab), con respecto al ACR 20 y al ACR 50.<sup>8,21,23</sup>

En el metanálisis de Alonso-Ruiz se encontró que la respuesta a los anti-TNF era mejor cuando previamente los pacientes habían tenido una respuesta insuficiente a metotrexate.<sup>15</sup>

La combinación de anti-TNF y metotrexate produce mejor respuesta clínica y radiográfica, demostrada por varios estudios, que la monoterapia, lo que parece reflejar un mecanismo sinérgico.<sup>8,10,16,20,39,54,56,58</sup> La combinación de etanercept y sulfasalazina no obtuvo mejores resultados que la monoterapia con etanercept.<sup>57</sup>

En cuanto a la combinación de biológicos no se ha demostrado ningún beneficio, y se ha reportado mayor incidencia de eventos adversos serios con la combinación de biológicos, sobre todo infecciones serias.<sup>8,52,53</sup>

De acuerdo con el estudio de Hyrich, cambiar a un segundo anti-TNF mejora la escala de discapacidad de los pacientes.<sup>20</sup>

Existen varios estudios que demuestran la eficacia de etanercept, entre los más significativos está el ERA, que incluyó a pacientes con artritis reumatoide de menos de tres años de evolución. Se comparó etanercept contra metotrexate y hubo mejoría clínica evaluada por el ACR 20, 50 y 70 así como disminución estadísticamente significativa en la progresión radiográfica. En el estudio de extensión a dos años persistió la disminución en la progresión radiográfica.<sup>8,43,45</sup>

El estudio TEMPO incluyó 686 pacientes con artritis reumatoide activa y falta de respuesta a por lo menos dos FARMES, uno de ellos metotrexate. A las 52 semanas, la respuesta clínica evaluada por ACR 20 fue mejor en el grupo de combinación (85%) en comparación con la monoterapia.<sup>8,10,23</sup> En la extensión a dos años se observó menor progresión radiográfica en la combinación.<sup>11</sup>

Combe comprobó que la combinación de etanercept más sulfasalazina producía un ACR 20 de 77% y la monoterapia con sulfasalazina sólo 67%.<sup>21</sup>

En cuanto a infliximab, el estudio ATTRACT incluyó pacientes con artritis reumatoide establecida activa que no habían tenido respuesta a metotrexate. Se encontró que la respuesta clínica evaluada por ACR 50 fue superior en el grupo de infliximab (10 mg/kg cada 8 semanas) en 31% de los pacientes. De la misma forma, en el estudio de extensión se observó menor progresión radiográfica.<sup>5,12</sup>

En cuanto a artritis reumatoide temprana activa el estudio ASPIRE incluyó a pacientes vírgenes al tratamiento

con metotrexate. El cambio más significativo se encontró en la progresión radiográfica en el grupo de tratamiento combinado.<sup>23,24</sup> La mejoría radiográfica se ha evidenciado en la resonancia magnética.<sup>36</sup>

En el estudio BeSt también se encontró que el inicio temprano de infliximab más metotrexate en pacientes con artritis reumatoide temprana logra una remisión más rápida, en comparación con la terapia secuencial y al añadir FARME.<sup>31, 34</sup>

No existe ventaja al aumentar la dosis de infliximab en los pacientes con respuesta parcial.<sup>32</sup> Al discontinuar el medicamento el periodo de remisión varía de 14 hasta 29 meses.<sup>33,34</sup>

En el estudio ATTEST se demostró que infliximab y abatacept tenían eficacia similar, pero mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para abatacept.<sup>29</sup>

En el caso de adalimumab los estudios más significativos incluyen al estudio PREMIER, que reclutó pacientes con artritis reumatoide temprana y vírgenes al tratamiento con metotrexate. Al año se logró un ACR 50 de 62% y a los dos años menor progresión radiográfica con el tratamiento combinado con metotrexate. Se logró la remisión (DAS28 < 2.6) en 49% con tratamiento combinado.<sup>8,13,23</sup>

En el estudio ARMADA, a la semana 24 se habían obtenido mejores respuestas en el ACR 20/50/70 en los grupos con tratamiento combinado en comparación con el grupo con monoterapia ( $p < 0.001$ ).<sup>23,25</sup> En la extensión a cuatro años 43% logró la remisión, lo cual es similar a otros estudios.<sup>23,26-28</sup>

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son las secundarias a la infusión del medicamento. Pueden causar varios tipos de reacciones de hipersensibilidad, y las más frecuentes son con infliximab.<sup>39</sup> No se ha encontrado aumento del riesgo de infecciones posterior al ajuste para severidad de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento con esteroides y tabaquismo, comparado con uso exclusivo de FARME. La tasa de incidencia bruta para tuberculosis fue 0.5, 1.5 y 0.9 eventos /1 000 personas-años con etanercept, infliximab y adalimumab respectivamente, principalmente de localización extrapulmonar.<sup>37,39</sup> En otros artículos se refiere un riesgo de infección bacteriana severa 2 a 4 veces mayor.<sup>40,41</sup> No se ha encontrado aumento de la mortalidad asociada con cáncer en pacientes tratados con anti-TNF.<sup>39,40</sup>

Se han reportado casos de enfermedades desmielinizantes en estudios clínicos y casos reportados por la FDA.<sup>39</sup>

No se recomienda el uso de anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV.<sup>39</sup>

### **Rituximab**

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino, con ávida capacidad para unirse específicamente al antígeno CD 20 que se expresa en casi todas las células B malignas. El antígeno CD 20 es un marcador específico de superficie celular de las células B, excepto en células plasmáticas.<sup>43</sup>

### **Propiedades farmacocinéticas**

En enfermedades autoinmunitarias la dosis recomendada de rituximab es de un ciclo de dos infusiones de 1 gramo cada 15 días, para alcanzar un pico sanguíneo de alrededor de 400-500  $\mu$ /mL. Rituximab se metaboliza con una vida media de 20 días posterior a la dosis completa y permanece en cantidades detectables hasta seis meses después de su administración.<sup>43</sup>

### **Efectos biológicos**

La administración de rituximab disminuye de manera muy importante las células B en sangre periférica, por lo general a niveles de menos de 5 células-B por microlitro. La reducción de células B no se acompaña de cambios importantes en otras células sanguíneas. El tratamiento con rituximab también se asoció con la disminución en las concentraciones de factor reumatoide.<sup>43</sup> Debido a su naturaleza humana/murina, la respuesta inmunitaria del paciente se ha asociado con la producción de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA), al parecer no disminuye su eficacia ni se relaciona con reacciones adversas.<sup>43</sup>

### **Eficacia clínica**

La eficacia de rituximab en artritis reumatoide se ha demostrado en estudios como el estudio DANCER, que incluyó a pacientes con artritis reumatoide activa y con falla de respuesta a más de un FARME o biológico. Los pacientes en el grupo con rituximab lograron un ACR 20 a las 24 semanas de 54 y 55%, respectivamente.<sup>42</sup>

El estudio REFLEX incluyó a pacientes con artritis reumatoide activa con respuesta inadecuada a uno o más anti-TNF. A la semana 24 el ACR 20 en los pacientes

tratados con un curso de rituximab tuvieron una respuesta más significativa con  $p < 0.0001$ . Respuestas similares se observaron en el ACR 50 y ACR 7.<sup>43</sup>

### **Efectos adversos**

La revisión de Ornust refiere que 85 a 94% de los pacientes que se trataron con rituximab sufrieron reacciones adversas, de las cuales 90% fueron leves a moderadas. Las molestias más frecuentes, por lo general transitorias, fueron la aparición de síntomas semejantes al resfriado común (calosfríos, cefalea, hipertermia, mialgias o artralgias) durante la primera infusión en aproximadamente 50-87% de los pacientes, mismos que remitieron por completo en menos de tres horas, tras la administración de paracetamol, difenhidramina, o sin tratamiento.<sup>52</sup>

La tasa de infecciones por cada 100 pacientes al año fue de 138.2, ligeramente menor comprada con placebo, y la tasa de infecciones serias fue de 5.2 en el estudio REFLEX, mientras que el estudio DANCER reporta una tasa de infecciones serias de 4.74.<sup>42,43</sup>

### **Anakinra**

La anakinra es la forma no glucosilada del antagonista del receptor de IL-1 (IL-Ra) humano obtenido por tecnología de ADN recombinante.<sup>53</sup>

### **Farmacocinética**

Tiene una biodisponibilidad absoluta de 95% después de la inyección subcutánea de 70 mg; la vida media a través de esta vía es de 4-6 h, un poco mayor que cuando se administra por infusión IV, se depura por vía renal.<sup>53</sup> Debido a la eficacia demostrada se propuso la dosis fija de 200 mg de anakinra como dosis estándar.<sup>47</sup>

### **Efectos biológicos**

La anakinra se une a receptores de IL-1 en linfocitos T, células sinoviales y condrocitos con una afinidad prácticamente igual a la de la IL-1, bloquea la proliferación de células T, la producción de prostaglandina E y colagenasa, inhibe también la producción de ácido hialurónico.<sup>53,54</sup>

### **Eficacia clínica**

La anakinra fue aprobada por la FDA para indicarse a pacientes con artritis reumatoide en el año 2001, aunque se considera un fármaco de segunda línea.

En el primer ensayo de eficacia clínica de anakinra a la semana 24, de los pacientes que recibieron 150 mg de anakinra 43% habían alcanzado la mejoría del ACR 20 vs 27% el grupo placebo.<sup>44</sup> A las 52 semanas la eficacia observada en el periodo inicial se mantuvo.<sup>45</sup> La combinación de metotrexate y anakinra logró un ACR 20 de 46 y 38% en los pacientes que recibieron anakinra en dosis de 1 y 2 mg/kg, respectivamente.<sup>46</sup>

La combinación de etanercept y anakinra no ofreció ventajas clínicas adicionales, sólo el riesgo de sufrir efectos adversos se incrementó.<sup>49</sup>

### **Efectos adversos**

En el metanálisis de Salliot se observó que el riesgo de infecciones severas aumentaba con dosis mayores de anakinra. Los procesos infecciosos graves fueron más frecuentes en pacientes con comorbilidades.<sup>48,52</sup> En otro análisis se concluyó que el único efecto adverso atribuible al medicamento fue la reacción en el sitio de inyección.<sup>48,50,51</sup>

### **Abatacept**

El abatacept es una proteína de fusión recombinante, completamente humana, formada por el dominio extracelular humano del antígeno CTLA-4 (CD152) al cual, mediante técnicas de ingeniería genética, se le ha unido la región constante de la IgG1 humana.<sup>55,56,57</sup>

### **Efectos biológicos**

El abatacept bloquea la segunda señal requerida para activar los linfocitos T, por lo tanto previene la liberación de mediadores de la inflamación.<sup>55,56,57</sup>

### **Farmacocinética**

Su vida media varía de 10 a 19 días. La depuración del abatacept no se ve alterada ni por la edad ni por el sexo del paciente.<sup>58</sup>

El abatacept se administra en infusión intravenosa continua de 30 minutos a una dosis de 10 mg/kg en los días 1, 15 y 30. Posteriormente se administra cada 28 días.<sup>58,66</sup>

### **Eficacia clínica**

En el año 2002 Moreland determinó que la dosis apropiada de abatacept es de 2-10 mg/kg.<sup>59,67</sup> Kremer encontró que los pacientes tratados con abatacept a dosis de 10 mg/kg alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa en

ACR 20, 50 y 70.<sup>60</sup> En el estudio de extensión 50% de los pacientes alcanzó a los doce meses la remisión, misma que se mantuvo hasta por 24 semanas.<sup>61,62,67</sup>

El estudio AIM evaluó abatacept más metotrexate en pacientes con respuesta inadecuada a este último. A los seis meses y un año 67 y 73.1% de los pacientes alcanzaron el ACR 20 ( $p < 0.001$ ).<sup>63,67</sup> En el estudio de extensión a dos años, la respuesta en ACR 20, 50 y 70 fue similar en el primer y segundo años del estudio.

En el estudio ATTAIN se evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta inadecuada a anti-TNF. A los seis meses 50% de los pacientes en el grupo de abatacept alcanzó ACR 20 con  $p < 0.001$ .<sup>64,67</sup>

### **Efectos adversos**

El estudio ASSURE determinó la seguridad del abatacept en pacientes con uso concomitante de terapia modificadora biológica y no biológica. Los efectos adversos fueron similares entre el grupo de abatacept y placebo en los pacientes que recibían FARME no biológico. Los pacientes que recibieron abatacept y FARME biológico o no biológico tuvieron más infecciones serias al compararse con el grupo tratado con placebo, sobre todo al combinar abatacept y biológico, por lo que su uso, en conjunto, no se recomienda. De igual forma, los pacientes en tratamiento con abatacept y FARME biológico tuvieron neoplasias con más frecuencia en comparación con los demás brazos del estudio. En general, los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea, infecciones de vías respiratorias altas y náusea.<sup>52,64-67</sup>

### **Tocilizumab**

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, es una molécula de inmunoglobulina de subclase IgG1, dirigida contra el receptor de IL-6.<sup>68</sup>

### **Efectos biológicos y farmacocinética**

Disminuye la concentración de proteína C reactiva y fibrinógeno, suprime la destrucción articular y normaliza las concentraciones séricas de factor de crecimiento endotelial (VEGF).<sup>70,71</sup> La vida media a la tercera dosis de 8 mg/kg fue de 240 h, cercana a la vida media de la inmunoglobulina humana IgG1.<sup>72</sup>

### **Eficacia clínica**

En un ensayo clínico con 45 pacientes que recibieron una sola dosis de tocilizumab, se observó diferencia sig-

nificativa con la dosis de 5 mg/kg en comparación con placebo.<sup>73</sup>

La monoterapia con tocilizumab ha demostrado ser eficaz al lograr ACR 20 desde 70 a 89% con diferencia estadísticamente significativa al compararla con placebo, así como disminución en la progresión radiográfica.<sup>74,76,80,81</sup>

Al combinar tocilizumab con metotrexate en pacientes con respuesta inadecuada a FARME, incluso biológico, los estudios RADIATE, TOWRD y OPTION han reportado, de forma similar, un rápido inicio de acción alrededor de dos semanas y altos índices de remisión, aproximadamente de 30%, con la dosis de 8 mg/kg. También se ha documentado una rápida y sostenida disminución en el PCR, VSG y hemoglobina.<sup>75,77,78,79</sup>

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas más frecuentes han sido: diarrea, congestión nasal, cefalea, prurito, eritema y estomatitis. En cuanto a los estudios de laboratorio, se encontró un aumento significativo en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad, así como incremento de las enzimas hepáticas, neutropenia y leucopenia. Se han detectado anticuerpos anti-tocilizumab en 1.8% de los pacientes.<sup>73,74,76,77</sup>

### **Agentes en el horizonte**

En cuanto a los anti-TNF existen dos nuevos fármacos en investigación: el golimumab y el certolizumab.

El estudio de Keystone compara certolizumab contra placebo, se logró un ACR 20 de 46% de los pacientes.<sup>82</sup> En los estudios RAPID I y II en tratamiento combinado con metotrexate, a los seis meses se observó disminución en las erosiones y en la progresión radiográfica.<sup>83,84</sup>

Golimumab es un agente anti-TNF totalmente humanizado que logra un ACR 20 hasta de 79% con distintas dosis golimumab.<sup>85</sup>

Ambos medicamentos parecen ser eficaces y algunos pacientes que no respondieron a un anti-TNF inicialmente o perdieron efectividad pueden responder al cambio por otro agente de la misma clase.<sup>89</sup>

En cuanto a los medicamentos dirigidos contra las células B, se ha desarrollado el ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra del CD20. El ACR 20 logrado con la dosis de 1 g fue de 50%.<sup>86</sup> Existen otros dos medicamentos dirigidos contra CD20 en estudio: el ofatumumab y la molécula TRU015, cuando ambos se

compararon con placebo lograron un ACR 20 de 41 y 65%, respectivamente.<sup>87,88</sup>

El baminercept es un receptor de linfotóxina  $\beta$  de fusión, que se une a la linfotóxina  $\alpha 1\beta 2$ , produciendo ACR 20 de 67%, y mejoría importante en comparación con placebo.<sup>90</sup>

## CONCLUSIÓN

Los medicamentos biológicos han revolucionado el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide. Son relativamente rápidos en su inicio de acción y producen efectos sostenidos por tiempo prolongado. La mayor parte de los medicamentos comentados disminuyen o inhiben la progresión radiográfica al reducir la sinovitis. Existe mucha preocupación en cuanto a su seguridad y la relación costo-beneficio. Al revisar el costo-beneficio de este grupo de medicamentos debe tomarse en consideración que, aunque su costo es más alto, tienen la ventaja de disminuir los costos asociados con visitas médicas y hospitalizaciones, sin olvidar los costos asociados con discapacidad y desempleo.

Es importante recordar que los estudios clínicos han comprobado que el tratamiento inicial agresivo, con la combinación de medicamentos biológicos con FARME aunada a una monitorización cercana, ha logrado resultados muy favorables y de larga duración.

## REFERENCIAS

- James R O'Dell. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-2602.
- Kenneth G, Gim Gee, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of Nonbiological and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:6:762-784.
- Olsen N. New drug for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-2179.
- Sohita D, et al. Etanercept a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2007;67(8):1211-1241.
- Ulrich K. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(8): 645-660.
- Buch MH. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* 2007;46;1153-1156.
- Zintzaras E. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther* 2008;30(11):1939-1955.
- Donahue K, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-134.
- ERA.
- Lars Klareskog, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
- Désirée van der Heijde, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-1074.
- Ravinder M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor-monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
- Ferdinand CB, et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1): 26-37.
- Bernard C. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):27-42.
- Alonso-Ruiz A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.
- Daniel T. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
- Ternant D. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(1): S37-S47.
- Kievit W, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomized controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1473-1478.
- Valesini G. Biological and clinical effects of anti-TNF $\alpha$  treatment. *Autoimmuni Rev* 2007;7:35-41.
- Hyrich KL, et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology* 2008;47:1000-1005
- Combe B, et al. Efficacy, safety, and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomized two-year study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1146-1152.
- Boulos H. Etanercept in the treatment of rheumatoid Arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(1) 99-105.
- Gibofsky A. Combination therapy for rheumatoid arthritis in the era of biologicals. *HSS J* 2006;2:30-41.
- StClair WE, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3432-3443.
- Weinblatt ME. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The arthritis rheumatoid trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
- Keystone EC, Kavanaugh A, Sharp J, et al. Adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2002;46.

27. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
28. Weinblatt ME, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: arthritis rheumatoid 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-759.
29. Schiff M, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs. placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
30. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1739-1745.
31. Van der Kooij SM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial versus delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1153-1158.
32. Pavelka K et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients : a randomized, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1285-1289.
33. Masao Nawata. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* 2008;18:460-464.
34. Goekoop-Ruiterman YP, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study). *Arthritis Rheum* 2008;58(2 Suppl):S126-135.
35. Bruns A. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):248-253.
36. Mark A. Quinn, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):27-35.
37. Dixon WG, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2368-2376.
38. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(3):334-339.
39. Lee SJ. Biologic agents in rheumatology: safety considerations. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(1):3-10.
40. Bongartz T, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275-2285.
41. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(5):327-346.
42. Emery P, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390-1400.
43. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2793-2806.
44. Bresnihan B, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-2204.
45. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):2838-2846.
46. Cohen SB, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate; results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):614-624.
47. Cohen SB, et al. A multicentre, double blind, randomized, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068.
48. Schiff MH, et al. Safety of combination therapy with Kineret (anakinra) and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl. 1):185.
49. Genovese MC, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-1419.
50. Fleischmann RM, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:927-934.
51. Fleischmann RM, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1006-1012.
52. Salliot C, et al. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
53. Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960-1975.
54. Kineret (Anakinra) Package inserts. Amgen Inc 2001;p:1-11.
55. Nadler S, Townsend R, Mikesell G. Abatacept (CTLA4Ig; BMS-188667) significantly inhibits T-cell proliferation in vitro at clinically relevant concentrations. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 1):142.
56. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-916.
57. Budd RC, Fortner KA. T Lymphocytes. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al. eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005;p:133-152.
58. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art: CD007277. DOI: 10.1002/14651858.CD007277.pub2.
59. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Co stimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-1479.

60. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-1915.
61. Kremer J, Shergy W, Tindall E, et al. Sustained clinical efficacy demonstrated by the selective co-stimulation modulator abatacept (CTLA4Ig) in combination with methotrexate at 2 years in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:S182.
62. Westhovens R, Emery P, Aranda R, et al. Abatacept provides sustained clinical benefit through 3 years in rheumatoid arthritis (RA) patients with inadequate responses to methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis* 2006;65:S512.
63. Kremer JM, Genant HK, Moreland LV, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876.
64. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-1123.
65. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-2816.
66. Bruce S, Boyce EG. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7):1153-1162.
67. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4).
68. Mihara M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1731-1740.
69. Mihara M, et al. Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys. *Clin Immunol* 2001;98:319-326.
70. Matsuno H, et al. Treatment of rheumatoid synovitis with anti-reshaping human interleukin-6 receptor monoclonal antibody: use of rheumatoid tissue implants in the SCID mouse model. *Arthritis Rheum* 1998;41:2014-2021.
71. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
72. Nishimoto N, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003;30:1426-1435.
73. Choy EH, et al. Therapeutic Benefit interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3143-3150.
74. Nishimoto N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1761-1769.
75. Nishimoto N, et al. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:386-391.
76. Nishimoto N, et al. Blocking interleukin-6 by Tocilizumab (a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid arthritis: evidence from a X-ray reader-blinded randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:4109.
77. Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516-1523.
78. Smolen JS, et al; Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-997.
79. Genovese MC, McKay JD, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-2980.
80. Jones J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):88-96.
81. Nishimoto N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader blinded controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162-1167.
82. Keystone E, Mason D, Fleischmann R. Certolizumab pegol 400 mg every 4 weeks as monotherapy rapidly reduces disease activity in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S156.
83. Keystone E, Mason D, Combe B. The anti-TNF certolizumab pegol in combination with methotrexate is significantly more effective than methotrexate alone in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: 1-year results from the RAPID 1 study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(Suppl 9):S300-S301.
84. Landewe RB, Strand V, Smolen J, et al. Liquid formulation certolizumab pegol with methotrexate decreases progression of structural joint damage in rheumatoid arthritis patients: the RAPID 2 study. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S298-S299.
85. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):964-975.
86. Genovese M, Kaine J, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):2652-2661.
87. Ostergaard M, Baslund B, Rigby W, et al. Ofatumumab, a human CD20 monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis: Early results from an ongoing, double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S793-S794.
88. Burge D, Martin R, Wallace D, et al. Safety and pharmacodynamics of repeat administration of TRU-015, a CD20-directed SMIP™ therapeutic, in subjects with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S168-S169.
89. Clifton O. Emerging Therapeutics for rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(3):210-215.
90. Baldassare A, Fiechtner J, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Preliminary safety and efficacy of LTβR-Ig (BG9924) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S394.

## Representación del Médico y la práctica médica en el Arte (segunda de dos partes)

Carmen Vitaliana Vidaurre Arenas,\* Sergio Emilio Prieto Miranda,\*\* Manuel Vázquez Vidaurre\*\*\*

### RESUMEN

En esta segunda parte se describe de manera breve la figura del médico a través del mismo enfoque antropológico y su representación en las artes humanas en los siglos XIX y XX. Se destacan los enfoques de la literatura mexicana y de otras latitudes, así como expresiones del médico en el cine y en la plástica mexicana. Se aprecia una crítica más marcada, quizá por mayor deshumanización del médico, pero que también tiene actitudes de mayor reconocimiento a su quehacer.

**Palabras clave:** representación, médico, arte, práctica médica.

### ABSTRACT

This second part briefly describes the figure of the physician, through the same anthropological approach, and its representation in the human arts in the nineteenth and twentieth centuries, we highlight the approaches of both Mexican and other latitudes literature, as well as expressions of physicians in films, and the known Mexican plastic art. We noted criticism more pronounced, perhaps because of greater dehumanization of the physician, but also with attitudes of more recognition to its work.

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

Las representaciones del médico en las distintas artes de los periodos próximos pretéritos son más abundantes y se multiplicaron de forma exponencial. Hacer una revisión exhaustiva sería infructuoso y supera los límites de esta pequeña reseña, por lo cual nos limitaremos a mencionar algunos de los movimientos y

expresiones más representativos en el arte occidental de los siglos XIX y XX.

### El médico en el periodo Romántico

Uno de los ejemplos más destacados de la importancia y cercanía del médico al arte lo encontramos en nuestro país en una de las figuras más representativas del Romanticismo latinoamericano. Se trata del estudiante de medicina Manuel Acuña, quien se suicidara a los 23 años con cianuro de potasio, dejando como nota póstuma el más lamentable de sus poemas, lamentable no sólo desde el punto de vista humano (por ser la nota de un suicida y porque era un joven políglota y brillante) sino también literario, pues su "Nocturno a Rosario" es infinitamente inferior al resto de sus obras, sobre todo a algunos de sus poemas menos conocidos, como "Ante un cadáver".<sup>1</sup>

La literatura romántica del Reino Unido nos ofrece otra representación sumamente crítica de la figura del médico a través de varios textos literarios; algunos de ellos, por la popularidad que llegaron a gozar durante los siglos XIX y XX, merecen especial mención. El primero fue publicado en 1818 y está enmarcado en la tradición de la novela gótica; el texto explora -entre otros temas- la ética científica, la creación y destrucción de la vida, y la responsabilidad

\* Doctora en Antropología Social e Historia del Arte, profesora Titular C, Centro Universitario de Arte, Arquitectura y Diseño de la Universidad de Guadalajara. Investigador Nivel 2 del Sistema Nacional de Investigadores.

Autor de correspondencia:

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

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

<sup>3</sup> Médico residente del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional 110 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.  
Correo electrónico: dr\_dinosaurio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Vidaurre-Arenas CV, Prieto-Miranda SE, Vázquez-Vidaurre M. Representación del Médico y la práctica médica en el Arte (segunda de dos partes). Med Int Mex 2010;26(3):269-272.

moral. Es, además, considerada la primera obra de ciencia ficción de la historia, cuyo título es *Frankenstein o el moderno Prometeo* de Mary Wollstonecraft Shelley.<sup>2</sup> En esta obra, aparte de su riqueza literaria intrínseca, nos ofrece la representación de distintos tipos de médicos: el padre de Víctor, un médico respetado y honorable que vive una tragedia personal que lo destruye y que lo aleja notablemente de su familia y de una vida verdaderamente funcional y productiva. El inquieto estudiante de medicina Henry Clerval, un hombre inteligente y amigo leal, que es testigo de una tragedia que escapa de sus manos. El Dr. Waldman, profesor y tutor de Víctor, que comparte su interés experimental, pero que conoce los riesgos de su búsqueda. El Dr. Krempe, conservador, dogmático y exitoso, lleno de confianza en sí mismo y dado a humillar a sus estudiantes, que condena la postura experimental vanguardista, y el propio Víctor Frankenstein, un hombre obsesionado con derrotar a la muerte por encima de cualquier otra cosa, obsesionado con su profesión, pero incapaz de asumir la responsabilidad de sus actos y de medir las consecuencias morales, éticas y materiales de los mismos.<sup>3</sup>

### **El médico en el arte del siglo XX**

Las representaciones del médico en el arte del siglo pasado y antepasado fueron un crisol de percepciones, pasando de las muy positivas hasta las figuras terribles, muchas de ellas inscritas en la conciencia colectiva e influyendo en la percepción social de la práctica médica.

### **El médico en el cine**

En este apartado mencionaremos dos grandes divisiones: las representaciones positivas del médico y las representaciones negativas.

#### ***El médico condenado***

El movimiento expresionista alemán, un movimiento artístico con profunda conciencia social, fue uno de los primeros en hacer una crítica dura a la figura del médico; el primer ejemplo nos lo ofrece una obra precursora del cine expresionista alemán y uno de los filmes imprescindibles en la historia del arte cinematográfico: *El gabinete del doctor Caligari* (*Das Cabinet des Dr. Caligari*), película dirigida por Robert Wiene en 1920. Este filme recrea muy libremente un hecho histórico, en el que un médico (charlatán de circo) abusa de un sonámbulo.<sup>4</sup> Otro ejem-

plo destacado lo constituye *El Dr. Mabuse* (denominada originalmente *Mabuse, der Spieler*), del más destacado director del expresionismo alemán: Fritz Lang, película que fue dada a conocer dos años después de Caligari, en 1922, y que está basada en la novela de Norbert Jacques. La película nos ofrece la imagen de un médico con grandes habilidades para el disfraz y el juego, y quien, además de dominar la hipnosis, posee cierto tipo de facultades telepáticas que emplea para manipular a los demás y cometer crímenes; es un delincuente muy organizado y bastante sádico, que goza de una marcada impunidad.<sup>4</sup> Otra línea que se ha utilizado para condenar al médico son los experimentos y tratamientos médicos experimentales o invasivos, en este apartado mencionaremos dos ejemplos. Realizada por uno de los más grandes directores del cine mundial, *El huevo de la serpiente* (*Ormens ägg*), dirigida por Ingmar Bergman en 1977 y ambientada en el Berlín de 1923, trata duramente la profesión médica, pues se atreve a abordar un tema que sólo figuró indirectamente en el cine. La trama del filme puede sintetizarse en extremo, diciendo que el protagonista Abel Rosenberg entrará en contacto con Hans Vergerus y acabará por descubrir que este médico se ocupa en su clínica de realizar experimentos con personas, experimentos que recrean algunos de los que hicieron los nazis durante la segunda Guerra Mundial.<sup>4</sup> *Atrapado sin salida* (*One Flew over the cuckoo's Nest*), película basada en una novela de Ken Kesey, quien en 1962 se había ofrecido como voluntario para una investigación del gobierno con el propósito de determinar los efectos del LSD y otras drogas, quien fue un icono cultural durante los decenios de 1960 y 1970 y quien se convirtió en el contacto intelectual entre la generación beat y la hippie. Este célebre filme de Milos Forman la imagen que ofrece de los médicos es la de los peores carceleros de la historia, que logran que el ámbito penitenciario parezca un recreo al compararlo con el psiquiátrico. El medio para lograr este efecto es la representación de terapias de grupo, electrochoques, medicamentos psiquiátricos experimentales y lobotomías, utilizadas como medios de control y castigo.<sup>7</sup>

#### ***El médico como figura positiva***

Uno de los más destacados directores del cine japonés, Akira Kurosawa, dirigió en 1948 la película titulada *El ángel ebrio*, en la que ofrece una representación distinta del médico, en la que se atreve a abordar tempranamente un problema que afecta a un buen médico: una adicción,

en este caso el alcohol, como ocurre con casi todos los personajes de Kurosawa. La representación del médico es aquí la de un hombre más próximo a la realidad, es decir, dotado de virtudes pero poseedor también de vicios y capaz de cometer errores.<sup>8</sup> *M\*A\*S\*H* (1970), dirigida por Robert Altman, es un filme irreverente, humorístico y transgresor para el contexto en que fue producido. La película, una sátira de la guerra de Corea desde el punto de vista de los médicos de uno de los hospitales de campaña americanos, se estrenó durante la guerra de Vietnam, lo que le dio más relevancia. Esta obra nos ofrece un amplio abanico de representaciones del médico y es, desde el punto de vista de los especialistas del cine, uno de los mejores filmes que se han hecho sobre médicos.<sup>4</sup> Pocos filmes como *El hombre Elefante* (*The Elephant man*), de David Lynch, han dignificado tan eficientemente en la pantalla la figura del médico. La película, realizada en 1980, fue rodada en blanco y negro, con el propósito de darle mayor seriedad y un cierto sentido histórico al relato, se desarrolla en la Inglaterra del siglo XIX y narra la vida de Joseph Merrick, personaje que se hizo célebre por las terribles deformidades que padecía y por su notable inteligencia. El argumento está basado en hechos reales y refiere el encuentro del doctor Frederick Treves, un eminente cirujano profesor de universidad, con Joseph Merrick, cuya vida y muerte constituyen un ejemplo moral para el espectador.<sup>4</sup>

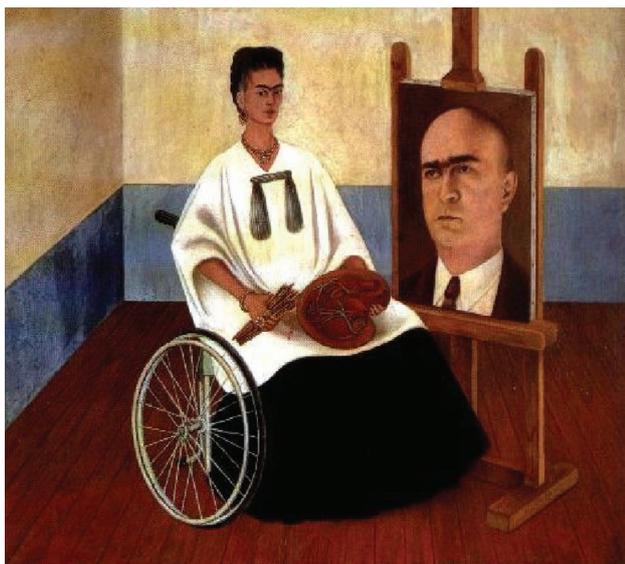
### El médico en la literatura

Entre los médicos ha habido grandes escritores y algunos de los más destacados son: Francois Rabelais, considerado uno de los más grandes autores en la historia de la literatura mundial. Nostradamus –que era mejor poeta que profeta–, el singular Omar Khayyam y los rusos Anton Chejov y Mijail Bulgákov; en la lengua castellana Pío Baroja y Gregorio Marañón, el portugués Joao Gimaraes Rosa, el francés Louis Ferdinand Celine, el genial Stanislav Lem –traducido a casi todos los idiomas– y sir Arthur Conan Doyle,<sup>11</sup> no menos célebre que algunos de los anteriores y creador de uno de los médicos más famosos de la literatura: el gentil John Hamish Watson, quien lejos de ser el asistente de Sherlock Holmes, como muchos creen, es su mejor amigo y es quien narra las aventuras del famoso detective; basta y sobra mencionar que las representaciones en los medios masivos (cine y televisión) no son merecedoras de la profundidad y carisma de dicho personaje. De igual manera, vale la pena destacar el método de razonamien-

to, observación y análisis que emplea Sherlock Holmes; Conan Doyle nos refiere el trabajo de un médico real: uno que fue profesor suyo en la escuela de medicina: el doctor Joshep Bell House, quien lejos de utilizar el método de razonamiento deductivo, como suele afirmarse en la tradición popular, empleaba la inferencia probable, el método de razonamiento abductivo y ciertos principios muy básicos de semiótica aplicados al área forense.<sup>12</sup> Tenemos que destacar que la representación literaria del médico es frecuente, variada, y abundante; para concluir, vamos a referirnos a una obra que nos ofrece una de las representaciones más positivas, gozosas, lúdicas y profundamente poéticas y humanas del médico; nos referimos a *Palinuro de México*, del escritor Fernando del Paso, novela que le tomó a su autor diez años de escritura y que mereció no sólo el reconocimiento internacional, como una de las más destacadas producciones de la literatura en lengua española de la segunda mitad del siglo XX, sino también diversos premios, entre los que se encuentran: el Premio Xavier Villaurrutia, Premio Nacional de Novela, Premio Rómulo Gallegos, Premio Casa de las Américas, Premio al Mejor Libro Extranjero Publicado en Francia, Premio Internacional de Madrid y Premio Nacional de Letras y Artes en 1991.<sup>13</sup> Aunque en la novela se habla de historia de la medicina y de diversos médicos, de la práctica médica y de la vida de un estudiante de medicina, la novela trasciende en todos sus temas y es, además, uno de los escasos libros que se atrevieron a abordar con profundidad la matanza de Tlatelolco de 1968.<sup>9</sup>

### El médico en la plástica mexicana moderna

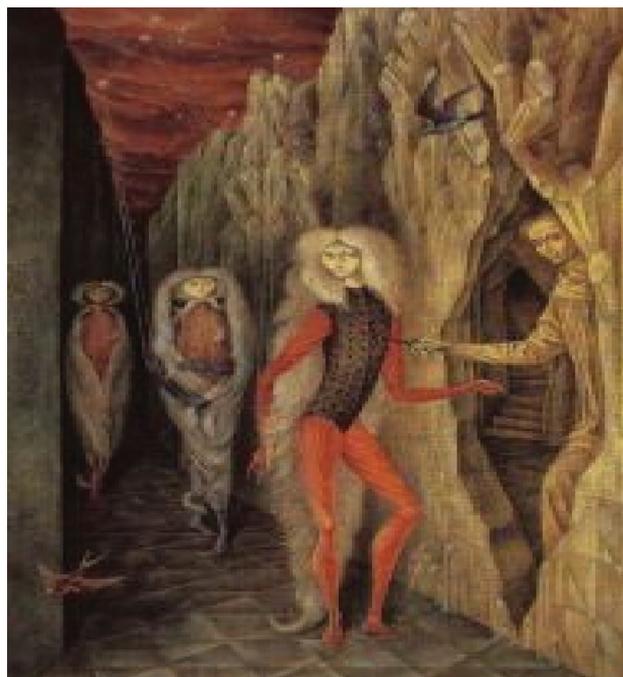
La representación del médico en la plástica mexicana moderna es la de un médico altruista y con profundo sentido humanitario, tiende a la mitificación positiva del médico en el arte y es reflejo de la concepción social que acerca del médico imperaba en nuestro país a mediados del siglo XX.<sup>8</sup> En 1952 la pintora Frida Khalo realizó una obra que en la gran mayoría de sus autorretratos es una excepción, considerando que se trata de una pintora que prácticamente se pintó sólo a sí misma; se trata del *Autorretrato con el doctor Juan Farrill*, de 1951, en el que la pintora figura en silla de ruedas ante una obra que acababa de concluir y que ha pintado simbólicamente, con su propio corazón como paleta. De este modo, la artista expresa los sentimientos que la práctica médica de este profesional ha causado en su vida.<sup>8</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** *Autoretrato con el doctor Juan Farrill*, de Frida Khalo, 1951.

Por su parte, Remedios Varo nos ofrece la imagen de otro especialista: el doctor Ignacio Chávez, claramente reconocible en su óleo como un personaje singular que emerge de una grieta, que está en primer plano y que sostiene en su mano una llave que introduce en la cerradura del pecho de otro personaje de tipo fantástico, pues sus extremidades están hechas de madera; la metáfora visual sirve para señalar la actividad del cardiólogo, a quien la artista rinde homenaje en su obra.<sup>8</sup> (Figura 2)

Diego Rivera nos ofrece otro tipo de metáfora plástica, cuando en lugar de un retrato o de una escena onírica pinta las manos de un cirujano que poda el árbol de la vida, “para que reflorezca y no muera”, como señala expresamente la leyenda, comparando la acción del médico con una acción divina y prodigiosa.<sup>8</sup> En las obras de la pintora Leonora Carrington el sincretismo cultural contribuye a crear imágenes fantásticas en las que podemos reconocer la mezcla de diversas tradiciones dentro de una corriente artística fuertemente vinculada al surrealismo, pero orientada hacia lo fabuloso y mítico.<sup>8</sup> De



**Figura 2.** *Retrato del doctor Ignacio Chávez*, de Remedios Varo.

este modo, destacados artistas han dignificado la figura del médico y han manifestado su gratitud y respeto.

#### REFERENCIAS

1. Galindo JF. Manuel Acuña. Obras completas. Epistolario y juicios. 5ª ed. México DF: Editorial Porrúa, 1971;pp:218-220.
2. Castiglioni, AA. In: Alfred A, Knopf A. A history of medicine. 2ª ed. New York: LWW, 1958;pp:876-890 y pp:891-1014.
3. Seymour M. Shelley M. 1ª ed. New York: Grove Press, 2001;pp:246-248.
4. Gubern R. Historia del cine. 1ª ed. Barcelona: Lumen, 1999.
5. Wolfe T. The electric Kool-aid acid test. 1ª ed. Boston: LWW Press, 1999;p:508.
6. Richie D. The films of Akira Kurosawa. 1ª ed. New York: Grove Press, 1998;pp:569.
7. Riquer M, Velarde JM. Historia de la literatura. Vol. 3. Barcelona: Planeta-Agostini, 1977;pp:2089-2123.
8. Apellándiz JM. Historia de la pintura. 1ª ed. Bilbao: Lausana, 1967.
9. Sáenz I. Hacia la novela total, Fernando del Paso. 1ª ed. Buenos Aires: Brujuna, 1994.

#### Fe de erratas.

Nos disculpamos porque en el número 2 del volumen 26 en las páginas 167 a 170 indebidamente no aparecieron completos los nombres de los autores del artículo *Representación del médico y la práctica médica en el arte (primera parte)*, indebidamente no apareció el nombre del Dr. Sergio Emilio Prieto Miranda. La segunda parte del artículo, aparecida en el número 3 del mismo volumen en las páginas 269 a 272, aparecieron ya correctamente los nombres de los autores Carmen Vitaliana Vidaurre Arenas, Sergio Emilio Prieto Miranda y Manuel Vázquez Vidaurre.



## Pancreatitis probablemente inducida por tigeciclina: reporte de un caso

Rodrigo Suárez Otero,\* Dulce Espinoza López,\* Alejandra Ponce Ponce,\* Claudia Carrillo Ponce\*\*

### RESUMEN

La tigeciclina es una glicilciclina relacionada estructuralmente con las tetraciclinas. La pancreatitis es una reacción adversa reconocida de las tetraciclinas. El incremento de su prescripción hace necesaria la vigilancia de reacciones adversas. Para el caso de la tigeciclina sólo se encontraron dos casos reportados en la bibliografía; aquí se comunica un caso con sospecha de pancreatitis inducida por tigeciclina. El médico debe estar alerta ante la posibilidad de esta reacción.

**Palabras clave:** tigeciclina, pancreatitis, reacción adversa.

### ABSTRACT

Tigecycline is a novel glycylicline, its structure is related with tetracyclines, tetracycline induced pancreatitis is a well known adverse reaction, the increase in the use of tigecycline has heightened the need for monitoring for adverse reactions. For tigecycline, we only found two cases reported on literature, here we present a case with suspected tigecycline-induced pancreatitis. Pysichian should be aware of this reaction.

**Key words:** tigecycline, pancreatitis, adverse reaction.

La tigeciclina, un antibiótico intravenoso de amplio espectro, pertenece al grupo de las glicilciclinas. Gracias a su perfil de seguridad, excelente penetración tisular y baja resistencia, fue aprobado en el año 2005 para indicarlo a pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales.<sup>1,2</sup> Recientemente se propuso, además, su indicación a pacientes con neumonía, adquirida en la comunidad donde requieren atención hospitalaria.<sup>3</sup> Puesto que se trata de un derivado de la minociclina, puede compartir algunos efectos secundarios con las tetraciclinas como la pancreatitis. Al buscar en la bibliografía sólo se encontraron dos casos reportados de este problema;<sup>4,5</sup> por eso, se comunica un caso con probable asociación con la tigeciclina.

Se trata de una paciente femenina de 27 años de edad, sin antecedentes personales de importancia, que ingresó debido a un cuadro respiratorio agudo de dos semanas de evolución. Las características sobresalientes fueron: tos, fiebre no cuantificada, odinogafía y malestar general; por tal motivo, recibió en forma ambulatoria 1 gramo al día de claritromicina durante cinco días, sin notar mejoría. Cuando se cambió a levofloxacina se notó disminución de los síntomas; sin embargo, se exacerbó dos días antes de su ingreso; se agregó rinorrea mucopurulenta y fiebre de 39.5°C. Se decidió hospitalizarla y se comenzó tratamiento con meropenem. A su ingreso tenía presión arterial de 110/60 mmHg, pulso de 109 por minuto, 18 respiraciones por minuto y 39.5°C de temperatura. No había cianosis. En los campos pulmonares sólo se encontraron escasas subcrepitancias basales bilaterales, sin que integraran un síndrome pleuropulmonar. El abdomen se encontró sin alteraciones, al igual que las extremidades. Los cultivos de expectoración tomados al inicio del cuadro no reportaron crecimiento bacteriano, aunque ya había recibido dos días de antibiótico. Durante su estancia tuvo mayor deterioro con insuficiencia respiratoria, por lo que se decidió hacer una intubación endotraqueal y practicar una broncoscopia. Se inició tratamiento con amikacina y tigeciclina, esta última con una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas. La broncoscopia reportó

\* Servicio de Medicina Interna.

\*\* Servicio de Patología.  
Centro Médico ISSEMyM.

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: diciembre, 2009.  
Correspondencia: Av. Baja Velocidad 284, San Jerónimo Chichahuaco, CP 52140, Metepec, Estado de México. Correo electrónico: cmissemym@yahoo.com

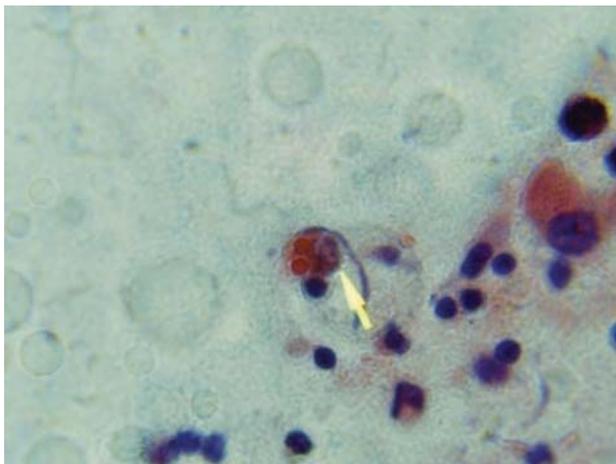
Este artículo debe citarse como: Suárez-Otero R, Espinoza-López D, Ponce-Ponce A y col. Pancreatitis probablemente inducida por tigeciclina: reporte de un caso. Med Int Mex 2010;26(3):273-275.

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

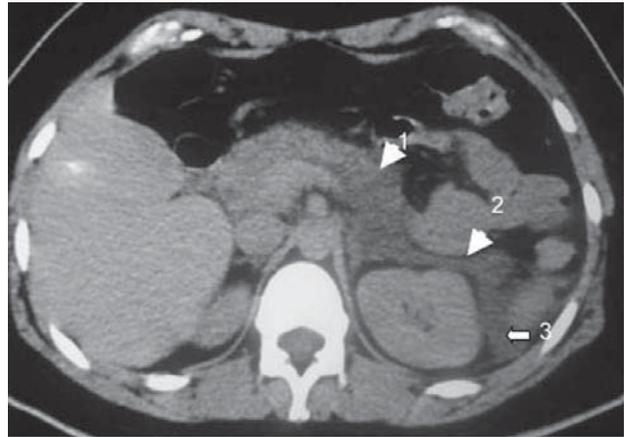
neumonía con patrón intersticial, mientras que en el lavado bronquioalveolar se observaron células con inclusiones virales. (Figura 1) Se decidió mantener el antibiótico dado el tiempo de evolución del cuadro y se agregó oseltamivir. La paciente evolucionó satisfactoriamente y se extubó 48 horas después. Al séptimo día y 24 horas antes de su probable egreso tuvo dolor transitorio epigástrico intenso, con irradiación en hemicinturón, acompañado de náusea, vómito y distensión abdominal. La amilasa sérica se reportó en 255 U/L (VR 20-100); la lipasa, en 424 U/L (VR 13-60); el colesterol total, en 87 mg/dL; triglicéridos, en 116 mg/dL, y el calcio, en 8.1 mg/dL. El ultrasonido de vías biliares practicado en ese momento sólo reportó “lodo biliar”, sin litos ni dilatación de colédoco. La tomografía de abdomen mostró datos sugerentes de pancreatitis Balthazar D. (Figura 2) Se suspendió la tigeciclina; se le indicaron: ayuno, analgesia y nutrición parenteral, y evolucionó satisfactoriamente, con descenso progresivo de las enzimas pancreáticas (Figura 3), y fue egresada 12 días después, asintomática.

Las gliciliclinas son análogos sintéticos de las tetraciclinas, pero evitan los mecanismos de resistencia de éstas y son una buena opción terapéutica para pacientes con infecciones bacterianas graves, excepto por *Pseudomonas*.

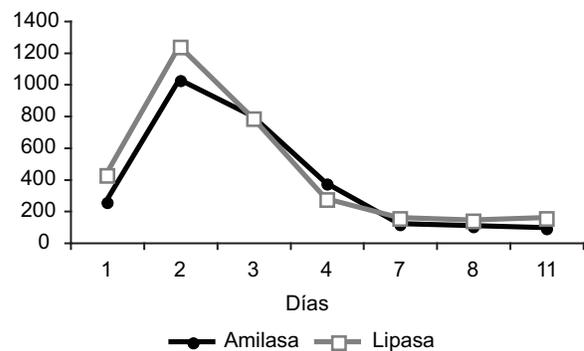
Los efectos secundarios reportados en los estudios clínicos y en las revisiones del producto se limitan a náusea y vómito, alteración en los tiempos de coagulación y en las concentraciones de enzimas hepáticas;<sup>1</sup> sin embargo, su estructura química que los relaciona con



**Figura 1.** Tinción de Papanicolaou con el objetivo de 100X. Lavado bronquioalveolar que muestra inclusiones nucleares y citoplásmicas (flecha).



**Figura 2.** Tomografía simple que muestra: 1) aumento de tamaño de páncreas, 2) hipodensidad a nivel de cola, y 3) engrosamiento del espacio pararenal anterior y líquido en la fascia lateroconal.



**Figura 3.** Concentraciones de amilasa y lipasa (U/L).

las tetraciclinas hace probable, también, que compartan los efectos adversos de éstas. En el caso que aquí se comunica la paciente no tenía datos para algunas de las causas descritas de pancreatitis. No hubo dislipidemia, hipercalcemia, ni se encontraron litos en la vía biliar, aunque el antecedente del problema viral pudiera sugerir esta causa. La existencia de inclusiones virales hizo sospechar virus de parainfluenza (las pruebas para influenza, específicamente H1N1 fueron negativas), pero no se ha relacionado con pancreatitis. Cumplió con seis puntos de la escala de Naranjo, lo que lo clasificó como un evento probablemente secundario a la tigeciclina, incluso utilizando el algoritmo propuesto por Trivedi y col., quienes apoyan esta posibilidad.<sup>6,7</sup> No se ha dado, hasta ahora, una explicación para la ocurrencia de este fenómeno; sin embargo, se considera que el clínico debe tener en cuenta la probable relación de pancreatitis y tigeciclina, debien-

do estar alerta ante cualquier paciente que reciba este fármaco y que resulte con dolor abdominal, alteraciones enzimáticas, hematológicas o cambios hemodinámicos, especialmente en el paciente crítico en el que la sedación y los analgésicos pudieran oscurecer el diagnóstico, si no se toma en cuenta esta posibilidad.<sup>8</sup>

---

#### REFERENCIAS

1. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: A novel glycyclcycline. *Drugs* 2005;65(10):1317-1336.
2. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl.):11-16.
3. McKeage K, Keating GM. Tigecycline in community-acquired pneumonia. *Drugs* 2008;68(18):2633-2644.
4. Lipshitz J, Kruh J, Cheung P, et al. Tigecycline-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:93.
5. Marshall SR. Tigecycline-induced pancreatitis. *Hosp Pharm* 2009;44:239-241.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-245.
7. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-716.
8. Mofidi R, Patil V, Suttie S, et al. Risk assessment in acute pancreatitis. *BJ Surg* 2009;96:137-150.



## Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas

María Teresa García Romero,\* Roberto Arenas,\*\* Rosa Himelda Arellano Bernal,\*\*\* Juan A Rull Rodrigo\*\*\*\*

### RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente con hiperpigmentación mucocutánea a quien se diagnosticó insuficiencia suprarrenal por tuberculosis. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria debe sospecharse y descartarse en todos los pacientes con hiperpigmentación cutánea difusa progresiva. En países como el nuestro deben estudiarse las causas autoinmunitarias e infecciosas, específicamente tuberculosis. Si la infección está activa debe tratarse con antifímicos, además del reemplazo con hidrocortisona, fludrocortisona y dehidroepiandrosterona. Este caso ilustra la importancia del diagnóstico diferencial de hiperpigmentación mucocutánea.

**Palabras clave:** insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, hiperpigmentación mucocutánea, tuberculosis suprarrenal.

### ABSTRACT

We present the case of a patient with mucocutaneous hyperpigmentation who was studied and diagnosed with primary adrenal insufficiency caused by tuberculosis. The diagnosis of primary adrenal insufficiency must be suspected and sought in every patient who presents with diffuse progressive cutaneous hyperpigmentation. In developing countries both an autoimmune and an infectious etiology must be sought, especially tuberculosis. An active infection must be treated with antituberculous drugs and hormonal replacement must be given with hydrocortisone, fludrocortisone and dehydroepiandrosterone. This case illustrates the importance of making a differential diagnosis in a patient with mucocutaneous hyperpigmentation.

**Key words:** adrenal insufficiency, Addison's disease, mucocutaneous hyperpigmentation, adrenal tuberculosis.

El hallazgo de hiperpigmentación cutánea difusa en un paciente puede tener múltiples causas y alertar acerca de una enfermedad sistémica como causa y correlacionarlo con la historia clínica. Aunque es un

padecimiento poco frecuente, debe sospecharse siempre enfermedad de Addison, aunque el hipertiroidismo o la esclerodermia pueden generar cambios similares. La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison fue descrita por primera vez en 1855 por Thomas Addison como “debilidad y languidez generalizada, irritabilidad del estómago y un cambio peculiar en el color de la piel”.<sup>1</sup> En aquella época la causa más común era la infección por tuberculosis; sin embargo, actualmente las causas son muy variables.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 47 años de edad, soltero, originario y residente de Guerrero, que acudió al servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González debido a hiperpigmentación cutánea y de mucosas de varios años de evolución. Como antecedentes de importancia, el paciente refirió haber tenido crecimientos ganglionares en el cuello y las axilas, con drenaje al exterior de material caseoso en varias ocasiones durante su infancia, con alivio espontáneo. Negó haber tenido contactos cerca-

\* Residente de segundo año de Dermatología.  
\*\* Especialista en Dermatología y Micología. Médico adscrito al Departamento de Dermatología y Jefe de Micología.  
\*\*\* Especialista en Oncología. Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.  
Hospital General Dr. Manuel Gea González.  
\*\*\*\* Especialista en Medicina interna y Endocrinología. Médico adscrito al Departamento de Endocrinología. Subdirector Médico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dra. María Teresa García Romero. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, México, DF, CP 14080. Correo electrónico: teregarro@gmail.com  
Recibido: octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Romero MT, Arenas R, Arellano-Bernal RH y col. Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas. Med Int Mex 2010;26(3):281-285.

nos con tuberculosis. A la exploración física se encontró una dermatosis con tendencia a la generalización que afectaba la cabeza, el tronco y las extremidades, constituida por hiperpigmentación color marrón oscuro, predominantemente en los pliegues de los párpados, el cuello, las axilas y las palmas. (Figuras 1-3) Se le encontraron cicatrices en la región cervical y axilar derecha. En el resto de la exploración física se encontraron manchas hiperpigmentadas color marrón en la mucosa oral, específicamente en las encías, en la lengua y el paladar, y melanoniquia en las uñas de las manos y los pies. (Figuras 1-3) Los signos vitales del paciente no mostraron alteraciones (TA 130/80 mmHg) ni datos de ortostatismo.



Figura 1. Melanoniquia e hiperpigmentación en las encías.



Figura 2. Hiperpigmentación en los pliegues.

Se realizó PPD y se encontró francamente positivo (eritema 1.5 cm x 1.5 cm con induración). Se pidieron exámenes de laboratorio que reportaron biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos sin alteraciones, concentraciones de cortisol sérico de 3.4 mcg/dL (normal 8.7-22.4). Se pidió una radiografía de tórax que se encontró sin alteraciones y una TAC de abdomen en la que se evidenció aumento de tamaño, infiltración



Figura 3. Hiperpigmentación en la mucosa oral del paladar y la lengua.

granulomatosa y calcificación focal en ambas glándulas suprarrenales (Figura 4). La baciloscopia fue negativa. Con todo esto se integró, de manera práctica, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal crónica secundaria a infección por tuberculosis y se inició tratamiento con esquema de antifímicos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) además de prednisona 5 mg por la mañana y 2.5 mg por la noche, con consecuente normalización de los parámetros laboratoriales.



Figura 4. Glándulas suprarrenales calcificadas y aumentadas de tamaño.

## DISCUSIÓN

Se estima una prevalencia de insuficiencia suprarrenal primaria crónica de 93-140 por millón y una incidencia de 4.7 a 6.2 por millón.<sup>1</sup> En los países del primer mundo la causa principal es la destrucción autoinmunitaria por autoanticuerpos contra las glándulas suprarrenales (en

44.4 a 91.2%);<sup>2,3</sup> ya sea aislada o asociada con un síndrome poliglandular autoinmunitario (hasta en 47%) y otras alteraciones autoinmunitarias tiroideas, vitiligo, anemia perniciosa o diabetes mellitus tipo 1.<sup>2</sup> En los países del tercer mundo, o en vías de desarrollo, la causa principal continúa siendo la infecciosa, específicamente por *M. tuberculosis*, en la India<sup>4</sup> se reporta una prevalencia de 47% y de 34% en Sudáfrica.<sup>5</sup> En México se han reportado casos; sin embargo, se carece de cifras epidemiológicas.<sup>6</sup> La incidencia es variable según el lugar donde se reporte, desde 4.7 a 8.3 por millón en algunas series hasta 110 por millón. Una gran proporción de pacientes con enfermedad de Addison no llegan a tener un diagnóstico etiológico (hasta un tercio).<sup>3</sup>

La suprarrenal es la glándula más comúnmente afectada por la tuberculosis, también puede afectarse la hipófisis. Diferentes agentes pueden causar infección suprarrenal: micobacterias atípicas (complejo *Mycobacterium avium*), histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, y citomegalovirus que es una causa importante en pacientes con SIDA.<sup>7</sup> El síndrome de Waterhouse-Friderichsen se refiere al infarto de las suprarrenales por hemorragia durante una infección bacteriana aguda, típicamente meningococcemia.

Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal crónica o gradual son poco específicos, de manera insidiosa se presenta fatiga, debilidad, anorexia, náusea y vómito, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, depresión y otras manifestaciones neuropsiquiátricas, como cambios en: estado de ánimo, motivación y conducta.<sup>1,5,8,9</sup> Se han reportado casos de psicosis, como el síntoma inicial de una crisis suprarrenal.<sup>9</sup> Puede haber también anemia leve, linfocitosis, eosinofilia e hipoglucemia (18%), hipercalcemia (21%), hiponatremia e hipercalemia en 90 y 65% de los pacientes, respectivamente.<sup>5,8</sup> Se ha reportado el hallazgo asociado de osteopenia u osteoporosis (28%).<sup>5</sup>

Aun cuando la causa es tuberculosa, las manifestaciones pueden variar desde leves hasta un cuadro fulminante, según la duración y grado de disfunción.<sup>10</sup>

La hiperpigmentación cutánea ocurre en 86-94%,<sup>5</sup> tal vez es el signo relativamente más específico.<sup>1</sup> Ésta es más pronunciada en áreas de la piel que tienen mayor fricción, como: pliegues palmares, nudillos, rodillas, cicatrices y mucosa oral.<sup>1</sup> La causa es la ACTH y MSH elevadas, secundarias a la activación compensatoria del eje hipotálamo-hipofisario. La contribución de la alfa-MSH (producida

centralmente, que por lo general circula a concentraciones extremadamente bajas) y la ACTH sérica es mínima en estados fisiológicos; sin embargo, cuando la producción es elevada por estrés en el organismo o de manera compensatoria como en la insuficiencia suprarrenal primaria, ésta juega un papel importante en la pigmentación.<sup>11,12</sup> Otros hallazgos cutáneos son: melanoniquia en bandas longitudinales, disminución de vello axilar y púbico en mujeres y calcificación de los cartílagos auriculares en los hombres.<sup>13</sup> La pigmentación racial hace el diagnóstico más difícil; sin embargo, generalmente el paciente reporta un aumento reciente y progresivo de la pigmentación. Todas estas manifestaciones no sobrevienen hasta que la función glandular se ha perdido en más de 90%.<sup>13,14</sup>

El diagnóstico se confirma por concentraciones bajas de cortisol sérico o una prueba de estimulación con ACTH negativa. También pueden medirse 17-hidroxicorticosteroides urinarios y 17-cetoesteroides. Se integra la causa tuberculosa mediante demostración del bacilo indirecta o directamente con PPD positivo, biopsia, baciloscopia, cultivo y PCR.<sup>15</sup> En este paciente en específico se consideró innecesario realizar más estudios ya que desde un punto de vista práctico el paciente padece tuberculosis que ha causado una pérdida de la función suprarrenal y requiere tratamiento.

En cuanto a los hallazgos radiográficos en las suprarrenales, en la TAC se encuentra aumento de tamaño bilateral en 91%, aunque también hay reportes de masas unilaterales,<sup>10</sup> calcificación focal o difusa en 50%, que es directamente proporcional a la duración de la enfermedad.<sup>5,16</sup> El aumento de tamaño corresponde a la fase subaguda; la calcificación indica etapas tardías.<sup>1</sup> En la resonancia magnética se describe la afección generalmente bilateral (89%) con crecimiento (97%) y ocasionalmente atrofia (3%). En T2 hay hipointensidad (62%) más que hiperintensidad, y al añadir contraste en 83% resalta un halo periférico.<sup>17</sup>

En ocasiones, el diagnóstico de tuberculosis suprarrenal se hace con biopsia de las glándulas bajo la sospecha de neoplasia primaria o metástasis a distancia, por los hallazgos radiográficos, especialmente en casos en que el crecimiento o la calcificación son unilaterales.<sup>18</sup>

Las características histopatológicas que se encuentran en la piel hiperpigmentada en esta enfermedad son un número normal de melanocitos, pero con actividad incrementada que resulta en melanización densa de las células

del estrato basal y espinoso, esto frecuentemente asociado con incontinencia de pigmento. Este patrón es completamente inespecífico y puede encontrarse en hipertiroidismo, desnutrición, hemocromatosis, argiria, arsenicismo, uso de amiodarona o minociclina y otros agentes psicotrópicos o quimioterapéuticos.<sup>19</sup>

Se habla de una prevalencia mayor a la reportada de insuficiencia suprarrenal y de infección por tuberculosis, y probablemente también de la insuficiencia suprarrenal por tuberculosis. En una serie retrospectiva de autopsias y adrenalectomías se encontró tuberculosis activa en 6.5% de todas las autopsias, que fue diagnosticada *postmortem* en 70%. Se encontró tuberculosis extrapulmonar en 30% de los pacientes, con afección suprarrenal en 6%, en 25% era el único órgano afectado.<sup>20</sup>

El tratamiento debe ser con sustitución hormonal específica, además de tratamiento antifímico. El reemplazo hormonal debe corregir la deficiencia de glucocorticoides y de mineralocorticoides. La hidrocortisona es la base del tratamiento, con dosis de 15 a 30 mg por día.<sup>1</sup> Para simular la secreción circadiana se toman 2/3 de la dosis por la mañana y 1/3 por la tarde. La administración de fludrocortisona para reemplazar el componente mineralocorticoide se hace con dosis de 0.05 a 0.2 mg por día, además de una ingestión suficiente de sodio en los alimentos. La dosis se valora con medición de la presión arterial y electrolitos séricos.<sup>1,21</sup> El reemplazo con dehidroepiandrosterona (DHEA) se reporta cada vez más porque mejora la calidad de vida, la densidad mineral ósea y tal vez la supervivencia. Especialmente debe indicarse en mujeres fértiles.<sup>21</sup> Durante periodos de estrés o enfermedad debe aumentarse la dosis de hidrocortisona al doble o hasta 150 mg diarios en caso necesario. La dosis de fludrocortisona debe incrementarse durante periodos de mucho calor, ejercicios extenuantes o durante cuadros de diarrea.<sup>14</sup>

El tratamiento de elección en todas las formas de tuberculosis consiste en una fase inicial de dos meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol seguida de una fase de continuación de cuatro meses con isoniazida y rifampicina. Puede administrarse diario o intermitentemente (dos o tres veces por semana). Para prevenir la neuropatía por isoniazida se recomienda añadir al régimen piridoxina 10 a 25 mg diarios.<sup>14</sup> La dosis de reemplazo de glucocorticoides debe doblarse durante el tiempo que el paciente esté en tratamiento con rifampicina, ya que ésta incrementa su metabolismo.<sup>1</sup>

La función suprarrenal medida en términos de cortisol y aldosterona no se recupera con el tratamiento antifímico, de hecho puede llegar a disminuir la secreción hormonal con el tiempo. Sin embargo, se requiere seguimiento prolongado con mediciones de hormonas suprarrenales para mantener adecuada sustitución y la mejor calidad de vida posible para el paciente.<sup>22,23</sup> Con el tratamiento de sustitución puede haber cambios graduales en las alteraciones cutáneas.<sup>13</sup>

Aun con tratamiento de reemplazo adecuado, la calidad de vida es subóptima en los pacientes con insuficiencia suprarrenal según algunos autores, se reportan falta de energía, depresión y alteraciones en la libido.<sup>1</sup> La tasa de supervivencia en pacientes con enfermedad de Addison se desconoce, pero se ha reportado que aun con tratamiento de reemplazo tienen un riesgo de muerte mayor al doble comparados con la población general.<sup>1,24</sup> La tasa de mortalidad elevada se atribuye a enfermedades cardiovasculares, neoplasias e infecciones, probablemente secundarias a dosis inadecuadas del tratamiento de reemplazo (insuficientes o excesivas).<sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

La insuficiencia suprarrenal primaria debe sospecharse y descartarse en todos los pacientes con hiperpigmentación cutánea difusa progresiva. En países como el nuestro deben estudiarse las causas autoinmunitaria e infecciosa, específicamente tuberculosis. El tratamiento de reemplazo hormonal se recomienda con hidrocortisona, fludrocortisona y dehidroepiandrosterona. Si hay tuberculosis activa debe darse tratamiento antifímico con cuatro fármacos durante dos meses y de mantenimiento con dos fármacos durante cuatro meses; debe doblarse la dosis de glucocorticoide mientras el paciente reciba rifampicina.

## REFERENCIAS

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372):1881-1893.
2. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8(1):121-130.
3. García-Pascual L, Simó-Canonge R, Mesa-Manteca J y col. Enfermedad de Addison: un estudio clínico-epidemiológico de 45 casos. *Rev Clin Esp* 1990;187(2):49-52.
4. Agarwal G, Bhatia E, Pandey R, et al. Clinical profile and prognosis of Addison's disease in India. *Natl Med J India* 2001;14:23-25.

5. Soule S. Addison's disease in Africa: a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(1):115-120.
6. Sánchez-Laparade JR, Posadas-Romero C. Enfermedad de Addison: Estudio de 3 casos. *Dermatología Rev Mex* 1974;XVIII(2-3):116-123.
7. Alevritis EM, Sarubbi FA, Jordan RM, et al. Infectious causes of adrenal insufficiency. *South Med J* 2003;96(9):888-890.
8. Barnard C, Kanani R, Friedman JN. Her tongue tipped us off. *CMAJ* 2004;171(5):451.
9. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(4):450-459.
10. Serter R, Koc G, Demirbas B. Acute adrenal crisis together with unilateral adrenal mass caused by isolated tuberculosis of adrenal gland. *Endocr Pract* 2003;9(2):157-161.
11. Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, et al. Increasing our understanding of pigmented disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S255-S261.
12. Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E468-E474.
13. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, 2008.
14. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2004.
15. Lanzas-Prieto JM, Guate-Ortiz JL, González-Tuero J, et al. Adrenal tuberculosis. Diagnosis using PCR. *Arch Esp Urol* 1997;50(7):802-804.
16. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced Ct features and clinical duration correlation. *Eur J Radiol* 2007;62(1):126-131.
17. Zhang XC, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: MRI features. *Abdom Imaging* 2008;33(6):689-694.
18. Jedrzejowski M, Frzeziuk W, Pawlik-Pachucka E, et al. Adrenal tuberculosis as a cause of primary adrenal insufficiency-case report. *Pol Merkur Lekarski* 2005;19(110):193-195.
19. Barnhill RL, Crowson AN. *Textbook of Dermatopathology*. McGraw-Hill, 2004.
20. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(5):633-639.
21. Hahner S, Allolio B. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14):2407-2417.
22. Stoffer SS. Addison's disease. How to improve patients' quality of life. *Postgrad Med* 1993;93(4):265-266.
23. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after antituberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(3):355-359.
24. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4849-4853.



## La enigmática respuesta isotópica de Wolf. Casos de esta visible dupla y su revisión

David Eduardo Poletti,\* Rocío Muñoz Sandoval,\*\* Mercedes Fernández Reyes\*\*\*

El hombre es el único animal que tropieza  
dos veces con la misma piedra.  
Refrán popular

### RESUMEN

Se conoce como respuesta isotópica de Wolf a los diversos procesos dermatológicos que pueden ocurrir como nueva enfermedad en un mismo sitio donde ocurrió otra no relacionada, y ya aliviada. Sucede con mayor frecuencia tras un herpes zóster. Pueden ser de índole infecciosa, granulomatosa o tumoral. En ocasiones aparecen en pacientes diabéticos, inmunosuprimidos con neoplasias o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero otros pacientes no muestran enfermedad subyacente alguna. El intervalo entre la primera y la segunda afección es variable, entre días y años, y sus diversas explicaciones fisiopatogénicas aún se prestan a debate.

**Palabras clave:** herpes zóster, factores neuroinmunológicos, respuesta isotópica de Wolf.

### ABSTRACT

Wolf isotopic response is composed by diverse dermatologic processes that appear as a new disease in the same site as other, non-related, and already healed. It appears more frequently after herpes zoster. It can be infectious, granulomatous or of tumor origin. It can be seen on diabetic patients, immunosuppressed with neoplasm or human immunodeficiency virus (HIV) infection, but there are other patients who do not have a subjacent disease. The interval between the first and second affection is variable, could be days or years, and diverse pathophysiologic explanations are still controversial.

**Key words:** herpes zoster, immunologic and neurologic factors, Wolf isotopic response.

Cuando una de las dos o más formas de un elemento químico tienen casi idénticas propiedades, mismo número atómico y de protones en el núcleo, pero difieren en número de neutrones y en peso atómico, se les denomina isótopos (*isotope*, del griego *iso*: igual,

*topos*: lugar).<sup>1</sup> Los isótopos más reconocidos por su interés médico son los isótopos radioactivos (por ejemplo, el tecnecio 99).

En el ámbito médico y, tratándose específicamente de la aparición de una nueva dermatosis, en el sitio exacto donde otra enfermedad se ha aliviado y sin estar relacionadas (misma topografía, diferente morfología), estamos ante un fenómeno que describió Wyburn-Mason en 1955.<sup>2</sup>

Cuarenta años después (1995) Wolf R y su grupo<sup>3</sup> propusieron para explicar ese fenómeno y homologarlo el término específico de “respuesta isotópica” (*isoloci response*, “respuesta homotópica” en la bibliografía francesa);<sup>4</sup> se adoptó el apellido Wolf como epónimo y se legó un clásico término médico para la posteridad. Shurman y su grupo<sup>5</sup> propusieron recientemente el término “isorradiotópico” al analizar un caso de liquen plano distribuido en un área previamente radiada por carcinoma de pene. Es de hacer notar que debe diferenciarse de la denominada respuesta isomórfica de Koebner, que corresponde a la aparición de lesiones idénticas a la dermatosis original

\* Academia Nacional de Medicina. Profesor de práctica clínica de Medicina Interna y Dermatología, Centro Biomédico, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Profesor de Pro-pedéutica Clínica, Universidad Cuauhtémoc.

\*\* Médica y asesora en Investigación Clínica en Dermanorte del Bajío y en el Hospital Cardiológica, Aguascalientes, Aguascalientes.

\*\*\* Dermatología y dermatología quirúrgica, práctica privada, Monterrey, NL.

Correspondencia: Dr. David Eduardo Poletti. Correo electrónico: drpoletti@dermanorte.com.mx.

Recibido: febrero, 2010. Aceptado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Poletti DE, Muñoz-Sandoval R, Fernández-Reyes M. La enigmática respuesta isotópica de Wolf. Casos de esta visible dupla y su revisión. Med Int Mex 2010;26(3):286-292.

www.nietoeditores.com.mx

luego de diversas formas de traumatismo (laceración, incisión quirúrgica, afeitado, quemadura, etc.) generalmente de carácter lineal, en un lapso de una a dos semanas de haber recibido el estímulo.<sup>6</sup>

Ese nuevo padecimiento de la piel en el mismo sitio donde ocurrió otro, no relacionado, y ya aliviado, sucede en la mayor parte de las ocasiones cuando el paciente ha tenido con frecuencia herpes zóster, aunque también se han asociado algunas otras lesiones previas, como tuberculosis.<sup>7</sup> Se reporta este trascendental fenómeno clínico, luego de observar varios casos.

### Caso 1

Paciente masculino de 39 años de edad, que 18 meses antes tuvo un cuadro clásico ampuloso de herpes zóster, de distribución dermatómica de Voigt T12-L1, del lado derecho. Cursó con dolor urente intra y post evento herpético, y mejoró luego de tres meses de gabapentina oral. Acudió a consulta debido a la aparición de placas enrojecidas, descamativas, distribuidas exclusivamente a nivel de ese dermatomo. La biopsia reportó pitiriasis liquenoide crónica. Fue tratado durante seis semanas de calcipotriol y betametasona, con remisión total de la dermatosis. (Figura 1)



**Figura 1.** Masculino con pitiriasis liquenoide crónica, distribuida en dermatomos T12-L1, donde se evidencia previa cicatriz herpética.

### Caso 2

Paciente femenina de 62 años de edad, diabética, nefrópata e insulino dependiente. Padece herpes zóster, ampollar y ulcerativo tres años antes. En esa ocasión, la cicatrización fue tórpida, remitió con múltiples tratamientos cuatro meses después. Después se mostró una extensa placa hipocrómica, indurada, brillante, con piel difícil de pinzar, como estigma cicatricial. Hasta la fecha de su consulta dermatológica tomaba pregabalina y oxcarbazepina para el tratamiento de la neuralgia posherpética. Además, relató la existencia de una lesión ulcerativa en el centro de esa placa, de cinco semanas de evolución, de crecimiento paulatino e indoloro. Su exploración reveló una dermatosis en los dermatomos de Voigt T10-12 izquierdos, con extensa cicatriz que alternaba áreas atróficas e hipertróficas, dejando entrever a la mitad de su trayecto, una úlcera única, oval, de 2 cm de largo x 3.1 cm de ancho, de bordes precisos, eritematosos, socavados e indurados, centro escarificado, granuloso, amarillo grisáceo, indoloro a la palpación. El cultivo reveló *Pseudomonas aeruginosa* y la biopsia translesional mostró una reacción granulomatosa crónica. Se trató con el diagnóstico de ectima gangrenoso con desaparición de la lesión ulcerativa 20 días después, aunque su inveterado dolor neuropático previo persistió y se reinició el mismo tratamiento crónico. (Figuras 2 y 3)



**Figura 2.** Femenino, con diabetes insulino dependiente, con estigma cicatricial extenso, alternando áreas hipertróficas y atróficas y una zona central ulcerada.



**Figura 3.** A mayor detalle, se evidencia una geoda oval que correspondió a ectima gangrenoso suprayacente a la zona previa de herpes zóster lumbar.

### Caso 3

Paciente femenina, escolar, de nueve años de edad, que fue tratada por leucemia linfoblástica L2, hasta la remisión clínica y de laboratorio completas, desde un año antes. Tuvo herpes zóster en la rama V2 del trigémino izquierdo, con lesiones en la glabella y área peripalpebral a la edad de siete años, cuando se encontraba en plena quimioterapia. Cursó posteriormente sin molestias y con cicatrización óptima. Ha mantenido hasta la fecha control periódico con un hematólogo pediatra.

Sus familiares la trajeron debido a enrojecimiento y descamación pruriginosos, con la misma distribución, de dos meses de evolución. Debido a las lesiones recibió dos semanas de tratamiento con aciclovir oral y ribavirina tópica, indicados por un facultativo, pero prevaleció con la misma dermatosis.

Al ser intencionadamente interrogada aceptó haber tenido fotoexposición moderada en los tres meses precedentes. A la exploración física se encontró dermatosis segmentaria, distribuida al azar en la hemicara izquierda, con afectación de: la glabella, principio de la ceja, párpado inferior, pirámide nasal, extendida hasta el pómulo ipsilateral. Estaba constituida por numerosas plaquitas eritematoescamosas, coalescentes y aisladas y, las más de ellas, mal demarcables; pestañas y cejas normales. Sus exá-

menes sanguíneos básicos fueron esencialmente normales. La biopsia de piel mostró mucinosis folicular. Se inició tratamiento con hidroxicloroquina oral, prednicarato y, después, tacrolimus tópico; días después, fotoprotectores tópicos con mexoryl. En los controles posteriores no se ha encontrado alopecia regional, nuevas o diferentes lesiones a las relatadas, ni modificaciones en sus parámetros hematológicos. (Figuras 4 y 5)



**Figura 4.** Femenino, escolar, con precedentes clínicos de leucemia linfoblástica en remisión y herpes zóster en rama V2 del trigémino izquierdo. Meses después, con dermatosis dispuesta en la misma zona.



**Figura 5.** A detalle, se aprecian numerosas plaquitas eritematoescamosas, coalescentes, exulceradas, que correspondieron a mucinosis folicular por fotoexposición.

#### Caso 4

Paciente masculino de 34 años de edad, soltero, fumador, con evaluación médica reciente y exámenes de laboratorio que incluyeron prueba de VIH y glucemia, sin alteraciones. En su historia clínica indicó haber padecido dermatosis en el tronco, con ampollas en racimos, ardorosas, y que se trataron con valaciclovir durante una semana, un año antes. Negó síntomas o signos residuales. Acudió a consulta debido a una dermatosis persistente y de diseminación progresiva, que le afectaba desde la cara anterior hasta la cara lateral, con distribución en el dermatomo T8-9 derecho de Voigt. Ha notado cambios de coloración y endurecimiento de la piel. La exploración física evidenció dermatosis en ese dermatomo, con extensa zona de placas hipercrómicas color marrón, que alternan en su zona central con placas color marfileño, brillantes, endurecidas y alopecías. La biopsia cutánea mostró engrosamiento de haces de colágeno y tejido elástico reducido. Con el diagnóstico de morfea circunscrita se inició tratamiento con fototerapia UVA-1, carbamidourea y calcipotriol tópicos. (Figuras 6 y 7)

#### DISCUSIÓN

Es posible que en alguna ocasión el paciente afirme: “doctor, pues fijese que nuevamente me apareció el herpes zóster que usted ya me diagnosticó y había tratado hace varios años; lo curioso es que ahora no tiene ampollitas,



**Figura 6.** Masculino con extensas placas endurecidas y atróficas, distribuidas en los dermatomos T8-9 derechos, con hiperchromía marrón y brillantez notoria.



**Figura 7.** Obsérvese a mayor detalle, la alternancia de hiperchromía y zonas esclerosas de bordes imprecisos, y que correspondió a morfea segmentaria, como respuesta isotópica un año después.

muestra otro aspecto y, a diferencia del herpes inicial, no me causa dolor pero sí mucha comezón”. No prejuzgue usted que el paciente trata de insinuar que usted “no lo curó bien”, ni que sea parte de ese esporádico porcentaje (5%) en quienes vuelve otro evento de herpes zóster.<sup>8</sup> Mejor considere, colega lector, que el diagnóstico pueda corresponder a la enigmática respuesta isotópica de Wolf. Estamos acostumbrados a las complicaciones derivadas del herpes zóster, las más comunes y de interés para el clínico son: las cicatrices antiestéticas, la neuralgia posherpética, la distrofia simpático-refleja, la paresia motora metaméridica, por citar algunas.<sup>7,8</sup>

Los casos aquí relatado han tenido como precedente haber cursado con un cuadro clínico de herpes zóster en diversas topografías. Algunas, como la morfea o la dermatitis granulomatosa, se han reportado previamente; otras, como la mucinosis folicular probablemente aún no.<sup>9</sup> En ocasiones, la respuesta isotópica de Wolf aparece en pacientes inmunosuprimidos con neoplasias o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o en pacientes inmunosuprimidos por neoplasia, pero otros pacientes no muestran enfermedad subyacente alguna.<sup>10</sup> Esto hace considerar que la respuesta isotópica de Wolf, probablemente, es más común de lo que se ha reportado y tendríamos algunas explicaciones: *a)* se ha subdiagnosticado, *b)* los hallazgos cutáneos no son tan expresivos en su morfología (o no fueron evaluados por

el dermatólogo), *c*) no se han corroborado por biopsia. El sólo contar con un evento herpético en los antecedentes médicos de un paciente (cuyo estigma muchas veces será solamente el dolor neuropático) puede hacer que supongamos una respuesta isotópica de Wolf. Más aún, en el patrón de disposición de variadas dermatosis hay unas que se agrupan con un patrón de tipo “zosteriforme” (como se agrupan o relacionan las lesiones), ejemplos: liquen estriado, poroqueratosis, esporotricosis, telangiectasia nevoide unilateral, entre otras.<sup>6,8,11</sup>

En el origen de la aparición de la segunda enfermedad se han considerado múltiples causas y las más diversas explicaciones fisiopatológicas: virales, inmunológicas, neurológicas y vasculares. Se han propuesto hipótesis sobre el fenómeno de la respuesta isotópica de Wolf que incluyen las siguientes apreciaciones:<sup>3,4,9,10</sup> *a*) la primera enfermedad causa cambios en la piel que llevan a la aparición de la segunda enfermedad en el mismo sitio; *b*) la primera y la segunda enfermedad afectaron el mismo sitio debido a un tercer factor no identificado; *c*) la menor resistencia local (*locus minoris resistentiae*) es la causa actual de la aparición de ambas enfermedades en el mismo sitio, y cada evento es causado por diferentes estímulos; *d*) son eventos coincidentes.

Las dermatosis descritas son catalogables como respuesta isotópica de Wolf y se enuncian en el Cuadro 1.

El mecanismo fisiopatogénico que participa en el origen de este fenómeno de respuesta isotópica de Wolf se explica mediante la siguiente tetrada de hipótesis:<sup>3,5,10</sup>

1. Viral: las partículas quedan remanentes en el tejido lesionado y son directamente responsables de la segunda lesión. Esto se ha demostrado al aislar ADN viral en esa segunda enfermedad. Otros investigadores lo han negado al realizar seguimiento con muestreo de esa reacción isotópica desde 4 hasta 200 semanas después de una presunta placa herpética. Es probable que la presencia o ausencia del genoma viral sea detectable sólo en lesiones tempranas.<sup>43</sup>
2. Inmunológico: se propone un terreno de susceptibilidad regional a largo plazo, que estaría determinado por las dificultades del sistema inmunológico para contrarrestar la afección viral.<sup>44,45</sup>
3. Vascular: dependiendo del evento patogénico que le dio origen, y como consecuencia de la severidad

**Cuadro 1.** Dermatosis catalogables como respuesta isotópica de Wolf

---

Comedones <sup>12</sup>
Xantomas <sup>13</sup>
Granuloma anular <sup>14-16</sup>
Granuloma sarcoidal <sup>17</sup>
Granuloma tuberculoide <sup>18</sup>
Vasculitis granulomatosa <sup>19,20</sup>
Dermatitis granulomatosa no clasificable <sup>21</sup>
Tiñas <sup>22</sup>
Erupción acneiforme <sup>23</sup>
Furunculosis <sup>3</sup>
Dermatitis por contacto <sup>3,4</sup>
Pseudolinfoma <sup>24-26</sup>
Psoriasis <sup>27</sup>
Liquen plano <sup>28</sup>
Liquen simple crónico <sup>29</sup>
Morfea <sup>3</sup>
Enfermedad liquenoide de injerto vs huésped <sup>30</sup>
Dermatitis eosinofílica <sup>31</sup>
Colagenosis perforante reactiva <sup>32</sup>
Linfoma <sup>33,34</sup>
Leucemia <sup>35-37</sup>
Sarcoma de Kaposi <sup>38</sup>
Angiosarcoma <sup>39</sup>
Carcinoma basocelular <sup>40</sup>
Carcinoma epidermoide <sup>40</sup>
Metástasis de cánceres internos <sup>41</sup>
Verrugas genitales <sup>42</sup>

---

inflamatoria sucedida allí, la lesión microvascular actuará como cofactor y mostrará una reacción de “recuerdo” ante un siguiente estímulo para una respuesta isotópica.<sup>3,7</sup>

4. Neural: la más estudiada y la de mayor peso actual, la que ha aportado mejores conocimientos para entender este interesante mecanismo fisiopatogénico. Parte del hecho de que las infecciones herpéticas tienen proclividad a afectar los nervios cutáneos, su lesión o destrucción, influyen localmente al sobreestimar al sistema inmunológico, liberando de forma permanente mediadores bioquímicos en ese sitio.<sup>46</sup>

Las nuevas evidencias: la lesión o destrucción de las fibras nerviosas tipo Aδ y C ubicadas en la dermis media e inferior tienen influencia interactiva probada con el sistema inmunológico. En efecto, luego de interacciones celulares complejas, como los factores reguladores genéticos, nutricionales, de los ritmos circadianos (por citar algunos) modulan la inmunocompetencia.<sup>47</sup> Estas interacciones se comprenden por canales de comunicaciones aferentes y eferentes entre los sistemas inmunológico y del sistema nervioso central, que pueden comprenderse de forma sucinta

en:<sup>48</sup> a) órganos linfoides primarios y secundarios con fibras de innervación simpático noradrenérgicas compartimentalizadas como áreas conjuntas, inmunológicamente activas. Todas estas peculiares áreas del sistema linforreticular son sensoras de la respuesta potencial a estímulos neurológicos activadores de sus fibras adreno o peptidérgicas en el sistema nervioso central. Las células inmunitarias expresan en sus membranas receptores para diferentes hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores producidos por el cerebro o por los nervios periféricos, en respuesta a diferentes estímulos. Algunos de ellos, como los receptores para corticoesteroides, insulina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo (VIP), agentes  $\beta$ -adrenérgicos, acetilcolina, endorfinas y citocinas de actividad neuroendocrina, se han demostrado en la superficie de las células mononucleares inmunológicamente activas.

En determinadas condiciones experimentales la piel normal produce diferentes neuropéptidos (SP, VIP, péptido relacionado con el gen calcitonina, neuropéptido Y) que estimulan o bloquean el sistema inmunitario. Ejemplo de estas conexiones entre los sistemas inmunitario y neurológico es el caso de los amputados, en los que luego de la destrucción de muchísimas terminaciones neurales muestran en el muñón terminal diversas alteraciones bacterianas, fúngicas, eccematosas, tumores benignos y malignos.<sup>49</sup>

Otros dos ejemplos demostrativos dermatológicos que pueden citarse son: extensas zonas de alopecia en áreas denervadas luego de biopsia ganglionar y las áreas de curación de eccema atópico en pacientes con paraplejía postraumática.<sup>50-53</sup>

El futuro terapéutico de estas afecciones puede individualizarse en cada caso, a través de los usos profilácticos de neuropéptidos y moléculas relacionadas ( $\alpha$ -MSH) capaces de influir en los sistemas neuroinmuno-peptidérgicos para liberar sustancias antiinflamatorias en la piel. Se han intentado corticoesteroides por diferentes rutas (oral, intralesional, tópica) con resultados variables.<sup>54</sup> Al especular con la inconsistente posibilidad de que exista genoma viral, algunos investigadores han sugerido intentar antivirales sistémicos. Si esto se extrapola a los casos de neuralgia posherpética, puede pensarse que su uso y la respuesta del paciente serán infructuosos, por lo que han dejado de enseñar la reacción inflamatoria poszosteriana.<sup>3,6,8</sup> Para el clínico acucioso que llegue a sospechar este fenómeno de respuesta isotópica de Wolf, es muy aconsejable que considere la utilidad de la biopsia oportuna de piel pen-

sando, entre otras cosas, que algunos casos puedan ser neoplásicos.

## CONCLUSIÓN

La respuesta isotópica de Wolf se subdiagnostica en la práctica clínica. En ocasiones aparece en pacientes inmunosuprimidos, con neoplasias o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pero otros pacientes no muestran enfermedad subyacente alguna. El intervalo entre la infección viral y la segunda enfermedad es extremadamente variable, entre días y años. Es posible que nuevas evidencias fisiopatológicas que cada día se dilucidan con mayor detalle, entre el sistema neuropeptidérgico y el inmunológico, como punto de partida y vículo-virales como cofactores, desentrañen las múltiples incógnitas de estos cambios reflejados en un sitio de mayor vulnerabilidad de la piel (*locus minoris resistentiae*) y con ello se precise la acción terapéutica preventiva o curativa más específica posible.

## REFERENCIAS

1. Diccionario Panhispánico de Dudas. Real Academia Española/Asociación de Academias de la lengua española. 1ª ed. Bogotá: Aguilar, Altea, Taurus, Alfaguara, 2005;p:377.
2. Wyburn-Mason R. Malignant change arising in tissues affected by herpes. *BMJ* 1955;2:1106-1109.
3. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, et al. Isotopic response. *Int J Dermatol* 1995;34:341-348.
4. Ruocco V, Wolf R, Filioli FG. La reponse homotopique en Dermatologie. *Annals Derm Venereol* 1997;124(4):333.
5. Shurman D, Reich HL, James WD. Lichen planus confined to a radiation field: The "isoradiotopic" response. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):482-483.
6. Sharma RC, Sharma NL, Mahajan V, et al. Wolf's isotopic response: Herpes simplex appearing on scrofuloderma scar. *Int J Dermatol* 2003;42:664-666.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology*. 2nd ed. London: Mosby-Elsevier, 2008;pp:917,1199-1194,1204-1208.
8. Straus SE, Oxman MN, Schmader KE. Varicela y herpes zoster. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S y col., editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2008;pp:862-8,1885-1898.
9. Ruocco V, Ruocco E, Ghersetich I, et al. Isotopic response after herpes virus infection: an update. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:90-94.
10. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, et al. Cutaneous reaction at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol* 1998;138:161-168.
11. White GM, Cox NH. *Diseases of the skin, a color atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2006;pp:525-539.
12. Del Rio E, Allegue F, Vazquez Veiga AH. Comedones appearing after herpes zoster infection: a report of 7 cases. *Arch Dermatol* 1997;133:1316-1317.

13. Weidman F, Boston LN. Generalized xanthoma tuberosum with xanthomatous changes in fresh scars of intercurrent zoster. *Arch Intern Med* 1937;59:793-822.
14. Guill MA, Goette DK. Granuloma annulare at site of healing herpes zoster. *Arch Dermatol* 1978;114:1383.
15. Packer RH, Fields JP, King LE. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *Cutis* 1984;34:177-179.
16. Friedman SJ, Fox BJ, Albert HL. Granuloma annulare arising in herpes zoster scars: report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:764-770.
17. Bisaccia E, Scarborough DA, Carr RD. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scars. *Arch Dermatol* 1983;119:788-789.
18. Olalquiaga J, Minano R, Barrio J, et al. Granuloma tuberculoide post-herpético en un paciente con leucemia linfocítica crónica. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1995;23:113-115.
19. Langenberg A, Yen B, LeBoit PE. Granulomatous vasculitis occurring after cutaneous herpes zoster despite absence of viral genome. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:429-433.
20. Baalbaki SA, Malak JA, Al-Khars MAA, et al. Granulomatous vasculitis in herpes zoster scars. *Int J Dermatol* 1994;33:268-269.
21. Serfling U, Penneys NS, Zhu WY, et al. Varicella-zoster virus DNA in granulomatous skin lesions following herpes zoster: a study by the polymerase chain reaction. *J Cutan Pathol* 1993;20:28-33.
22. Wolf R, Wolf D. Tinea in a site of healed herpes zoster (isoloci response) [letter]. *Int J Dermatol* 1985;24:539.
23. Stubbings JM, Goodfield MJD. An unusual distribution of an acneiform rash due to herpes zoster infection. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:92-93.
24. Sánchez JL, Méndez RP. Cutaneous pseudolymphoma at the site of resolving herpes zoster. *Arch Dermatol* 1981;117:377.
25. Wolff HH, Wendt V, Winzer M. Cutaneous pseudolymphoma at the site of prior herpes zoster eruption. *Arch Dermatol Res* 1987;279(Suppl.):S52-S54.
26. Roo E, Villegas C, Lopez-Bran E, et al. Postzoster cutaneous pseudolymphoma. *Arch Dermatol* 1994;130:661-663.
27. Russel B. Psoriasis zosteriformis. *Br J Dermatol* 1950;62:314-316.
28. Strick S, Hyman AB. Lichen planus in the site of a previous zoster eruption. *Arch Dermatol* 1961;84:509-510.
29. Gerritsen MJP, Gruintjes FWG, Andreissen MA, et al. Lichen simplex chronicus as a complication of herpes zoster. *Br J Dermatol* 1998;138:904-927.
30. Baselga E, Drolet BA, Segura AD, et al. Dermatoma lichenoid chronic graft-vs-host disease following varicella-zoster infection despite absence of viral genome. *J Cutan Pathol* 1996;23:576-581.
31. Mitsuhashi Y, Kondo S. Post-zoster eosinophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1997;136:465-466.
32. Bang SW, Kim YK, Whang KU. Acquired reactive perforating collagenosis: unilateral umbilicated papules along the lesions of herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:778-779.
33. Aloï FG, Appino A, Puiatti P. Lymphoplasmocytoid lymphoma arising in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:130-131.
34. Marzano AV, Berti E, Alessi E. Primary cutaneous B-cell lymphoma with a dermatomal distribution. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:884-886.
35. Cerroni L, Zenahlik P, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B cell chronic lymphocytic leukemia arising at the sites of herpes zoster and herpes simplex scars. *Cancer* 1995;76:26-31.
36. Bahadoran P, Lacour JP, Del Giudice P, et al. Localisation cutanée d'une leucémie lymphoïde chronique dans le territoire d'un zona. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:471-473.
37. Cerroni L, Kerl H. Cutaneous localization of B-cell chronic lymphocytic leukemia at the site of varicella/herpesvirus eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1022.
38. Niedt GW, Prioleau PG. Kaposi's sarcoma in a dermatome previously involved by herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:448-451.
39. Hudson CP, Hanno R, Callen JP. Cutaneous angiosarcoma in a site of healed herpes zoster. *Int J Dermatol* 1984;23:404-407.
40. Wyburn-Mason R. Malignant change arising in tissues affected by herpes. *BMJ* 1955;2:1106-1109.
41. Cecchi R, Brunetti L, Bartoli L, et al. Zosteriform skin metastases from breast carcinoma in association with herpes zoster. *Int J Dermatol* 1998;37:476-477.
42. Rocco E. Genital warts at the site of healed herpes progeneralis: the isotopic response. *Int J Dermatol* 2000;39:705-706.
43. Claudy AL, Chignol MC, Chardonnet Y. Detection of herpes simplex virus DNA in a cutaneous squamous cell carcinoma by *in situ* hybridization. *Arch Dermatol Res* 1989;281:333-335.
44. Kligman AM. An experimental review of poison ivy (*Rhus*) dermatitis. *Arch Dermatol* 1958;77:149-155.
45. Rocco V, Astarita C, Guerrero V, et al. Kaposi's sarcoma on a lymphedematous immunocompromised limb. *Int J Dermatol* 1984;23:56-60.
46. Ebert MH. Histologic changes in sensory nerves of the skin in herpes zoster. *Arch Dermatol Syphilol* 1949;60:641-648.
47. Lotti T, Hautmann G, Panconesi E. Neuropeptides in skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:482-496.
48. Ackerman KD, Felten SY, Bellinger DL, et al. Noradrenergic sympathetic innervation of spleen and lymph nodes in relation to cellular compartments. In: Cinader B, Miller RG, editors. *Progress in immunology*, VI. Toronto: Academic Press, 1986;p:588-600.
49. Payan FG, Levine JD, Goetzl EJ. Modulation of immunity and hypersensitivity by sensory neuropeptides. *J Immunol* 1984;132:1601-1604.
50. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Skin problems in amputees. In: *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.
51. Atkin DH, Levine N, Walter FG. Single patch of hair at a denervated site in a patient with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:796-797.
52. Amon U, Wolff HH. Healing of chronic atopic dermatitis lesions in skin areas of paraplegia after trauma. *J Dermatol* 1994;21:982-983.
53. Whimster IW. Nerve supply as a stimulator of the growth of tissues including skin. I. Human evidence. *Clin Exp Dermatol* 1978;3:221-240.
54. Lebowitz MG, Heymann WR, Berth-Jones J, et al. *Treatment of skin disease, comprehensive therapeutic strategies*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009;p:306-308.

## Carta al editor sobre el pie diabético

Dr. Manuel Ramiro Hernández  
Editor. Medicina Interna de México

Estimado Dr. Ramiro:

Recientemente se cuestionó<sup>1</sup> el que en unas Guías clínicas para el manejo del pie diabético<sup>2</sup>, se hubiera omitido la consideración del tratamiento alternativo con células hematopoyéticas para la insuficiencia arterial periférica. En el mismo sentido, también podría mencionarse la ausencia de comentarios sobre el uso en éstos casos del inmunomodulador, glicofosfopeptical (AM3) (inmunoferon®), ya que se han reportado con él resultados favorables en los parámetros inmunológicos y en el proceso de cicatrización<sup>3</sup>.

1. Ruiz-Delgado GJ. Carta al editor Pie diabético. Med Int Méx 2010;26(1):78
2. Castro G; Liceaga G; Arriola A; Calleja JM; Espejel A; Flores J y cols. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. Med Int Méx 2009;25(6):481-526
3. Ruiz MH; Serrano LJA; Revilla CH; Meza VMA; González HJA; Parra PR y cols. Utilidad del tratamiento coadyuvante con glicofosfopeptical (GPP) como inmunomodulador en lesiones de los pies de pacientes diabéticos. Rev Mex Angiol 2008;36(1):7-13

*Guillermo Murillo Godínez*  
tlmx2167747@prodigy.net.mx

### **Comentario a la carta al editor.** *Guadalupe Castro Martínez*

La frecuencia de amputaciones en pacientes con diabetes mellitus se ha modificado poco a pesar de los cambios y avances terapéuticos tanto farmacológicos como quirúrgicos. Las diversas alteraciones que condicionan el pie diabético llegan a provocar cambios tan importantes en extensión y profundidad que hacen imperativa la eliminación del segmento afectado<sup>1</sup>. La neuropatía, la macroangiopatía

y las infecciones son las complicaciones que en forma aislada o en su conjunto producen lesiones que por diversos factores progresan, y llegan a tales condiciones que sólo la cirugía resectiva resolverá.<sup>2,3</sup>

La hiperglucemia y la respuesta inmunológica alterada son también factores de mayor predisposición para el desarrollo de infecciones en el pie diabético.

Se han demostrado alteraciones en la adherencia de los granulocitos, en la quimiotaxia, en la fagocitosis y en la actividad microbicida. Estos defectos intracelulares, aunados a la hiperglucemia, la acidemia o ambas, contribuyen a que la función inmunitaria este alterada.<sup>4,5</sup>

En los últimos años, han surgido diversas modalidades de manejo, adyuvantes al protocolo convencional, como son la terapia de oxígeno hiperbárico debridación enzimática (aplicación de colagenasa, hialuronidasa, terapia a base de larvas). administración de factor de crecimiento plaquetario recombinante, factor estimulante recombinante de colonias de granulocitos,<sup>5</sup> así como el tratamiento con glicofosfopeptical (GGP) como inmunomodulador en lesiones de los pies de pacientes diabéticos. El GGP es un fármaco extraído de la pared de la *Candida utilis*, con efectos positivos sobre la respuesta inmunitaria, proporcionando una mayor resistencia a la infección, generándose una importante mejoría en la evolución clínica de pacientes con deterioro del sistema inmunitario que presentan una mayor predisposición al desarrollo de infecciones, favoreciendo una pronta recuperación del paciente.

En México se realizó un estudio en 35 pacientes diabéticos con lesiones de los pies, grados I a V en la clasificación de Wagner: 40% en el estadio III, 28.6% en el estadio IV, 25.7% en el estadio V a quienes se les administró el GGP 1 g cada 8 hrs durante seis semanas, encontrando mejoría en la respuesta inmunitaria: aumento en la actividad fagocítica, y en la capacidad citocida dependiente de radicales de oxígeno, con una disminución en la incidencia de infecciones, aceleración del proceso de cicatrización.<sup>6</sup>

Todos estos esfuerzos son alentadores, han tenido como objetivo incrementar las opciones terapéuticas en

este difícil padecimiento, pero que requieren tener más experiencia así como realización de estudios clínicos controlados para corroborar estadísticamente la eficacia de estas opciones y que en un futuro pudieran aplicarse como manejo coadyuvante en el tratamiento de las lesiones de los pies de estos pacientes.

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Espejel Blancas JA .Pie diabético. En: Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus. Castro-Martínez MG, Aguilar Salinas C, Liceaga Craviotto MG, Hernández Jiménez SC. Editorial Alfil, 1ª. Ed. 2010: 187-206.
2. Boyko E, Ahroni J, Stensel V, Forsberg R, Davignon D, Smith DA. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 199;22(7): 1036, 1042.
3. Boulton AJ, The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 (Suppl 1):S2-5.
4. Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M et al. Polymorphonuclear leukocyte in non-insulin dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med*. 1995;123:919-24.
5. Islas Andrade S, Fabían MG, Revilla Monsalve C, Cordova Pluma VH. Diabetes e infección. En *Diabetes Mellitus Islas AS, Revilla MC*. McGrawHill 3ª. Edición. 2005:273-284.
6. Castro G; Liceaga G; Arriola A; Calleja JM; Espejel A; Flores J y cols. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Méx* 2009;25(6):481-526
7. Ruiz MH; Serrano LJA; Revilla CH; Meza VMA; González HJA; Parra PR y cols. Utilidad del tratamiento coadyuvante con glicofosfopeptical (GPP) como inmunomodulador en lesiones de los pies de pacientes diabéticos. *Rev Mex Angiol* 2008;36(1):7-13

## Francisco González Crussí. La fábrica del cuerpo.

Cuadernos Quirón.

CONACULTA.

Turner/Ortega y Ortiz. México 2006.

Dr. Manuel Ramiro H.

Se trata de un ensayo más del magnífico patólogo, filósofo, médico González Crussí. Sobre La Fábrica de Vesalio, monta un magnífico libro en el que vierte muchas ideas muy interesantes. La erudición que es evidente en el libro y que pareciera no es el motivo principal del libro sino el vehículo para poder explicar o cuando menos disertar sobre conceptos simples y complejos que el hombre ha tenido sobre el cuerpo humano.

El centro de la obra es la *Humani corporis fabrica* de Vesalio, es el centro porque igual que muchos González Crussí la considera como el inicio formal del conocimiento del cuerpo humano y como probablemente el primer libro científico. No es sólo el centro objetivo sino que está tratada a la mitad de la obra. La que se inicia con una magnífica alocución de como fue cambiando el concepto del cuerpo para el hombre, desde reconocerlo sólo como parte del entorno sin una particularidad no ya individual sino ni siquiera grupal, poco a poco el hombre va haciéndose conciente de su organismo hasta reconocerlo como una propiedad pero que inicialmente obedece a ciertas reglas como las del zodiaco y otras condiciones astrales. González Crussí consigue llevarnos de una manera realmente subyugadora en la larga lucha del hombre por el conocimiento de su cuerpo, pareciera increíble que hay cerca de 2000 años entre que Herófilo describe algunas estructuras del sistema nervioso central entre ellas la “presa” que lleva su nombre y que es la confluencia de los senos venosos craneales y la obra de Vesalio con la que surge formalmente el conocimiento anatómico. Nos hace saber que todo constituyó un largo muy largo esfuerzo, para enfrentar mil dificultades que incluían por supuesto muchas restricciones mágicas, religiosas y sociales, que tuvieron que ser vencidas por la lucha continua de la curiosidad por el conocimiento. Hace notar que los conocimientos se van engranando y que el genio de Vesalio, aun siendo

extraordinario está basado en las aportaciones de muchos durante muchos años. La obra de Vesalio es parte central del Renacimiento, es además de una obra científica una obra de arte, que para ser publicada en sus diferentes ediciones requirió de un muy amplio trabajo artístico, para conseguir los grabados en madera que contienen las ilustraciones. Para que se quejen ahora los científicos con las dificultades en la publicación y la difusión de su trabajo. Como parte de su profundo conocimiento González Crussí nos relata como el libro de Vesalio fue motivo de copia, de inspiración y como existen algunos clásicos de la anatomía que son verdaderos plagios de la Fábrica.

El periodo Barroco es tratado de manera muy curiosa en la obra de González Crussí, nos cuenta como durante esta época existen verdaderas curiosidades sobre la anatomía la forma de exponerla, escribirla, mostrarla e incluso forman verdaderos museos de manierismo, con muy pocas aportaciones verdaderas al conocimiento anatómico.

En un siguiente capítulo resalta las contribuciones de Descartes y de la Mettrie fundamentalmente filosóficas pero no menos científicas, para identificar al cuerpo humano como una fábrica, pero dotada de individualidad y de control, son interesantísimas las disertaciones de la Mettrie para decir que la curiosidad del cuerpo humano consiste en ser una animal pero ser capaz de distinguir el azul del amarillo, el bien del mal, con inteligencia y sentido moral y ser capaz de brindarse placer.

En el capítulo final nos habla de la modernidad y de los profundos conocimientos que nos han llevado a acciones tan complicadas como los trasplantes, pero nos hace ver que los médicos no debemos olvidar que atrás del cuerpo humano está la historia de cada individuo, su imaginación, sus valores, sus angustias y sus gozos y que por lo tanto no podemos olvidar que el cuerpo es la sede de la identidad del ser humano y que el ser humano no puede reducirse al cuerpo, si tratamos de ayudar a un individuo ante problemas de su salud no podemos olvidarlo.