

Role Model

Recientemente, revisando un libro que publicará la Academia Nacional de Educación Médica, editado por Alberto Lifshitz,¹ me acerqué al concepto de currículum oculto que tan especial e importante es dentro del diseño curricular de la carrera de médico y quizá lo sea más en algunas de las especialidades. Dentro de este currículum oculto particularmente me impactó el concepto del Role Model, el ejemplo y el modelo como recurso educativo.² De siempre se ha sabido que el ejemplo es un recurso educativo, el parecerse al maestro es una posibilidad y un sueño de muchos de los estudiantes, no pocas vocaciones al decidirse por una especialidad se han resuelto en base al modelo cercano, que ejerce durante los periodos de entrenamiento. El concepto de Rol Model no se usa solamente para la enseñanza de la medicina,^{3,4} sino que también se emplea para otras disciplinas, incluso fuera de la enseñanza formal.

Pensando sobre los modelos que impactaron durante mi carrera me percaté que fueron especialmente tres los que ejercieron como Role Model en mi desarrollo profesional.

El primero seguramente fue mi abuelo, un médico general que ejercía en la ciudad de Puebla, su figura probablemente haya sido la que decidió mi elección para ser médico, no tuve mucho contacto profesional con él, porque falleció cuando yo realizaba mi internado de pregrado. Pero su figura como un médico exitoso profesionalmente, que llamaba clientes a sus pacientes, que estaba muy cercano a ellos, que atendía enfermos en un consultorio sobrio, en el que los recibía con mucho cariño y al que asistían ellos con una gran confianza y esperanza, seguramente ejerció de imán para mis decisiones.

La segunda figura importante en mi carrera profesional fue un cirujano el Dr. Carlos Albarrán Treviño, destacado médico militar, jefe de servicio de Cirugía general en el

Centro Hospitalario “20 de Noviembre” del ISSSTE, donde yo realicé mi entrenamiento como interno de pregrado primero y después como residente. Tuve la fortuna de rotar por cirugía general como interno y como residente rotatorio y en ambas ocasiones estar destinado al grupo de trabajo del Dr. Albarrán, resultó una figura para mí, no sólo por sus grandes habilidades y criterio quirúrgicos, sino especialmente por su forma de conducirse alrededor del enfermo, se acercaba a él con una seguridad y un cariño especiales, tenía detalles que a mí me sorprendieron y enseñaron, se dirigía a todos los pacientes llamándolos de usted, siempre respetuosamente, se ponía de pie al recibirlos en el consultorio, independientemente de cualquier condición, se recordaba de detalles que al paciente seguramente le hacían sentirse seguro y bien tratado; con frecuencia acudía por la tarde o por la noche a revisar a los pacientes, cosa muy poco común en el resto de los miembros del grupo médico, si estábamos de guardia, esto resultaba muy agradable porque resultaban momentos de charla médica y no médica muy enriquecedora. Sus grandes y hábiles manos contrastaban con la sencillez con que se conducía por el hospital siempre atendiendo cariñosa y respetuosamente a los enfermos y preocupándose por los miembros de su equipo, procurándoles oportunidades y espacios para aprender. Tuve un pequeño distanciamiento con él cuando le dije que quería ser internista, poco tiempo después se saldó la diferencia y conservé siempre una relación de profundo agradecimiento para él. No se si se lo aprendí pero me mostró una manera respetuosa de acercarse a los pacientes y la importancia de interesarse por cada paciente, buscando esclarecer las dudas que el caso de cada enfermo tiene siempre.

La tercera figura es también un cirujano, el Dr. Salvador Rodríguez Martínez, destacado médico que ejerció prácticamente toda su carrera como miembro del Hospital General de México donde fue Jefe de Servicio y destacado Jefe de Enseñanza, después de haber tenido un

brillantísimo entrenamiento como cirujano en los Estados Unidos. En 1976, puse mi primer consultorio privado, la primera tarde que asistí me visitó Salvador, de manera muy sencilla y llana, era el vecino de al lado en un nuevo edificio de consultorios que se inauguraba. Me preguntó quién era yo y que hacía, le expliqué y me dijo que íbamos a trabajar juntos, yo creo que quedé un poco incrédulo, él era un médico bien establecido con una carrera destacada y una clientela numerosa. Sin embargo, al día siguiente me mandó el primer paciente y a lo largo del tiempo, fue muy generoso y me ayudó a establecerme, pero sobre todo me mostró la manera de conducirme en un medio, para mí, no conocido. Llegamos a tener una relación profesional muy intensa, me convertí en el internista de un destacado cirujano, pero que además de las grandes virtudes quirúrgicas que poseía, tenía una serie de cualidades humanas destacadísimas, respetuoso, generoso, atingente, honrado, sumamente profesional. Me enseñó que la práctica privada es tan importante, como la asistencial, no sólo porque la responsabilidad ante el enfermo siempre es la misma, sino porque los enfermos privados brindan las mismas oportunidades para aprender; al principio me sorprendía, pero al poco tiempo me acostumbré, todos los días (noches) al terminar la consulta revisamos uno o más casos, platicábamos las dudas y buscábamos soluciones, de igual manera que si estuviéramos en el hospital de enseñanza, no eran épocas de internet y había que tener libros y revistas listos para documentarse, por él conocí los trabajos de muchos cirujanos mexicanos, entre ellos los del Dr. Gonzalo Castañeda, muchas de las conductas ante el enfermo que

Salvador desarrollaba y que me mostró y enseñó, estaban basadas en las recomendadas por el Dr. Castañeda. En contra de lo que pensaban y hacían muchos cirujanos de su entorno, Salvador pensaba que la actividad del cirujano tiene que terminar con todas sus habilidades en plenitud, que los que no actúan de esta manera ponen en riesgo a los enfermos que confían en ellos. En plena madurez y de manera súbita y sin ninguna otra razón, decidió culminar su carrera quirúrgica. Por su amplia cultura, sus grandes conocimientos y experiencias, ha tenido la oportunidad de desarrollar varias responsabilidades dentro de la administración pública, mismas que también ha desarrollado de manera muy destacada.

El ejemplo es una responsabilidad que habremos de tener siempre consciente, no sabemos en que momento estamos impactando con la manera de conducirnos a miembros de las generaciones que nos siguen y debemos tratar que siempre sea para bien.

1. Lifshitz A. (ed). Los Retos de la Educación Médica en México. Academia Nacional de Educación Médica. México.2010. En prensa.
2. Lifshitz A. Role model. (El papel del modelo y el ejemplo en la enseñanza de la medicina). En: Lifshitz A. (ed). Los Retos de la Educación Médica en México. Academia Nacional de Educación Médica. México.2010. En prensa..
3. Skeff KM, Mutha S. Role models-Guiding the future of medicine. N Engl J Med 1998;339:2015-17
4. Wright S, Wong A, Newill C. The impact of role models in medical students. J Gen Intern Med 1997;12:53-6

Manuel Ramiro H

Eficacia del besilato de amlodipino en pacientes hipertensos, mexicanos, manejados en condiciones de vida real

Ana Elena Ancona Vadillo,* Alberto de Lago Acosta,** Miguel Gerardo Parada Tapia,** Mario González de la Parra**

RESUMEN

Antecedentes: los calcio-antagonistas son fármacos antihipertensivos con eficacia y seguridad demostrada, con tasas de respuesta en monoterapia entre 55 y 84%.

Objetivo: determinar la eficacia del besilato de amlodipino como monoterapia en un grupo de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y evaluar los factores de riesgo cardiovascular.

Pacientes y método: estudio multicéntrico, longitudinal, abierto, observacional, efectuado en población mexicana en condiciones de vida habitual, en fase IV. Con diagnóstico de hipertensión arterial clase I-II.

Resultados: 1,060 médicos, en 51 ciudades de la República Mexicana, reclutaron 3,086 pacientes. La edad promedio fue 54.2 años (DE \pm 54.2). Media de IMC de 29.8 DE \pm 4.8; el 43.2% del género masculino y 56.8% de género femenino. La presión sistólica basal media 157.3 mmHg con DE \pm 13.9 reducción de presión arterial. A las dos semanas fue de -15.7 y a las cuatro semanas -27.6 DE \pm 15.0. Las presiones diastólicas: basal 96.7 DE \pm 6.9 a las dos semanas reducción basal -9.4 a las 4 semanas -15.8 DE \pm 8.5. Se analizaron otros factores de riesgo cardiovascular de forma independiente y cada uno fue significativo para la presión arterial.

Conclusiones: el análisis individual de las cifras de presión arterial demostró la eficacia del tratamiento de amlodipino en el control de periodos cortos de las cifras de presión arterial, con disminución del riesgo cardiovascular. La mejor respuesta fue en los grupos de mayor edad. Todos los factores de riesgo guardan interrelación con las cifras de presión arterial.

Palabras clave: hipertensión arterial, índice de masa corporal, presión sistólica, presión diastólica.

ABSTRACT

Background: Calcio-antagonists are antihypertensive drugs of proven efficacy and safety, with response rates in monotherapy between 55 and 84%. They belong to a chemico-pharmacological and therapeutically heterogeneous group, and their primary effect is vasodilation.

Objective: Determine the efficacy of amlodipine besylate as monotherapy in a group of patients with diagnosis of arterial hypertension, evaluate cardiovascular risk factors.

Patients and method: A multicentric, longitudinal, open label, observational study, in Mexican population in real-life conditions, in phase IV, with AHT diagnosis. I-II.

Results: 3086 subjects were enrolled with 1060 doctors in 51 cities in Mexico. The average age was 54.2 years SD. 54.2. Mean BMI. 29.8 SD. 4.8; 43.2% male and 56.8% female. Baseline systolic pressure, mean 157.3 SD. 13.9 reduction of AP at two weeks was -15.7 and at 4 weeks -27.6 SD. 15.0. Diastolic pressure: baseline 96.7 SD 6.9 at two weeks baseline reduction -9.4 at 4 weeks -15.8 SD. 8.5. Other cardiovascular risk factors were analyzed independently, each of which was significant for blood pressure.

Conclusions: Individual analysis of AP figures proved the efficacy of amlodipine management in short-term control of blood pressure figures with reduction of cardiovascular risk. Best response in older age groups. Also, the interrelationship of all risk factors with blood pressure figures.

Key words: Arterial hypertension. Body mass index. Systolic pressure, Diastolic pressure.

* Investigador principal.

** Co-investigadores.

Correspondencia: Dr. Miguel Gerardo Parada Tapia. Calle Adolfo López Mateos 68. México 05000, DF.

Correo electrónico: mparadatapia@yahoo.com.mx.

Recibido: 6 de mayo, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Ancona-Vadillo AE, Lago-Acosta A, Parada-Tapia MG, González de la Parra M. Eficacia del besilato de amlodipino en pacientes hipertensos, mexicanos, manejados en condiciones de vida real. Med Int Mex 2010;26(6):535-543.

www.nietoeditores.com.mx

La hipertensión arterial sistémica es un importante problema de salud pública, no sólo por su alta incidencia y prevalencia, sino por su estrecha asociación con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en México es de 30.05% (34.2% en hombres y 26.3 en mujeres); sin embargo 2 de cada 3 hipertensos desconoce su enfermedad, de éstos poco más de la mitad reciben tratamiento antihipertensivo y sólo el 14.6% logran su control adecuado de su presión arterial.^{1,2}

La hipertensión arterial sistémica es el principal factor de riesgo vascular, especialmente para la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral y la insuficiencia renal, por lo que el objetivo del tratamiento antihipertensivo no es en sí mismo el descenso de las cifras de presión arterial sino la reducción de la mortalidad y morbilidad de la esfera vascular.³

El tratamiento debe iniciar con recomendaciones de un cambio en el estilo de vida. En el tratamiento farmacológico se deben considerar tanto las cifras de presión arterial como la presencia de otros factores de riesgo, el daño a órganos blanco y las condiciones clínicas asociadas.³

Se sugiere iniciar el tratamiento farmacológico con monoterapia, individualizándolo y tomando en cuenta las indicaciones y contraindicaciones, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, las enfermedades concomitantes y el costo económico.

Se puede iniciar con cualquier fármaco antihipertensivo considerando los antecedentes o patologías asociadas en cada paciente, sin embargo, la eficacia y seguridad que brinda la terapia con calcio-antagonistas dehidropiridínicos pueden establecerse como fármacos de primera elección.

Amlodipino está indicado como tratamiento inicial de primera elección de la hipertensión arterial sistémica y puede usarse como monoterapia. Inhibe la afluencia del calcio extracelular a través de las membranas celulares de la musculatura lisa vascular y del miocardio manteniendo el nivel plasmático de calcio, inhibiendo el proceso contráctil de la musculatura lisa que se traduce en dilatación arterial sistémica y coronaria. No produce cambios hemodinámicos ni modifica la función ventricular, reduce la resistencia vascular coronaria con un aumento en el flujo, lo que se traduce en un mejor aporte sanguíneo de oxígeno al miocardio. A dosis clínicas no tiene ningún efecto significativo sobre la función del nodo sinusal o en la conducción cardiaca, ni posee efectos inotrópicos

negativos. Debido a que tiene un inicio gradual, no produce taquicardia refleja, que es un efecto secundario común con otros vasodilatadores. Generalmente es bien tolerado y la reacción secundaria más comúnmente observada es la fatiga.

Con el creciente número de pacientes con hipertensión arterial la detección de nuevos casos y el otorgamiento de un tratamiento eficaz y seguro a un costo accesible para el paciente, lleva al médico tratante, de acuerdo a los comités normativos para el estudio y manejo de la hipertensión arterial (NOM-030SSA-1999, NOM-043-SSA2-2005, JNVII y Europeos), a definir a los calcio-antagonistas dehidropiridínicos como fármacos de primera elección al brindar seguridad, eficacia y costo accesible que se refleja en una adherencia al tratamiento en el binomio médico-paciente.

OBJETIVO

Conocer la eficacia del besilato de amlodipino en un grupo de pacientes manejados en condiciones de vida real.

Objetivos específicos

- Determinar la seguridad y eficacia del besilato de amlodipino en condiciones de vida real.
- Brindar tratamiento inicial con monoterapia con un calcio-antagonista dihidropiridínico.
- Con la administración de besilato de amlodipino lograr mantener la presión arterial por debajo de los límites de 140/90 mmHg de presión arterial.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico nacional, abierto en condiciones de vida habitual, fase IV. En la consulta médica se procedió a la detección y diagnósticos de todos los pacientes mayores de 18 años que refirieran o tuvieran datos o factores de riesgo para desarrollo de hipertensión arterial y riesgo cardiovascular (edad, género, obesidad, historia familiar, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia, diabetes, microalbuminuria) cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg, sin tratamiento antihipertensivo cuatro semanas previas al estudio.

Todos los pacientes que al momento de la toma de la tensión arterial presentaran cifras iguales o mayores a 140/90

mmHg así como en siete tomas subsecuentes se les hizo diagnóstico clínico de hipertensión arterial y de acuerdo a la etapa en la que se encontraran recibían alguna intervención médica (manejo preventivo por un mes para pacientes en etapa 1 y tratamiento farmacológico para pacientes en etapa 2). Los pacientes en etapa 1 al término del mes de manejo preventivo, si persistían con cifras tensionales altas se procedía a establecer tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico para todos los pacientes fue la administración de besilato de amlodipino 5 mg/día (1 tabletas cada 24 horas por las noches). Cada paciente recibió 30 tabletas para un mes de tratamiento. Se procedió a monitorear semanalmente la tensión arterial hasta el día 30 de tratamiento, fecha en la que se valoró la respuesta al tratamiento.

Se analizaron las curvas (perfiles) de presión sistólica/diastólica mediante análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas, en el cual el factor intra-sujetos fue el tiempo de tratamiento de los pacientes (basal, 2 semanas y 4 semanas); a partir de este análisis, se calcularon los intervalos de confianza del 95% para las medidas de presión diastólica/sistólica para determinar si eran menores de 140/90 mmHg.

RESULTADOS

Se reclutaron 3,086 pacientes entre 1060 médicos generales o internistas de 51 ciudades de la República Mexicana (Cuadro 1).

Del total de pacientes reclutados, 2101 pacientes fueron considerados evaluables para la eficacia del medicamento en la reducción de la presión arterial sistólica (presiones basales mayores o iguales a 140 mmHg) y 1892 pacientes fueron considerados evaluables para la eficacia del medicamento en la reducción de la presión diastólica (presiones basales mayores o iguales a 90 mmHg).

Análisis de datos demográficos

En el Cuadro 2 se presenta la estadística de las variables demográficas: edad, peso, talla e IMC; frecuencias y porcentajes por género de pacientes.

ANÁLISIS DE EFICACIA

Perfiles de medias (promedios) de presiones sistólicas

En la Figura 1 se grafica la curva (perfil) de reducción de las medias de presiones sistólicas con respecto al tiempo;

y en el Cuadro 3 se detallan los valores correspondientes. Asimismo, se incluyen las medias de las diferencias de presión sistólica con respecto a su valor basal.

En la Figura 1 se observa que las medias de presiones sistólicas tienden a reducir sus valores con respecto a los basales a través del tiempo. Para la última visita, la media fue de 129.6 mmHg con un IC 95%: 129.1-130.1 mmHg (valores menores que el límite de eficacia de 140 mmHg), indicando que el medicamento de estudio es eficaz en la reducción de la presión sistólica a partir de la cuarta semana.

La media de reducción de presión sistólica con respecto a la basal, asociada a la última visita fue de -27.6 mmHg.

Perfiles de medias de presiones diastólicas

En la Figura 2 se grafica el perfil de reducción de las medias de presiones diastólicas con respecto al tiempo, en el Cuadro 4 se detallan los valores correspondientes. Asimismo, se incluyen los valores de las medias de las diferencias de presión diastólica con respecto a su valor basal.

En la Figura 2 se observa que las medias de presiones diastólicas tienden a reducir sus valores con respecto a los basales a través del tiempo. Para la última visita, la media fue de 81.0 mmHg con un IC 95%: 80.7-81.3 mmHg (valores menores que el límite de eficacia de 90 mmHg).

El objetivo de eficacia se logró desde la segunda semana ya que la media fue 84.4 mmHg con IC 95%: 87.0-87.7 mmHg.

La media de reducción de presión diastólica con respecto a la basal, asociada con la última visita fue de -15.8 mmHg.

Evaluación de factores de riesgo

Edad. Se clasificó en tres grupos de riesgo: menores de 40 años, 40-59 años y 60 años o mayores.

Género: femenino o masculino.

Obesidad: clasificada de acuerdo con el IMC del paciente: menos de 25 kg/m² (esbelto), entre 25 kg/m² a menos de 30 kg/m² (sobrepeso), 30 kg/m² o más (obeso).

Historia familiar: presente (si) y ausente (no).

Sedentarismo: presente (si) y ausente (no).

Tabaquismo: hábito presente (si) y hábito ausente (no).

Dislipidemia: presente (si) y ausente (no).

Diabetes: presente (si) y ausente (no).

Microalbuminuria: presente (si) y ausente (no).

Cuadro 1. Ciudades de reclutamiento

<i>Región Sur</i>	<i>Región Norte</i>	<i>Región pacífico-occidente</i>	<i>Región Bajío</i>	<i>Región centro y Distrito Federal</i>
Chetumal	Durango	Ciudad Obregón	Uruapan	Cuernavaca
Coatzacoalcos	Matamoros	La Paz	Zamora	Iguala
Veracruz	Chihuahua	Guadalajara	Querétaro	Pachuca
Puebla	Ciudad Valles	Mexicali	Irapuato	Distrito Federal
Tapachula	Poza Rica	Mazatlán	Aguascalientes	Acapulco
Mérida	Ciudad Delicias	Tijuana	Morelia	Toluca
Tuxtla Gutierrez	Nuevo Laredo	Culiacán	Celaya	Chilpancingo
Córdoba	Ciudad Victoria		San Luis Potosi	Cuautla
Campeche	Monclova		León	
Cancún	Tampico			
Oaxaca	Torreón			
Ciudad Cárdenas	Saltillo			
	Reynosa			
	Piedras negras			
	Monterrey			

Cuadro 2. Edad, estatura, peso, índice de masa corporal y género (3086 pacientes reclutados)

	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estandar</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Edad (años)	3079	54.2	12.5	19	94
Datos faltantes	7	-	-	-	-
Estatura (m)	3074	1.61	0.10	1.32	1.92
Datos faltantes	12	-	-	-	-
Peso (kg)	3076	77.7	14.6	36	150
Datos faltantes	10	-	-	-	-
IMC (kg/m²)	3073	29.8	4.8	15.6	58.6
Datos faltantes	13	-	-	-	-
Género					
Masculino	1331 (43.2%)	-	-	-	-
Femenino	1748 (56.8%)	-	-	-	-
Datos faltantes	7	-	-	-	-

Los efectos de estos factores de riesgo se evaluaron para la presión sistólica y diastólica, mediante ANOVA de medidas repetidas.

Factores de riesgo y presión sistólica

En el Cuadro 5 se presentan los resultados del ANOVA de medidas repetidas para la presión sistólica, en donde los factores de riesgo constituyen los factores entre-sujetos y el tiempo y las interacciones del tiempo con los factores de riesgo constituyen los factores intra-sujetos.

Los factores de riesgo que resultaron ser significativos fueron edad, obesidad, tabaquismo y microalbuminuria. Asimismo, las interacciones entre edad y tiempo y microalbuminuria y tiempo también resultaron significativas.

El factor tiempo también resultó ser significativo e indicó una tendencia global significativa de reducción de presión sistólica.

A continuación se discuten los efectos de los factores de riesgo significativos sobre la presión sistólica. Las estadísticas descriptivas asociadas a cada factor (cuenta, media, desviación estándar, IC 95%, mínimo y máximo) se presentan en el Anexo 1.

Efecto de la edad sobre la presión sistólica

En la Figura 3 se ilustra el efecto de la edad sobre la presión sistólica.

Este efecto se atribuye a que se observaron medias de presiones sistólicas mayores conforme la edad aumenta,

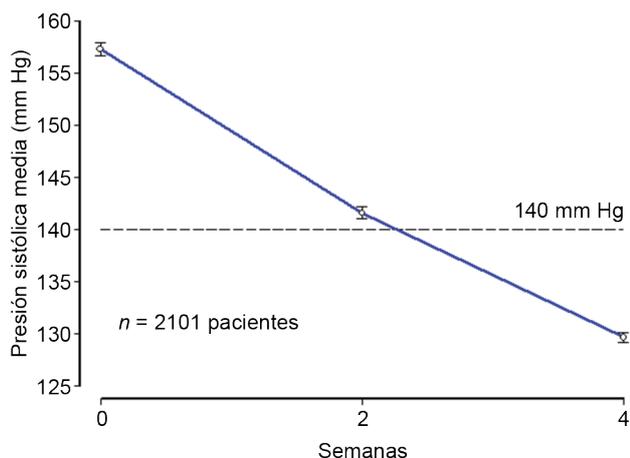


Figura 1. Presión sistólica media con respecto al tiempo.

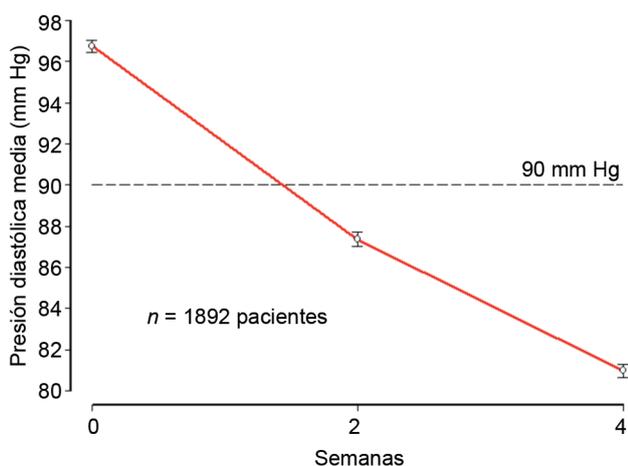


Figura 2. Presión diastólica media con respecto al tiempo.

dichas diferencias se mantienen en general durante el tiempo de observación del estudio, especialmente para los pacientes de 60 años o mayores.

La interacción entre la edad y el tiempo se atribuye a la falta de paralelismo de los perfiles, por ejemplo durante las condiciones basales hasta la segunda semana, las medias de presión sistólica del grupo de pacientes entre 40-59 años son mayores que las de los pacientes menores de 40 años. Sin embargo, para la cuarta semana las medias tienden a igualarse para ambos grupos de edad.

Efecto de la obesidad sobre la presión sistólica

En la Figura 4 se ilustra el efecto de la obesidad sobre la presión sistólica.

Este efecto se atribuye a que de manera consistente, a través del tiempo, las medias de presión sistólica son mayores para los pacientes obesos que para los pacientes con sobrepeso y esbeltos.

Efecto del tabaquismo sobre la presión sistólica

En la Figura 5 se ilustra el efecto del tabaquismo sobre la presión sistólica.

Este efecto se atribuye a que consistentemente a través del tiempo las medias de presión sistólica son mayores para los pacientes que fuman.

Efecto de la microalbuminuria sobre la presión sistólica

El efecto de la microalbuminuria sobre la presión sistólica se ilustra en la Figura 6.

Este efecto se atribuye a que consistentemente, a través del tiempo, las medias de presiones sistólicas son mayores para los pacientes con microalbuminuria.

Cuadro 3. Presiones sistólicas (n = 2101) para todos los pacientes con presiones basales mayores o iguales a 140 mmHg

	Media	Desv. Est	IC 95%	Mínimo	Máximo	
Basal	157.3	13.9	156.7	157.9	140	230
Dos semanas	141.6	13.2	141.0	142.1	100	210
Reducción vs basal	-15.7	12.6	-16.2	-15.2	-99	+35
Cuatro semanas	129.6	11.4	129.1	130.1	90	190
Reducción vs basal	-27.6	15.0	-28.3	-27.0	-100	+50

Cuadro 4. Presiones diastólicas (n = 1892) para todos los pacientes con presiones basales mayores o iguales a 90 mmHg

	<i>Media</i>	<i>Desv. Est</i>	<i>IC 95%</i>		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Basal	96.7	6.9	96.4	97.0	90	160
Dos semanas	87.4	8.1	87.0	87.7	45	160
Reducción vs basal	-9.4	8.0	-9.8	-9.0	-70	+45
Cuatro semanas	81.0	7.0	80.7	81.3	55.0	140.0
Reducción vs basal	-15.8	8.5	-16.2	-15.4	-76	+25

Cuadro 5. ANOVA de medidas repetidas para la presión sistólica

Factor entre sujetos	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Valor de F</i>	<i>Valor de probabilidad</i>
Intercepto	23938731	1	23938731	76254.7	-
Edad	13947	2	6973	22.2	<0.0001
Género	492	1	492	1.6	0.2109
Obesidad (IMC)	6418	2	3209	10.2	<0.0001
Historia familiar	48	1	48	0.2	0.6958
Sedentarismo	33	1	33	0.1	0.7441
Tabaquismo	1509	1	1509	4.8	0.0284
Dislipidemia	968	1	968	3.1	0.0792
Diabetes	81	1	81	0.3	0.6116
Microalbuminuria	2543	1	2543	8.1	0.0045
Error	655802	2089	314	-	-

Factor intra sujetos (dependiente del tiempo). Prueba multivariante

	<i>Lambda de Wilks</i>	<i>Valor de F</i>	<i>Grados de libertad del efecto</i>	<i>Grados de libertad del error</i>	<i>Valor de probabilidad</i>
Tiempo (T)	0.6129	659.4513	4	4176	<0.0001
T x edad	0.9880	6.3442	2	2088	<0.0001
T x género	0.9996	0.4055	4	4176	0.6667
T x obesidad	0.9993	0.3532	2	2088	0.8419
T x historia familiar	0.9998	0.2373	2	2088	0.7888
T x sedentarismo	0.9997	0.3571	2	2088	0.6998
T x tabaquismo	0.9982	1.8616	2	2088	0.1557
T x dislipidemia	0.9991	0.9189	2	2088	0.3991
T x diabetes	0.9994	0.5847	2	2088	0.5574
T x microalbuminuria	0.9967	3.4476	4	4176	0.0320

La interacción entre la microalbuminuria y el tiempo se atribuye a la falta de paralelismo entre los dos perfiles, indicando diferentes velocidades de reducción de presión sistólica, lo cual se hace más notorio para la cuarta semana, en donde parece que la tendencia a reducir la presión sistólica en los pacientes con microalbuminuria se hace más lenta, manifestándose en diferencias más marcadas con respecto a los pacientes sin albuminuria.

Factores de riesgo y presión diastólica

En el Cuadro 6 se presentan los resultados del ANOVA de medidas repetidas para la presión diastólica, en donde los factores de riesgo constituyen los factores entre-sujetos y el tiempo y las interacciones del tiempo con los factores de riesgo constituyen los factores intra-sujetos. El único factor de riesgo que resultó ser significativo fue la obesidad.

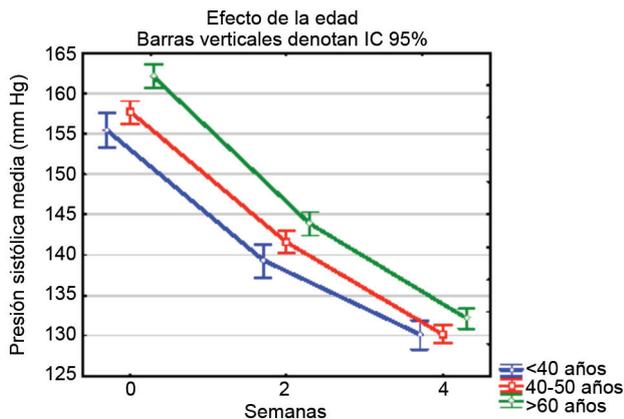


Figura 3. Efecto de la edad sobre la presión sistólica.

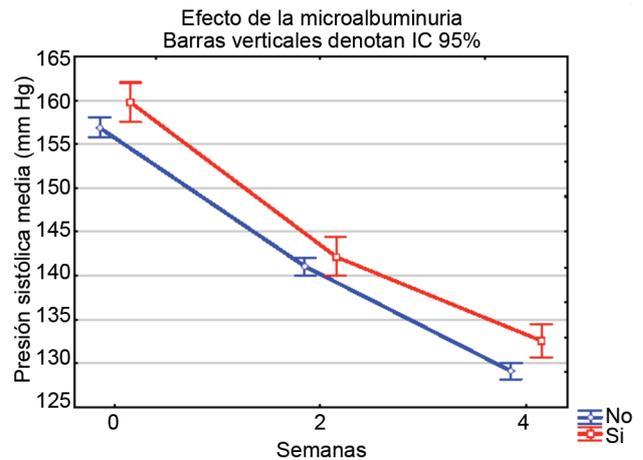


Figura 6. Efecto de la microalbuminuria sobre la presión sistólica.

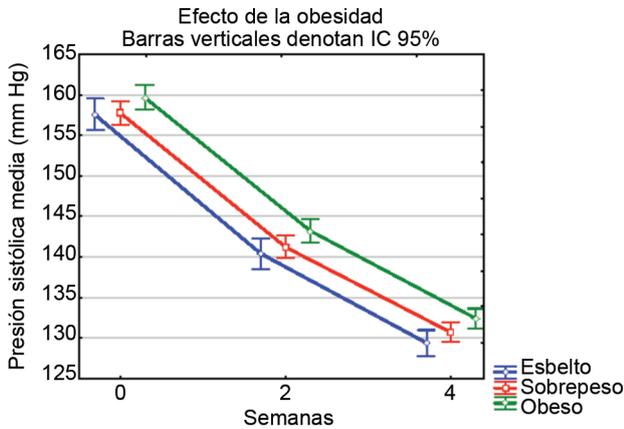


Figura 4. Efecto de la obesidad sobre la presión sistólica

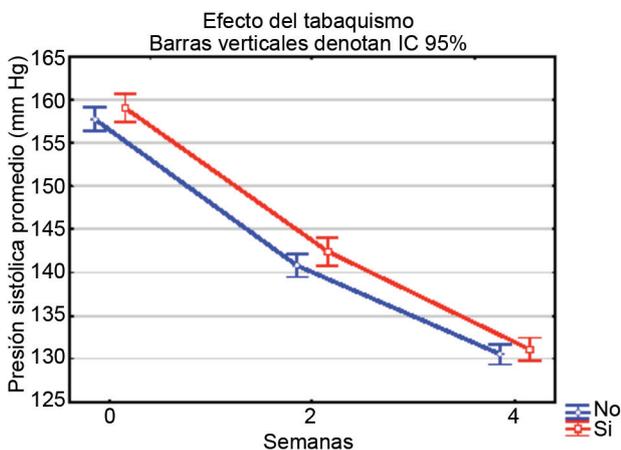


Figura 5. Efecto del tabaquismo sobre la presión sistólica

El factor tiempo también resultó ser significativo indicando una tendencia global significativa de reducción de presión diastólica.

Los valores de probabilidad en negritas corresponden a efectos significativos (valor de probabilidad < 0.05).

Las estadísticas descriptivas asociadas a cada factor de riesgo (cuenta, media, desviación estándar, IC 95%, mínimo y máximo) se presentan en el Anexo 2.

Efecto de la obesidad sobre la presión diastólica

En la Figura 7 se ilustra el efecto de la obesidad sobre la presión diastólica.

Este efecto se atribuye a que de manera consistente, a través del tiempo, las medias de presión diastólica son mayores en los pacientes con mayor grado de obesidad.

CONCLUSIONES

Los calcioantagonistas son los antihipertensivos más recetados, los cuales tienen un margen de seguridad y eficacia amplio. En este estudio comprobamos que los resultados obtenidos, en un periodo de cuatro semanas de seguimiento en pacientes hipertensos fueron contundentes en la disminución de las cifras de presión arterial de acuerdo a los lineamientos establecidos por los colegios cardiológicos ACC/AHA, como por el VII JNC, a la vez de poder analizar cada uno de los factores de riesgo cardiovasculares independientes y el riesgo cardiovascular establecido en el ESC.

Cuadro 6. ANOVA de medidas repetidas para presión diastólica

Factor entre-sujetos					
	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Valor de F	Valor de probabilidad
Intercepto	8166720	1	8166720	83715.7	–
Edad	88	2	44	0.5	0.6383
Género	192	1	192	2.0	0.1611
Obesidad (IMC)	1598	2	799	8.2	0.0003
Historia familiar	71	1	71	0.7	0.3940
Sedentarismo	38	1	38	0.4	0.5300
Tabaquismo	321	1	321	3.3	0.0697
Dislipidemia	0	1	0	0.0	0.9433
Diabetes	223	1	223	2.3	0.1304
Microalbuminuria	1	1	1	0.0	0.9035
Error	183400	1880	98	–	–

Factor intra-sujetos (dependiente del tiempo). Prueba multivariante

	Lambda de Wilks	Valor de F	Grados de libertad del efecto	Grados de libertad del error	Valor de probabilidad
Tiempo (T)	0.5943	641.3	2	1879	<0.0001
T x edad	0.9989	0.5	4	3758	0.7385
T x género	0.9988	1.2	2	1879	0.3117
T x obesidad	0.9979	1.0	4	3758	0.4002
T x historia familiar	0.9997	0.3	2	1879	0.7515
T x sedentarismo	0.9976	2.3	2	1879	0.1045
T x tabaquismo	0.9987	1.2	2	1879	0.2973
T x dislipidemia	0.9999	0.1	2	1879	0.9006
T x diabetes	0.9995	0.5	2	1879	0.6084
T x microalbuminuria	0.9992	0.7	2	1879	0.4895

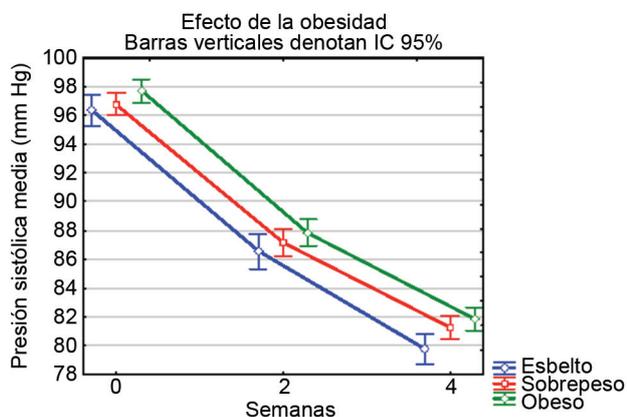


Figura 7. Efecto de la obesidad sobre la presión diastólica.

El medicamento en estudio es eficaz porque redujo las medias de presiones sistólicas por debajo del límite de 140 mmHg, a partir de la cuarta semana de tratamiento. La media de reducción de presión sistólica (cuarta semana) con respecto a la basal fue de -27.6 mmHg.

El medicamento en estudio es eficaz en la reducción de las medias de presiones diastólicas por debajo del límite de 90 mmHg a partir de la segunda semana de tratamiento. La media de reducción de presión diastólica (cuarta semana) con respecto a la basal fue de -15.8 mmHg.

La disminución de la presión arterial sistólica demostró la eficacia de los calcioantagonistas en los grupos de personas mayores de 60 años, y la eficacia de este medicamento en los casos de hipertensión arterial sistólica pura.

Los factores de riesgo que resultaron ser significativos para la presión sistólica fueron: edad, obesidad, tabaquismo y microalbuminuria, mientras que para la presión diastólica solamente la obesidad.

REFERENCIAS

1. Velazquez MO, Rosas PM, et al. Arterial hypertension in Mexico: results of the National Health Survey 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
2. Rosas P M, Lara EA, et al. National-Resurvey of Arterial Hypertension (RENAHA). Mexican consolidation of the vascular cardiovascular risk factors. National follow-up cohort. *Arch Cardiol Mex* 2005;75(1):96-111.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
4. Taylor SH, Chen MF, et al. Efficacy and tolerability of Amlodipine in the general practice treatment of essential hypertension in an Asian multinational population. *Clin Drug Investig* 1998;16(3):177-185.
5. The STONE study (Shanghai Trial of Hypertension in the Elderly): A meeting report. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1996;10(4):467-468.
6. Aram V, Bakris GL, Black HR, et al. Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
8. 2003 World Health Organization (WHO)/ international Society of hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J of Hypertens* 2003;21(11): 1983-1992.
9. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Herat attack trail (ALLHAT). *J of Clin Hypertens* 2002; 4(VI):393-404.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensine-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288(23):2981-2997.
11. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290(2):199-206.
12. Staessen JA, Wang Ji-Guang, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview update until March 2003. *J of Hypertens* 2003;21:1055-1076.
13. McMahon S, Cutler J, Fagard R, et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
14. Carrillo C, Cárdenas T. Hipertensión arterial sistémica. Diagnóstico, tratamiento y prevención. *Bol Prac Med Efect. Instituto Nacional de Salud Pública*, Oct 2006.
15. Arellano F, Jasso-Soto ME. Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica. *Archi Card Méx* 2002.
16. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Hypertension diagnosis and treatment. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006(53).
17. Puente-Ramon M, et al. Hipertensión arterial. *Guías Clínicas* 2004;4(34).
18. *Guías Clínicas de Hipertensión Arterial. I – IX. Hipertensión* 2002; 19 Suppl 3:56-9.

Escala de Siriraj vs escala modificada en el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral

Armando Daniel Rivera Salcedo,* Nayeli Gabriela Jiménez Saab,** Juan Agustín Parra Rojas***

RESUMEN

Antecedentes: el evento vascular cerebral es una de las principales causas de muerte, esta enfermedad se diagnostica por tomografía, sin embargo, no todos los hospitales cuentan con TAC, el objetivo es establecer la sensibilidad y especificidad de la escala de Siriraj y escala modificada y compararlas entre sí.

Material y métodos: se incluyeron pacientes que ingresaron a hospitales de la Secretaría de Salud con diagnóstico de evento vascular cerebral. Durante las primeras 24 horas de ingreso se realizó medición de la escala de Siriraj y la escala modificada y se determinó la sensibilidad y especificidad para ambas escalas. Se midió el área bajo la curva ROC para ambas pruebas.

Resultados: 82 pacientes, 57 con evento vascular cerebral isquémico, 25 con evento vascular cerebral hemorrágico. En los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico la presentación en hombres fue más frecuente ($p=0.04$). La media de tensión arterial diastólica en pacientes con evento vascular cerebral isquémico fue 86 mmHg, mientras que la media de pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico fue 99 mmHg con una diferencia de 13 mmHg ($p=0.0011$). En evento vascular cerebral isquémico la escala de Siriraj tuvo sensibilidad de 54% y especificidad de 80%, la escala modificada sensibilidad 63% y especificidad de 80%. Para evento vascular cerebral hemorrágico la escala de Siriraj tuvo sensibilidad 60% y especificidad 84%, la escala modificada tuvo sensibilidad 52% y especificidad 84%.

Conclusión: se evaluó la escala de Siriraj, así como la escala modificada, esta modificación no aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba, estas escalas no son suficientemente precisas para establecer el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral.

Palabras clave: enfermedad ó evento vascular cerebral (evento vascular cerebral), escala de Siriraj, escala modificada, tensión arterial diastólica (TAD), tomografía (TAC) de cráneo.

ABSTRACT

Background: Stroke is a leading cause of death, this disease is diagnosed by tomography (CT), however, not all hospitals have this resource, this study aims to establish the sensitivity and specificity for the Siriraj score and compare with the modified score.

Material and methods: We included patients with stroke admitted to hospitals of the Health Department, in the first 24 hours of admission was measured the Siriraj score and modified score and determined the sensitivity and specificity for both tests. We measured the area under the ROC curve.

Results: A total of 82 patients, 57 with ischemic stroke and 25 with hemorrhagic stroke, in patients with hemorrhagic stroke the presentation was more frequent in men ($p = 0.04$). The mean diastolic blood pressure (DBP) in patients with ischemic stroke was 86 mmHg, while mean DBP in hemorrhagic stroke was 99 mmHg, a difference of 13 mmHg ($p = 0.0011$). For ischemic stroke the Siriraj score had a sensitivity of 54% and specificity 80%, the modified score had a sensitivity of 63% and specificity of 80%, for hemorrhagic stroke the Siriraj score had a sensitivity of 60% and specificity 84%, the modified scale had a Sensitivity of 52% and specificity 84%.

Conclusion: We evaluated the Siriraj score and the modified score, this modification not increases the sensitivity and specificity for the test, these scores are not enough precise to establish the diagnosis in stroke.

Key words: mean blood pressure (MBP), modified score, Siriraj score, stroke, tomography (CT).

* Residente de Medicina Interna. Hospital General Ticomán.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Xoco.

*** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Balbuena. Secretaría de Salud del DF.

capotzalco, México, DF. Correo electrónico: valparm@hotmail.com
Recibido: 16 de julio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Rivera-Salcedo AD, Jiménez-Saab NG, Parra-Rojas JA. Escala de Siriraj vs escala modificada en el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral. Med Int Mex 2010;26(6):544-551.

Correspondencia: Dr. Armando Daniel Rivera Salcedo. Calle Rabaúl edificio 87 A, departamento 204, Unidad Cuittláhuac, Delegación Az-

www.nietoeditores.com.mx

La enfermedad o evento vascular cerebral es el desarrollo rápido de un déficit neurológico focal causado por la falta de aporte sanguíneo al área cerebral correspondiente, el evento vascular cerebral se clasifica en isquémico (oclusión de un vaso) o hemorrágico (ruptura del vaso), dentro del evento vascular cerebral hemorrágico se encuentra la hemorragia intracerebral y la hemorragia subaracnoidea, los cuales comprenden 10 y 3% de todos los eventos vasculares cerebrales, respectivamente. De todos los eventos vasculares cerebrales, 87% son isquémicos. La aterosclerosis de grandes arterias, embolismo cardiogénico y enfermedad de pequeños vasos comprenden el 60% de los pacientes con evento vascular cerebral isquémico.¹ En Estados Unidos, en adultos la prevalencia de evento vascular cerebral en el 2004 es de 5,700,000, cada año se registran 700,000 nuevos casos, de los que 200,000 son recurrentes, es la tercera causa de muerte en los países industrializados, superada únicamente por la cardiopatía isquémica y el cáncer, y es la principal causa de invalidez en países industrializados. La incidencia de evento vascular cerebral a edades tempranas es mayor en hombres, la relación hombre:mujer es 1.25 en 55-64 años, mientras que es 0.76 en pacientes mayores de 84 años, es decir, que en edades avanzadas, la prevalencia de evento vascular cerebral llega a ser mayor en mujeres. El estudio BASIC demostró mayor incidencia de evento vascular cerebral en población mexicano-americana, comparada con la población blanca no hispánica.²

En algunos estudios el principal determinante para evento vascular cerebral es la edad, la incidencia de evento vascular cerebral aumenta exponencialmente con la edad, desde tres por cada 10,000 habitantes en la tercera y cuarta década de la vida, hasta 300 por 10 000 habitantes en la octava y novena décadas de la vida (incremento de 100 veces), la historia familiar de enfermedad cerebrovascular corresponde a un factor de riesgo no modificable. El riesgo de evento vascular cerebral en familiares de primer grado de un paciente con infarto cerebral es 2.3 veces mayor.

Entre los factores de riesgo el más importante es la hipertensión arterial, ya que incrementa 3 a 5 veces el riesgo de evento vascular cerebral. La coexistencia de hipertensión arterial con otros factores de riesgo aumenta exponencialmente la probabilidad de producir evento vascular cerebral, de esta manera, la conjugación de sexo masculino, hipertensión arterial y tabaquismo aumenta 12 a 20 veces el riesgo de evento vascular cerebral y la

conurrencia hipertensión arterial con diabetes mellitus aumenta el riesgo de evento vascular cerebral hasta 12 a 15 veces.^{3,4} Diversos estudios apoyan que el control de la hipertensión reduce el ataque vascular cerebral en 40%.⁵ En cuanto a la dislipidemia y aterosclerosis la hipótesis más aceptada considera la aterosclerosis como el resultado de una respuesta inflamatoria de la pared a diferentes formas de lesión, la formación de lesiones focales o placas que pueden ocluir la luz de los vasos directamente o mediante complicación embólica. La acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el espacio subendotelial parece ser uno de los primeros pasos del desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Estas sufren procesos de oxidación (LDLox) y generan productos con actividad quimiotáctica para monocitos y células musculares lisas. Los monocitos atraviesan el endotelio, se diferencian a macrófagos, captan de forma masiva LDLox y se transforman en células espumosas las cuales forman la estría grasa. Existe una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estría grasa a placa aterosclerótica más compleja. La rotura o ulceración de las placas inestables tiene como consecuencia la exposición de superficies procoagulantes y protrombóticas que provocan la activación de plaquetas y la formación de trombos.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL son un factor de riesgo para el desarrollo prematuro de aterosclerosis. Varios ensayos clínicos con estatinas han demostrado una estrecha relación entre los valores circulantes de LDL y el riesgo de muerte asociado a cardiopatía isquémica.⁶ Numerosos estudios acerca de la prevención primaria y secundaria han indicado que es posible una estabilización de la placa, e incluso, regresión de la misma.⁷

La incidencia de evento vascular cerebral aumenta de 2 a 5 veces en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y además la gravedad y la mortalidad del infarto cerebral son mayores en pacientes diabéticos. Factores de riesgo asociados a diabetes incluyen hipertensión, tabaquismo, edad, sexo masculino, fibrilación auricular. Las ecuaciones de riesgo para evento vascular cerebral más conocidas son las publicadas para la cohorte Framingham.⁸ Aunque la relación entre obesidad y evento vascular cerebral isquémico no es totalmente clara, la obesidad es catalogada por la AHA como factor de riesgo potencialmente modificable. Además varios estudios han mostrado asociación entre índice de masa corporal y evento vascular cerebral. En el estudio Framingham, la asociación entre el peso relativo

y evento vascular cerebral aterotrombótico se encontró en mujeres pero no en hombres. Algunos estudios han fallado en encontrar relación entre IMC y riesgo de evento vascular cerebral, por lo que la asociación entre obesidad y evento vascular cerebral permanece controversial.^{9,10}

En México el evento vascular cerebral es la tercera causa de muerte en mujeres, con una tasa de mortalidad de 27.2 por 100,000. En hombres es la cuarta causa de muerte con una tasa de mortalidad de 26.7 por 100,000. Ocupa la cuarta causa de muerte en población general,¹⁴ ocurren aproximadamente 30,000 casos al año en nuestro país. Aproximadamente 35% corresponde a evento vascular cerebral hemorrágico, mientras que 46% corresponde a trombosis, 9% a embolia.¹⁵ Las decisiones terapéuticas en cuanto al manejo del evento vascular cerebral requieren un diagnóstico preciso del tipo de evento vascular cerebral,¹⁶ el cual es poco confiable establecer basados únicamente en la clínica,^{17,18} la tomografía simple de cráneo sigue siendo el estándar de oro para establecer el diagnóstico definitivo de evento vascular cerebral.^{19,20}

Escalas de evaluación

Debido a la poca disponibilidad de tomografía en países en vías de desarrollo, se han diseñado y evaluado varias escalas para establecer el diagnóstico en pacientes con evento vascular cerebral, a partir de los datos clínicos de los pacientes.²¹ Algunas de ellas son la escala de Allen,²² de Siriraj,²³ y de Besson,²⁴ que pueden apoyar para establecer el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico. De éstas, la escala de Siriraj presenta la misma seguridad que la escala de Allen, con la diferencia que incluye menos variables la primera.²³ Un estudio en Nigeria concluyó que esta escala no es suficientemente sensible para distinguir entre evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico.²⁶ Otro estudio en la India reportó una sensibilidad de 75% para hemorragia intracerebral.²⁷

Otro estudio realizado en Sudáfrica mostró una sensibilidad de 60% para hemorragia y 70% para isquemia.²⁸ Este estudio concluye que esta escala no es suficiente para basar el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico, La escala de Allen presenta la desventaja que requiere la colección de datos después de 24 horas de la admisión.²² Algunos datos clínicos pueden sugerir el evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico, pero ninguno es suficientemente específico para guiarnos a un diagnóstico confiable. El registro de antecedentes de los

pacientes ha mostrado que existen factores de riesgo que pueden orientar hacia evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico.²⁴ Los estudios sugieren que las escalas en la actualidad no son suficientemente seguras para usarlas en el manejo del paciente con evento vascular cerebral.²⁹

El evento vascular cerebral es la cuarta causa de muerte así como una de las principales causas de discapacidad en el anciano, que genera altos costos financieros y el difícil manejo por parte de los familiares del paciente con secuelas neurológicas. El diagnóstico temprano de los pacientes con evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico se basa en el uso de la tomografía simple de cráneo, sin embargo, sabemos que no todos los hospitales cuentan con este recurso, por lo que el diagnóstico definitivo no logra establecerse en lugares donde no se dispone de tomografía.

Debido a la disponibilidad limitada de la tomografía en hospitales de segundo nivel, sería idóneo disponer de una prueba que ayude a establecer el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica y hemorrágica en las primeras horas del inicio de los síntomas, en caso de no contar con una tomografía simple de cráneo.

Se han estudiado instrumentos de medición como la escala de Siriraj, la cual en base a un valor numérico pretende establecer el diagnóstico de evento vascular cerebral, ya sea isquémico o hemorrágico, sin embargo no ha sido ampliamente aceptada, además no se ha establecido la validez de esta prueba en la población mexicana. Se realizó un estudio en el cual se mide la escala de Siriraj, además de una escala modificada, que incluye otras dos variables como son INR e índice LDL/HDL, esto en busca de mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. El objetivo principal es establecer si la escala modificada tiene mayor sensibilidad y especificidad que la escala de Siriraj para diagnosticar evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico efectuado en pacientes con déficit neurológico, no reversible las primeras 24 horas, y con exclusión de otros diagnósticos. Los criterios de inclusión fueron pacientes con evento vascular cerebral isquémico o evento vascular cerebral hemorrágico, mayores de 19 años, que padezcan o no diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, que el inicio del cuadro sea agudo, menor de 24 horas, y que cuenten con

tomografía simple de cráneo que confirme el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico. Los criterios de exclusión fueron pacientes con déficit neurológico el cual tenga una recuperación total en las primeras 24 horas del inicio del cuadro, así como pacientes que hayan sido tratados antes del inicio del cuadro con anticoagulantes, o algún medicamento que produzca alteraciones en la coagulación, pacientes con trastorno de la coagulación conocido, como insuficiencia hepática, plaquetopenia, estados de hipercoagulabilidad (neoplasias, vasculitis, síndrome nefrótico), etc. Los criterios de interrupción fueron pacientes a los cuales durante su evolución se les diagnostique una patología distinta al evento vascular cerebral, que explique la sintomatología del paciente.

En los pacientes que ingresaron a los hospitales Ticomán, Xoco, y Balbuena, entre otros, se registró, en las primeras 24 horas, la edad, sexo, tipo de evento vascular cerebral, antecedente de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, medición de tensión arterial diastólica, escala de Siriraj, escala modificada, se tomaron pruebas de laboratorio que incluyó INR, LDL/HDL, también se realizó tomografía simple de cráneo. Considerándose la tomografía simple de cráneo como estándar de oro, para diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico.

La escala de Siriraj reporta un valor numérico resultado de la suma de variables (BMJ 1991;302:1565–1567.), mientras que la escala modificada representa el valor numérico resultado de la escala de Siriraj más dos variables cuantitativas (INR x 2.5 y LDL/HDL).

El tamaño de la muestra fue calculado en base a la fórmula para un porcentaje estimado de 70%, que corresponde a la sensibilidad para evento vascular cerebral isquémico según el estudio realizado en Sudáfrica,²⁸ con una precisión de 0.1, así como $p=0.05$, esto dio como resultado una muestra de 81 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó por Epidat 3.1, se determinó: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de validez, así mismo se realizó cálculo de área bajo la curva ROC para comparación entre la escala de Siriraj y la escala modificada. Las variables cuantitativas fueron expresadas por medias, se aplicó la

prueba t de Student, para variables cuantitativas y ji al cuadrado para variables cualitativas, para dos colas, con $p<0.05$ considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De 82 pacientes reclutados 46 pacientes ingresaron al hospital Balbuena, 18 pacientes ingresaron al hospital Xoco, 4 pacientes ingresaron al hospital Ticomán, el resto ingresó a otros hospitales de la Secretaría de Salud. Las características demográficas se muestran en el Cuadro 1.

Un total de 82 pacientes, de los cuales 57 (69%) presentaron evento vascular cerebral isquémico, de los pacientes con evento vascular cerebral isquémico 30 (52%) fueron hombres, y de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico 19 (76%) fueron hombres, en los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico la presentación en hombres fue más frecuente, $p=0.04$, OR 2.85 (IC 0.99-8.18).

La media de edad en los pacientes con evento vascular cerebral isquémico fue 64.6 años (DE \pm 14.2), mientras que de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico fue 67.3 años (DE \pm 13.6), diferencia en las medias 2.7 años, (IC -3.9 - 9.3), $p=0.42$. Pacientes hipertensos con evento vascular cerebral isquémico 33 (57.8%), mientras que con evento vascular cerebral hemorrágico 16 (64%), $p=0.60$. Pacientes diabéticos con evento vascular cerebral isquémico 22 (38.5%), mientras que con evento vascular cerebral hemorrágico 5 (20%), $p=0.09$. Pacientes con dislipidemia con evento vascular cerebral isquémico 6 (10.5%), mientras que con evento vascular cerebral hemorrágico 2 (8%), $p=0.72$. La media de INR en los pacientes con evento vascular cerebral isquémico fue 1.11 (DE \pm 0.14), mientras que en evento vascular cerebral hemorrágico fue 1.19, (DE \pm 0.19), con diferencia de 0.07 (IC -0.005-0.151) $p=0.06$.

La media de TAD en pacientes con evento vascular cerebral isquémico fue 86 mmHg, (DE \pm 15.6), mientras que para evento vascular cerebral hemorrágico fue 99 mmHg (DE \pm 17.7) con una diferencia de 13.2 mmHg (IC 5.4-20.9) $p=0.0011$. La media de índice LDL/HDL para pacientes con evento vascular cerebral isquémico fue 3.18, (DE \pm 1.3) mientras que para evento vascular cerebral hemorrágico fue 3.13, (DE \pm 1.20), con una diferencia de 0.05, $p=0.87$.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes

	<i>Evento vascular cerebral isquémico</i>	<i>Evento vascular cerebral hemorrágico</i>	<i>p*</i>
	<i>Total 57</i>	<i>Total 25</i>	
Edad (años)	64.6 (DE ± 14.2)	67.3 (DE ± 13.6)	p=0.42
Sexo			
Hombres	30/57 (52%)	19/25 (76%)	p=0.04
Mujeres	27/57 (48%)	6/25 (24%)	
HAS	33 (57.8%)	16 (64%)	p=0.60
DM2	22 (38.5%)	5 (20%)	p=0.09
Dislipidemia	6 (10.5%)	2 (8%)	p=0.72
INR	1.11 (DE± 0.14)	1.19 (DE± 0.19)	p=0.06
TAD (mmHg)	86 (DE ± 15.6)	99 (DE ± 17.7)	p=0.0011
LDL/HDL	.18 (DE± 1.3)	3.13 (DE± 1.20)	p=0.87

*Prueba de la ji al cuadrado (variables cualitativas) y T de Student (variables cuantitativas)

Para diagnosticar evento vascular cerebral isquémico, en la escala de Siriraj, el punto de corte recomendado es < -1, este punto de corte se aplicó a ambas escalas, los resultados se muestran en el cuadro 2. Para diagnosticar evento vascular cerebral hemorrágico, en la escala de Siriraj se recomienda un punto de corte > 1, este se aplicó a ambas escalas, los resultados se muestran en el Cuadro 3.

En el evento vascular cerebral isquémico se establecieron varios puntos de corte para el valor de las escalas Siriraj y modificada, los cuales fueron >1, >0 a 1, >-1 a 0, >-2 a -1, <= a -2, en la escala de Siriraj el área bajo la curva ROC fue 0.76 (IC 0.65-0.88), en la escala modificada 0.77 (IC 0.66-0.88), con prueba de homogeneidad de áreas de ji al cuadrado 0.004 p=0.948 (Figura 1).

Para diagnóstico de evento vascular cerebral hemorrágico en las escalas se establecieron 5 puntos de corte, <=-1, >-1 a 0, >0 a 1, >1 a 2, mayor de 2, en la escala de Siriraj el área bajo la curva ROC 0.78 (IC 0.67-0.89), para la escala modificada el área bajo la curva ROC 0.78 (IC 0.67-0.89) con prueba de homogeneidad de áreas ji cuadrado 0.000, p=0.996 (Figura 2).

DISCUSION

Entre los pacientes con evento vascular cerebral demostrado se encontró una frecuencia de evento vascular cerebral isquémico de 69.5%, similar a lo reportado por Shagui.³⁰ Al comparar los pacientes de evento vascular cerebral isquémico

Cuadro 2. Diagnóstico evento vascular cerebral isquémico, con un punto de corte de < -1, para escala de Siriraj y modificada

<p>Escala de Siriraj</p> <p>Sensibilidad 54% (IC 40.58-68.19),</p> <p>Especificidad 80%, (IC 62.32-97.68),</p> <p>Índice de validez 62.20% (IC 51.09-73.30),</p> <p>Valor predictivo + 86.11% (IC 73.43-98.80),</p> <p>Valor predictivo - 43.48% (IC 28.07-58.89),</p> <p>Prevalencia 69.51% (IC 58.94-80.09),</p> <p>Razón de verosimilitud+ 2.72 (IC 1.20-6.17),</p> <p>Razón de verosimilitud- 0.57 (IC 0.40-0.80).</p> <p>Escala modificada</p> <p>Sensibilidad 63.16% (IC 49.76-76.56),</p> <p>Especificidad de 80% (IC 62.32-97.68),</p> <p>Índice de validez 68.29% (IC 57.61-78.97),</p> <p>Valor predictivo + 87.80% (IC 76.57-99.04),</p> <p>Valor predictivo - 48.78% (IC 32.26-65.30),</p> <p>Prevalencia 69.51% (IC 58.94-80.09),</p> <p>Razón de verosimilitud+ 3.16 (IC 1.41-7.09),</p> <p>Razón de verosimilitud- 0.46 (IC 0.31-0.68).</p>
--

Cuadro 3. Diagnóstico de evento vascular cerebral hemorrágico, con un punto de corte de >1, para la escala de Siriraj y modificada

<p>Escala de Siriraj</p> <p>Sensibilidad 60% (IC 38.80-81.20),</p> <p>Especificidad 84.21% (IC 73.87-94.55),</p> <p>Índice de validez 76.83% (IC 67.09-86.57),</p> <p>Valor predictivo + 62.50% (IC 41.05-83.95),</p> <p>Valor predictivo - 82.76% (IC 72.18-93.34),</p> <p>Prevalencia 30.49% (IC 19.91-41.06),</p> <p>Razón de verosimilitud+ 3.80 (IC 1.93-7.50),</p> <p>Razón de verosimilitud- 0.48 (IC 0.29-0.78).</p> <p>Escala modificada</p> <p>Sensibilidad 52% (IC 30.42-73.58),</p> <p>Especificidad 84.21% (IC 73.87-94.55),</p> <p>Índice de validez 74.39% (IC 64.33-84.45),</p> <p>Valor predictivo + 59.09% (IC 36.27-81.91),</p> <p>Valor predictivo - 80% (IC 69.05-90.95),</p> <p>Prevalencia 30.49% (IC 19.91-41.06),</p> <p>Razón de verosimilitud+ 3.29 (IC 1.62-6.69),</p> <p>Razón de verosimilitud - 0.57 (IC 0.37-0.87).</p>

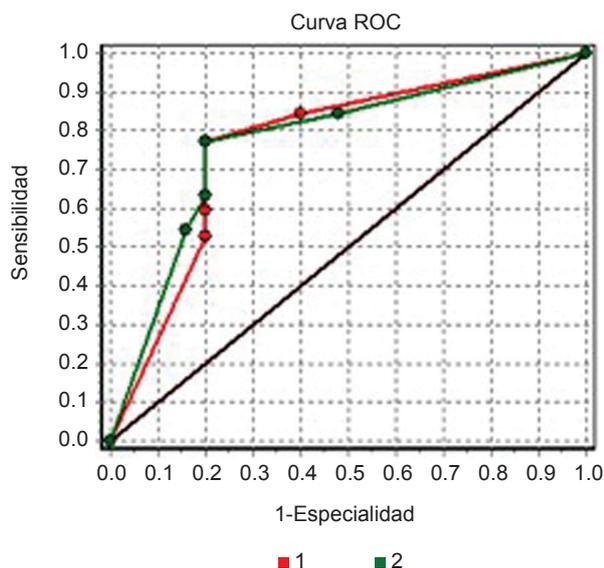


Figura 1. Evento vascular cerebral isquémico, área bajo la curva ROC a varios puntos de corte en la escala de Siriraj (0.76) y escala modificada (0.77) $p=0.948$.
1. Escala de Siriraj 2. Escala Modificada.

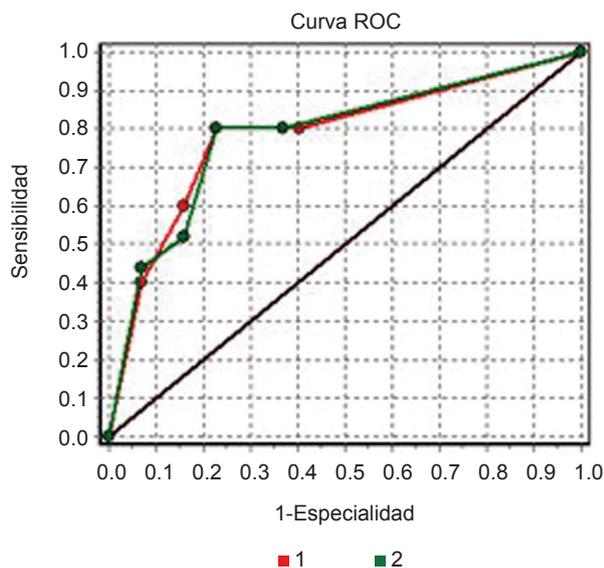


Figura 2. Evento vascular cerebral hemorrágico, área bajo la curva ROC a varios puntos de corte para escala de Siriraj (0.784) y para escala modificada (0.784), $p=0.996$. 1. Escala de Siriraj, 2. Escala modificada

mico con los de evento vascular cerebral hemorrágico no se encontraron diferencias en la prevalencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia, dentro de los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico hubo mayor prevalencia del sexo masculino, se encontró diferencia estadística al comparar la media de TAD en pacientes con evento vascular cerebral isquémico *versus* hemorrágico (86 *versus* 99 mmHg), mientras que la hipertensión sigue siendo el principal factor de riesgo encontrado en los pacientes con evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico (57 y 64%, respectivamente), similar a lo reportado por Shagui,³⁰ en cuanto a edad, valor de INR y de LDL/HDL no se encontraron diferencias entre ambos tipos de evento vascular cerebral,

Para evento vascular cerebral isquémico, el punto de corte recomendado es < -1 , comparando la escala de Siriraj con la escala modificada, se encontró mayor sensibilidad (54 *versus* 63%), e índice de validez (62 *versus* 68%) en la escala modificada, mientras que la especificidad fue similar (80 vs 80%). En nuestro estudio encontramos baja sensibilidad comparada con el estudio de Orezen en pacientes turcos, que reporta 90%,³¹ mientras que la especificidad fue alta, similar al estudio de Connor, que reporta sensibilidad de 70% y especificidad de 84%.²⁸ En el estudio realizado por Salawu, en Nigeria, se reporta sensibilidad y especificidad de 73 y 35%,²⁹ mientras que Kolapo reporta sensibilidad de 71%, y especificidad de 63%.³²

Para evento vascular cerebral hemorrágico el punto de corte recomendado es > 1 , comparando la escala de Siriraj con la escala modificada, la sensibilidad disminuyó (60 vs 52%), mientras que la especificidad (84 vs 84%) y el índice de validez fueron similares (76 vs 74%), estos resultados fueron similares al estudio realizado por Connor, que reporta sensibilidad de 60% y especificidad de 88%,²⁸ Kolapo reporta mayor sensibilidad y especificidad, 79 y 91%, respectivamente,³² mientras que Salawu, en Nigeria,²⁹ reporta menor sensibilidad y especificidad, 35 y 73% respectivamente. Orezen reporta sensibilidad de 71.2%.³¹

Los pacientes que tuvieron valores que cayeron dentro del intervalo entre -1 y $+1$, se consideraron indeterminados. A estas escalas se establecieron varios puntos de corte para medir la positividad en cada uno de ellos, no hubo diferencia en el área bajo la curva ROC en pacientes con evento vascular cerebral isquémico en la escala Siriraj comparada con la escala modificada (0.76 vs 0.77),

igualmente en los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico (0.78 vs 0.78).

Entre las limitaciones del estudio, no fue posible determinar los pacientes que presentaron evento vascular cerebral de origen cardioembólico, debido a no contar con el recurso de ecocardiograma para todos los pacientes con sospecha de cardiopatía, o ultrasonido doppler en sospecha de aterosclerosis carotídea.

CONCLUSION

Se evaluó la escala de Siriraj en pacientes mexicanos, así como una modificación a la escala, que incluye INR e índice LDL/HDL, concluimos que esta modificación no aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba, además estas escalas no son suficientemente precisas para establecer el diagnóstico de estos pacientes, en lo que estamos de acuerdo con otros autores.

Recomendaciones

Dado que la disponibilidad de tomografía en nuestro medio sigue siendo limitada, sugerimos mayor investigación en factores de riesgo, datos clínicos y herramientas diagnósticas de fácil acceso, que puedan ser aplicadas para diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico.

REFERENCIAS

- Grysiewicz R, Thomas K, Pandey D. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurol Clin* 2008;26:871-895.
- American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update 2007. Dallas, Tex: American Heart Association.
- Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B. Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke. *Stroke* 2004;35:1703-1708.
- Stephenson J. Rising stroke rates spur efforts to identify risks, prevent disease. *JAMA* 1998;279:1239-1240.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- Martinez J, Llorente-Cortes V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:218-231.
- García LA, Edaragano F, Vicario A. Nutrición, función cerebral y psiquiatría. *Alcmeon* 1997;29(1).
- Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Susan E. UKPDS 60: Risk of Stroke in Type 2 Diabetes Estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine. *Stroke* 2002;33:1776-1781.
- Seung-Han Suk, Sacco RL, Boden-Albala B. Abdominal Obesity and Risk of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586-1592.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of Participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
- Bisset AF, Mac Duff C, Chesson R, Maitland J. Stroke services in general practice are they satisfactory? *Br J Med Pract* 1997;47:787-793.
- Pound P, Tilling K, Rudd AG, Wolfe C. Does patient satisfaction reflect differences in care received after stroke? *Stroke* 1999;30:49-55.
- Reker DM, Duncan PW, Horner RD. Postacute Stroke Guideline Compliance is associated with greater patient satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;38.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e informática, dirección general de Información en salud, Secretaría de Salud, México.
- Nieto R, Guízar C, Ortiz J. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en el Hospital General de México *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003;66(1):7-12.
- Vuadens P, Bougoussalavsky J. Diagnosis as a guide to stroke therapy. *Lancet* 1998;352:5-9.
- Arbin M, Britton M, Faire U, Helmers C, Miah K, Murray V. Accuracy of bed-side diagnosis in stroke. *Stroke* 1981;12:288-293.
- Kan CH, Lee SK, Low CS, Velusamy SS, Cheong IA. Validation study of the Siriraj Stroke Score. *Int J Clin Pract* 2000;54:645-646.
- Sandercock P, Molyneux A, Warlow C. Value of CT in patients with stroke. Oxfordshire Community stroke project. *Brit Med J* 1985;290:193-197.
- Wadhvani J, Hussain R, Raman PH. Clinical Stroke Score and CT Scan Brain Correlation. *J Assoc Physicians India* 2002;50:777-781.
- Allen CMC. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *QJ Med* 1983;52:515-523.
- Sandercock PAG, Allen CMC, Corston RN, Harrison MJ, Warlow CP. Clinical diagnosis of intracranial haemorrhage using Guy's hospital score. *BMJ* 1985;291:1675-1677.
- Poungavarin N, Viriyavejakul A, Kpomtronic C. Siriraj-stroke and Validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991;302:1565-1567.
- Besson G, Robert C, Hommel M, Perret J. Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 1995;26:1205-1209.
- Schaafsma S. On the differential diagnosis between cerebral haemorrhage and infarction. *J Neurol Sci* 1968;7:83-95.
- Ogun SA, Oluwole O, Fatade B, Ojini F, Odusote KA, Ogunseinde AO. Accuracy of the Siriraj stroke score in differentiating cerebral haemorrhage and infarction in African Nigerians. *African J Neurological Sci* 2001;20:21-26.
- Soman A, Joshi SR, Tarvade S, Jayaram S. Greek Stroke Score, Siriraj Score and Allen Score in clinical diagnosis of intracerebral hemorrhage and infarct: validation and comparison study. *Indian J Med Sci* 2004; 58(10). 28. Connor MD, Modi G,

- Warlow CP. Accuracy of the Siriraj and Guy's Hospital Stroke Scores in Urban South Africans. *Stroke* 2007;38:62-68.
29. Salawu F, Umar I, Danburam A. Comparison of two Hospital Stroke Scores with computerized tomography in ascertaining Stroke type among Nigerians. *Annals of African Medicine* 2009;8(1):14-18.
30. Sagui E, M'Baye P, Dubecq C. Ischemic and Hemorrhagic Strokes in Dakar, Senegal A Hospital-Based Study. *Stroke* 2005;36:1844-1847.
31. Ozeren A, Bicakci S, Burgut R, Sarica Y. Accuracy of bedside diagnosis versus Allen and Siriraj stroke scores in Turkish patients 2006 EFNS. *European Journal of Neurology* 2006;13:611-615.
32. Kolapo KO, Ogun SA, Danesi MA. Validation study of the Siriraj Stroke Score in African Nigerians and Evaluation of the Discriminant Values of Its Parameters: A preliminary Prospective CT scan study. *Stroke* 2006;37:1997.

Inicio de la diálisis en forma temprana posterior a la colocación del catéter blando como factor de riesgo para disfunción y disminución de la efectividad de la diálisis peritoneal

Edgar García Cruz,* Carlos Iván Elizalde Barrera,** José Juan Lozano Nuevo***

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad renal crónica es muy frecuente en México. El tratamiento de la fase final de la enfermedad renal crónica es con diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal.

Pacientes y método: estudio de cohorte que valoró la disfunción del catéter, efectividad, tiempo de inicio, balance dialítico, potasio basal, creatinina basal, urea basal, potasio al final de la diálisis, creatinina al final de la diálisis, urea al final de la diálisis y hemoglobina. Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica, sin catéteres previos, sin peritonitis, sin obesidad y mexicanos mayores de 18 años. Los 60 pacientes se dividieron en dos grupos. Grupo 1: pacientes con inicio de la diálisis a las 0 horas de haber colocado el catéter. Grupo 2: pacientes con inicio de la diálisis a las 12 horas de haberse colocado el catéter.

Resultados: la edad media para el grupo 1 fue de 46.47 y para el grupo 2 de 48.40 años. Del total de pacientes 45% fueron hombres y 55% mujeres. Como causa de insuficiencia renal crónica se encontró a la diabetes mellitus en 53.3%, hipertensión arterial sistémica en 40% y otras 6.66%. La urea se encontró con una media de 254.9 en el grupo de cero horas y en el grupo de 12 horas la media de urea fue de 255.7. La urea al final de los recambios dialíticos en el grupo de cero horas fue de una media de 150.7 y para el grupo de 12 horas la media fue de 162.7. La media de creatinina inicial en el grupo de cero horas fue de 17.9 y en el grupo de 12 horas fue de 16.8. La creatinina al final de la diálisis en el grupo de cero horas fue de 10.8 y para el grupo de 12 horas la media fue de 10.39. El potasio inicial en el grupo de cero horas fue de 6.14 y en el grupo de 12 horas la media fue de 6.2. El potasio al final de la diálisis en el grupo de cero horas fue de 4.19 y en el grupo de 12 horas fue de 4.3. La p calculada mediante la t de Student de las variables medidas fue la siguiente: edad p 0.359, balance hídrico p 0.296, TAS p 0.300, TAD 0.029, creatinina inicial p 0.254, urea inicial p 0.961, creatinina al final de la diálisis p 0.557, urea final de la diálisis p 0.259, potasio inicial p 0.781, potasio final p 0.544, hemoglobina inicial p 0.241, albúmina p 0.582, glucosa p 0.535. Se les realizó chi cuadrada a las variables obteniéndose los siguientes resultados: para creatinina de χ^2 0.16, x de Manthel de 0.159, Riesgo Relativo 1.18. Urea: X2 de 1.17, x Manthel 1.15, RM 2.25 y RR 1.58. Potasio: χ^2 de 0.57, x Manthel 0.56, RM 1.8 y RR 1.38.

Conclusiones: el tiempo que debe esperarse después de la colocación de un catéter blando a las 0 o 12 horas después no aumenta el riesgo de disfunción del catéter ni influye en la efectividad de la diálisis. Por tanto, puede iniciarse la diálisis peritoneal de inmediato en los pacientes que así lo requieran sin aumentar el riesgo de disfunción del catéter ni disminución de su efectividad.

Palabras clave: diálisis temprana, catéter blando, factor de riesgo, disfunción, efectividad, diálisis peritoneal.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease is a disease with high incidence in Mexico.

Material and methods: We performed a cohort study which assessed the catheter dysfunction, effectiveness, start time, balance dialysis, potassium baseline, baseline creatinine, urea basal, potassium at the end of dialysis, creatinine at the end of dialysis, urea end of dialysis and hemoglobin. The study included patients with chronic renal failure without previous catheters, without peritonitis, without obesity and Mexicans over 18 years. 60 patients were divided into two groups. Group 1: patients with onset of dialysis at 0 hours after the catheter. Group 2: patients with onset of dialysis at 12 hours after the catheter.

Results: The average age for group 1 was 46.47 and 48.40 group 2 years. Of all patients 45% were men and 55% female. Insuficiencia renal crónica as a cause of diabetes mellitus was obtained in 53.3%, hypertension in 40% and others 6.66%. Urea with an average of 254.9 in the group of zero-hour and 12-hour group the average was 255.7 urea. Urea at the end of dialysis spare parts in the group of zero-hour was an average of 150.7 and 12-hour group the average was 162.7. The average initial creatinine in the group of zero-hour was 17.9 and the group of 12 hours was 16.8. Creatinine at the end of dialysis in the group of zero-hour was 10.8 and 12 hours group, the average was 10.39. The initial potassium group was 6.14 zero hour and 12 hours group average was 6.2. Potassium at the end of dialysis in the group of zero hours was 4.19 and the 12-hour group was 4.3. The p calculated by t test of measured variables was as follows: age p 0359, water balance p 0296, p 0300 TAS, TAD 0029, initial creatinine, p 0254, p 0961 initial urea, creatinine at the end of dialysis p 0557, end of dialysis urea p 0259, p 0781 initial potassium, potassium final p 0544, p 0241 initial hemoglobin, albumin, p 0582, p 0535 glucose. They

conducted chi square to the variables the following results: for creatinine X2 0.16, x Manthelan of 0159, relative risk 1.18. Urea: 1.17 X2, x Manthelan 1.15, 2.25 and RR 1.58 RM. Potassium: 0.57 X2, x Manthelan 0.56, OR 1.8 and 1.38 RR.

Conclusions: The time must wait after placing a soft catheter, either at 0 hours or twelve hours later, does not increase the risk of catheter dysfunction or influence the effectiveness of dialysis.

Key words: early dialysis, soft catheter, a risk factor, dysfunction, effectiveness, peritoneal diálisis.

La enfermedad renal crónica es muy frecuente en México, según las cifras reportadas por la Fundación Mexicana del Riñón existen 8.3 millones de personas con enfermedad renal, 102 mil con insuficiencia renal crónica y 37,642 en tratamiento continuo de diálisis. En otros países el promedio de enfermos renales es de 0.1% de la población total. Se ha estimado que 55,000 pacientes reciben tratamiento renal sustitutivo con diálisis y que al menos la misma cifra no tiene acceso a este tipo de tratamiento. Se calcula que más de 71,000 pacientes recibirán tratamiento sustitutivo con diálisis en el 2010. La enfermedad renal crónica se define como la disminución del filtrado glomerular a menos de 60 mL/min durante tres meses como mínimo, aunado a disminución del tamaño de los riñones a menos de 50% de su tamaño normal más complicaciones crónicas: anemia, uremia y alteraciones hidroelectrolíticas.¹⁶ En las guías clínicas publicadas por la National Kidney Foundation se establece el concepto de enfermedad renal crónica, su estratificación según el filtrado glomerular, los factores de riesgo acompañantes y las actuaciones propuestas en cada fase.¹³ Para efectos

prácticos se entiende por insuficiencia renal crónica a la depuración de creatinina en menos de 15 mL/min, con necesidad de diálisis peritoneal. La mayoría de los pacientes en esta fase, KDOQI 5, tienen complicaciones que ponen en riesgo la vida y que se resuelven con la diálisis peritoneal o hemodiálisis.¹¹

La diálisis peritoneal es una técnica que consiste en infundir una solución de composición y osmolaridad controlada en la cavidad peritoneal, se deja un tiempo de permanencia y posteriormente se drena.¹² Durante la permanencia, el agua y los solutos pasan de los capilares peritoneales al líquido de diálisis a través de la membrana biológica, que es el peritoneo; con ello se llega al equilibrio entre el plasma y la cavidad peritoneal.¹¹ Este sistema de diálisis aporta independencia y libertad al paciente; supone en el mundo alrededor de 14% de los tratamientos y en México de 60 a 70% en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En el estudio se utilizó la diálisis peritoneal aguda, se realizó en el hospital por el personal de enfermería de forma manual. En nuestro medio la diálisis peritoneal intermitente se ha convertido en la opción terapéutica, debido a que la mayoría de los pacientes no cuentan con los medios económicos ni culturales para la realización de los recambios y el cuidado de los catéteres. La alta incidencia de peritonitis en este tipo de pacientes pone de manifiesto el mal cuidado y la manipulación con medidas higiénicas poco confiables de los catéteres.

Factores que intervienen en el intercambio de la diálisis peritoneal: peritoneo, obesidad, epiplón, tipo de catéter, técnica de implantación, peritonitis, cirugías abdominales previas, número de colocaciones de catéteres blandos y rígidos previamente.^{3,5}

Tipos de catéteres

En estudios asignados al azar, ningún tipo de catéter ha demostrado su superioridad respecto a otros, ni en cuanto a supervivencia del mismo a los dos años, la incidencia de peritonitis o infecciones del orificio. La elección de uno u otro depende, por tanto, más de las preferencias y

* Residente de cuarto año. Hospital General Ticoman. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

** Médico Adscrito de Medicina Interna. Hospital General Ticoman, Profesor Adjunto al Curso de Especialización de Medicina Interna del Hospital General Ticoman, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

*** Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Interna del Hospital General Ticoman, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia: Dr. Edgar García Cruz. Medicina Interna. Hospital General Ticoman. Plan de San Luis s/n esquina Bandera, colonia Ticomán, México 07300, DF.

Correo electrónico: isladeencanta23@hotmail.com.

Recibido: 16 de julio 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Cruz E, Elizalde-Barrera CI, Lozano-Nuevo JJ. Inicio de la diálisis en forma temprana posterior a la colocación del catéter blando como factor de riesgo para disfunción y disminución de la efectividad de la diálisis peritoneal. *Med Int Mex* 2010;26(6):552-560.

www.nietoeditores.com.mx

la experiencia del médico que realice la implantación.¹¹ En el estudio se utilizará el catéter cola de cochino en todos los pacientes.

Técnicas de implantación

Existen tres técnicas básicas de implantación de catéter peritoneal: técnicas de implantación ciega, técnicas laparoscópicas y técnicas quirúrgicas abiertas. La implantación de catéteres mediante la técnica de Sheldinger se reserva para la implantación de catéteres agudos (6 y 7). En el estudio se utilizará la técnica abierta. En las guías se menciona que el inicio de la diálisis debe hacerse con volúmenes bajos, no más de 500 mL, con entrada y salida rápida del líquido para comprobar la permeabilidad y operatividad del catéter implantado y lavar los restos hemáticos que hayan podido quedar en la cavidad peritoneal provocados por la intervención. Si es necesario iniciar la técnica de diálisis peritoneal se hará con volúmenes pequeños (500-1000 mL) y siempre con el paciente en decúbito supino para reducir la presión intraabdominal.¹¹ Si por el contrario el catéter no va a utilizarse se dejará permeabilizado con suero heparinizado para evitar la formación o adherencias de fibrina, que puedan provocar una obstrucción del mismo. Si es posible, se evitará comenzar con los intercambios a volumen pleno, hasta pasadas tres semanas de la implantación. Sin embargo, también pueden utilizarse volúmenes plenos al inicio de la diálisis en pacientes que así lo requieran.^{14,15}

En los diferentes artículos de entre los años 1973-1987 se menciona que el inicio de la diálisis puede ser de forma inmediata. Sin embargo, en los últimos años se menciona que el inicio debe ser entre 6 y 12 horas (1 y 2). Se carece de algún consenso o estudio que mencione si hay alguna desventaja entre el inicio temprano y tardío de la diálisis después de haber colocado el catéter. En nuestro medio se ha observado una alta tasa de disfunción de los catéteres Tenckhoff, debido a diferentes factores como son: técnica de colocación, tamaño del epiplón, peritonitis, malos cuidados del catéter, etc. El catéter rígido sigue siendo una opción terapéutica para la mayoría de los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, por las condiciones socioeconómicas de nuestra población y la urgencia dialítica ya que no siempre se cuenta con la disposición de los cirujanos para la colocación del catéter Tenckhoff. Además, de que una vez colocado el catéter blando, se menciona que se deben de esperar 12 horas para

el inicio de la diálisis. En un artículo del *British Medical Journal*, 1973, 4, 712-713 se mencionan los resultados obtenidos en 33 meses de seguimiento del uso del catéter Tenckhoff, donde se encontró que es un adecuado método de diálisis y se recomienda que en las primeras semanas de haber colocado el catéter se utilice heparina en el sistema para evitar la obstrucción por fibrina. En el artículo *The permanent Tenckhoff catheter for chronic peritoneal dialysis* (*CMA Journal* 1975;113) se menciona la técnica de colocación del catéter, así como el momento en que se debe de iniciar la diálisis, mencionando que se puede iniciar inmediatamente de haberse colocado, sin embargo hace referencia a que el inicio de la diálisis debe de ser con solo 1000 mL de solución dializante.

La disfunción del catéter puede considerarse cuando:

1. La solución dializante no pase por el catéter a pesar de haberse administrado heparina o haberse realizado maniobras para permeabilizar el catéter.
2. El drenaje de la solución dializante no sea fluido o no se presente en los siguientes 90 minutos de haber iniciado el drenaje, a pesar de haber administrado heparina 500 UI por litro o haberse realizado maniobras para permeabilizar el catéter.
3. Migración del catéter y que presente alguno de los dos puntos anteriores.
4. Acodamiento del catéter.
5. Fugas pericatóter.
6. Exteriorización del catéter.

En los pacientes que se atienden en los Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal se ha observado una mayor incidencia de disfunción por migración y acodamiento del catéter, atribuyéndose como factor de riesgo el inicio temprano de la diálisis, haciendo a un lado la técnica y habilidad del cirujano para implantar los catéteres. El índice de disfunción de los catéteres se debe a diferentes circunstancias (peritonitis, técnica, cuidados, etc.) sin embargo no se ha estudiado si el tiempo de inicio de la diálisis después de haber colocado el catéter influye en la disfunción o altera la efectividad del catéter. En este estudio se busca establecer si hay asociación entre el tiempo de inicio de la diálisis y la disfunción y efectividad de los catéteres blandos, ya que la mayoría de los pacientes necesitan dializarse lo más rápido posible y en algunos casos no es posible esperar las doce horas que mencionan los

cirujanos que se debe dejar descansar la cavidad posterior a la colocación del catéter. Se entiende como efectividad la disminución de por lo menos 25% del valor inicial de las sustancias creatinina, urea y potasio séricos que presenta el paciente comparada con la que presente al terminar los 25 recambios de la diálisis peritoneal.

OBJETIVOS

Demostrar si el tiempo de inicio de la diálisis y la colocación del catéter blando aumenta el riesgo de disfunción del catéter blando.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio de cohorte, en pacientes con insuficiencia renal crónica, en la población que atiende el sistema de Salud del Distrito Federal, por lo que el estudio se llevará a cabo en los Hospitales de Servicios de Salud del Distrito Federal. Se incluirán a mayores de 16 años, con cualquier etiología de la insuficiencia renal crónica y mexicanos. Se realizará en el período comprendido entre el 2008-2009.

Procedimiento

Los catéteres blandos que se colocaron a los pacientes fueron cola de cochino. La técnica será la misma en todos los pacientes, abierta. Se iniciará la diálisis con 2,000 mL en el primer recambio y solo se utilizarán bolsas al 1.5%. Se les dará seguimiento a los pacientes durante 72 horas. Los recambios serán realizados por el personal de enfermería. En caso de presentar abundante fibrina se colocarán 500 UI por cada litro en la bolsa de diálisis. No se utilizará línea de transferencia. Las bolsas que se utilizarán serán Baxter.

Criterios de inclusión: pacientes con insuficiencia renal crónica de cualquier etiología, con primera colocación de catéter blando, mayores de 16 años y población mexicana.

Criterios de exclusión: peritonitis, catéter rígido previo, cirugías previas por otra causa diferente a la colocación de catéter blando, obesos con IMC mayor de 30, pacientes con hernias, ascitis o tumoraciones.

Criterios de interrupción: peritonitis durante el estudio, disfunción del catéter.

Muestra

Se realizó un muestreo aleatorizado. Este estudio no cuenta con un valor fidedigno de p1 y p2, porque no se ha realiza-

Cuadro 1. Definición de las variables y la forma de medición (continúa en la siguiente página)

Nombre	Variable	Fuente	Definición	Escala de medición	Calificación
Disfunción del catéter	D	Guías españolas de diálisis peritoneal.	- La solución dializante no pase por el catéter a pesar de haberse administrado heparina o haberse realizado maniobras para permeabilizar el catéter.	Cualitativa nominal	Disfuncional
		Daugirdas J, Peter G Blake, Manual de Diálisis Peritoneal, 4 ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.	- El drenaje de la solución dializante no sea fluido o no se presente en los siguientes 90 minutos de haber iniciado el drenaje, a pesar de haber administrado heparina 500 UI por litro o haberse realizado maniobras para permeabilizar el catéter.		No disfuncional
		Avendaño H, Nefrología Clínica, 2 ed. Panamericana, 2003.	- Migración del catéter y que presente alguno de los dos puntos anteriores. - Acodamiento del catéter. - Fugas pericatóter. - Exteriorización del catéter.		
Efectividad	D.	Daugirdas J, Peter G Blake, Manual de Diálisis Peritoneal, 4 ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.	Disminución de por lo menos el 25% del valor inicial de las sustancias creatinina, urea y potasio séricos que presenta el paciente comparada con la que presente al terminar los 25 recambios de la diálisis peritoneal.	Categórica dicotómica.	Efectiva si disminuye más del 25% No efectiva
Tiempo	I.	Expediente	Tiempo de inicio de la diálisis entre la colocación del catéter Tenckhoff y el inicio de los recambios.	Cuantitativa Discontinua	Inmediata: 0 h Tardía 12 h

Cuadro 1. Definición de las variables y la forma de medición (continuación)

Nombre	Variable	Fuente	Definición	Escala de medición	Calificación
Balance dialítico	I	Expediente	La cantidad en ml que pierde o retiene el paciente después del evento dialítico	Cuantitativa	Positivo: si retiene el líquido de la solución dializante Negativo: si sale más líquido del que se infundió
Insuficiencia renal crónica	I	Depuración de creatinina de orina de 24 hrs. Formula Cockcroft-Gault	Depuración de creatinina de 24 hrs menor de 15 ml/min, por más de 3 meses, asociada a datos de progresión renal y disminución del 50% del tamaño de los riñones	Cuantitativa continúa.	Clasificación estadio 5 KDOQI
Edad	I	Expediente	Pacientes mayores de 16 años	Cuantitativa continúa	
Potasio	I	Análisis de electrolitos séricos en suero	Hipercalcemia; niveles séricos de potasio mayores de 5 mEq	Cuantitativa continúa	Hipercalcemia: leve: 5-6.5 moderada: 6.6-8 severa: más de 8.1
Creatinina	I	Análisis de química sanguínea	Sustancia que se elimina por el riñón. Aumenta en la insuficiencia renal.	Cuantitativa continúa.	Normal: menos de 1.5 mg/dL
Urea	I	Análisis de química sanguínea	Producto del metabolismo de las proteínas. Se produce en el hígado y el riñón es el encargado de eliminarlo del cuerpo a través de la orina. Aumenta en la insuficiencia renal.	Cuantitativa continúa.	Normal: menos de 40 mg/dL
Hemoglobina	I	Biometría hemática	La hemoglobina es una heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, en vertebrados y algunos invertebrados.	Cuantitativa continúa.	Normal: Mujeres: 12-14 g/L Hombres: 14-16 g/L

do un adecuado estudio sobre el tema, por lo cual se parte del supuesto de un 50% de probabilidad que se presente el evento. Con base en la fórmula para estudios de cohorte, la muestra mínima para garantizar que el estudio sea válido y se establezca si realmente hay una asociación es de 30.

Los pacientes se dividirán en dos grupos:

Grupo 1: Pacientes con inicio de la diálisis a las 0 horas de haberse colocado el catéter.

Grupo 2: Pacientes con inicio de la diálisis a las 12 horas de haberse colocado el catéter.

Análisis estadístico

Para la descripción estadística de los resultados se utilizó media, rangos, porcentajes y desviación estándar. Para el análisis se utilizó ji al cuadrado, t de Student y riesgo relativo. Se considerará como significancia estadística una p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron a 60 pacientes, 30 en cada grupo, sin diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la edad, hemoglobina, albúmina y glucosa, por medio del test Levene se compararon las varianzas de ambos grupos. Los pacientes incluidos ya tenían diagnóstico de enfermedad renal crónica. Se presentaron con síndrome urémico, hipercalcemia, alteraciones electrocardiográficas y retención hídrica. El diagnóstico de estadio 5 de KDOQI o insuficiencia renal crónica se realizó por la fórmula de Cockcroft-Gault en la mayoría de los pacientes y en algunos casos con depuración de creatinina de orina de 24 horas. La edad media para el grupo 1 fue de 46.47 y para el grupo 2 de 48.40 años. Del total de los pacientes 45% fueron hombres y 55% mujeres. Como causa de insuficiencia renal crónica se obtuvo diabetes mellitus en el 53.3%, HAS

en 40% y otras 6.66%. La diálisis se consideró efectiva cuando se disminuía el 25% de su basal de la creatinina, urea y potasio. Las variables que se midieron tuvieron las siguientes características: urea con una media de 254.9, con intervalo de confianza de 230.8-279.13, en el grupo de cero horas y en el grupo de 12 horas la media de urea fue de 255.7 con un intervalo de confianza de 232.5-278.9. La urea al final de los recambios dialíticos en el grupo de cero horas fue de una media de 150.7 con un IC de 135.9-165.5 y para el grupo de 12 horas la media fue de 162.7 con un IC de 147.1-178.2. La media de creatinina inicial en el grupo de cero horas fue de 17.9 con un IC de 16.16-19.7 y en el grupo de 12 horas fue de 16.8 con un IC de 15.6-17.9. La creatinina al final de la diálisis en el grupo de cero horas fue de 10.8 con un IC de 9.59-12.1, y para el grupo de 12 horas la media fue de 10.39 con un IC de 9.4-11.3. El potasio inicial en el grupo de cero horas fue de 6.14 con un IC de 5.5-6.5, y en el grupo de 12 horas la media fue de 6.2 con un IC de 5.9-6.5, el potasio al final de la diálisis en el grupo de cero horas fue de 4.19 con un IC de 3.86-4.52 y en el grupo de 12 horas fue de 4.3 con IC de 4.07-4.56.

La hemoglobina inicial en el grupo de cero horas fue de 8.79 con un IC de 8.37-9.2 y en el grupo de 12 horas la media fue de 8.4 con IC de 8.15-8.81. La glucosa inicial fue 164.7 mg/dl con IC de 147.6-181.7 y en el grupo de 12 horas la media fue de 157 con un IC de 141.9-173.3. El balance de líquidos en el grupo de cero horas fue de 2014.3 ml con un IC de 1671-2357 ml y en el grupo de 12 horas la media fue de 1798 ml con

Cuadro 2. Características del grupo 1

Variable	Media	IC al 95%	Varianza	Desviación estándar
Edad	46.47	43.07-49.87	82.94	9.11
TAS	147	141.6-152.3	207.9	14.4
TAD	92	89.29-94.71	52.75	7.26
Creatinina	17.98	16.16-19.79	23.63	4.86
Urea	254.96	230.80-279.13	4188	64.71
Potasio	6.14	5.7-6.51	1.01	1.00
Hemoglobina	8.79	8.37-9.20	1.26	1.12
Glucosa	164.70	147.65-181.75	2084.30	45.65
Albúmina	2.17	2.01-2.32	.177	.42
Balance hídrico	2014.33	1671.2-2347.4	844335.7	918.87
Disfunción de catéter	0	0	0	0

Cuadro 3. Características del grupo 2

Variable	Media	IC al 95%	Varianza	Desviación estándar
Edad	48.4	45.81-50.99	48.11	6.94
TAS	143,3	138.6-148.7	160	12.69
TAD	87	83.31-90.69	97.58	9.88
Creatinina	16.81	15.66-17.96	9.47	3.07
Urea	255.76	232.56-278.96	3859.7	62.12
Potasio	6.20	5.90-6.51	.653	.80
Hemoglobina	8.48	8.15-8.81	.792	.89
Glucosa	157.63	141.90-173.36	1774.17	42.12
Albúmina	2.10	1.9-2.28	.223	.4727
Balance hídrico	1798	1556.14-2039.85	419499.3	647.68
Disfunción de catéter	0	0	0	0

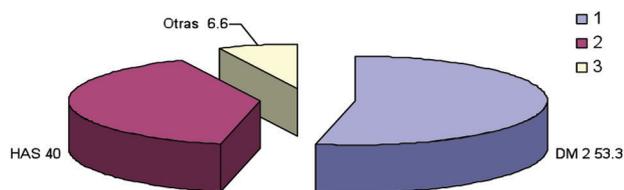


Figura 1. Causas de insuficiencia renal.

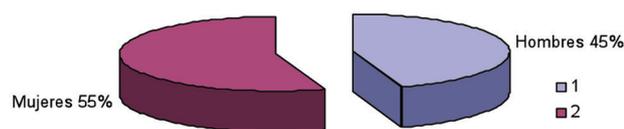


Figura 2. Prevalencia de insuficiencia renal crónica por género.

un IC de 1556-2039.8. La presión arterial sistólica en el grupo de cero horas fue de 147 con un IC de 141.6-152.38 y en el grupo de 12 horas fue de 143.3 con un IC de 138-148. La presión arterial diastólica media en el grupo de cero horas fue de 92 con un IC de 89.2-94.7 y en el grupo de 12 horas media de 87 con IC de 83.3-90.6. No se presentó disfunción en ningún paciente del grupo 1 y del grupo 2.

Se compararon las medias de ambos grupos mediante la t de Student. La p determinada mediante la t de Student de las variables medidas fue la siguiente: edad p 0.359, balance hídrico p 0.296, TAS p 0.300, TAD 0.029, creatinina inicial p 0.254, urea inicial p 0.961, creatinina al final de la diálisis p 0.557, urea final de la diálisis p 0.259, potasio

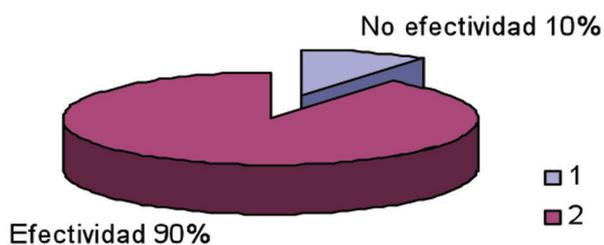


Figura 3. Gráfico de efectividad.

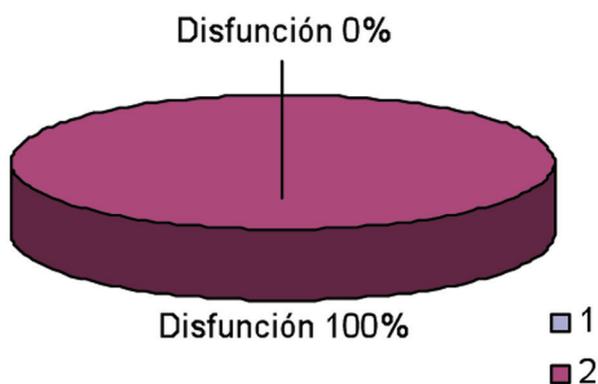


Figura 4. Disfunción de catéter.

Cuadro 4. Valores al final de los recambios dialíticos del grupo 1

Variable	Media	IC al 95%	Varianza	Desviación estándar
Creatinina	10.84	9.59-12.10	11.30	3.36
Urea	150.73	135.95-165.51	1567.23	39.58
Potasio	4.19	3.86-4.52	.764	.874

Cuadro 5. Valores al final de los recambios dialíticos del grupo 2

Variable	Media	IC al 95%	Varianza	Desviación estándar
Creatinina	10.39	9.47-11.31	6.05	2.46
Urea	162.70	147.10-178.29	1744.70	41.76
Potasio	4.31	4.07-4.56	.432	.657

inicial p 0.781, potasio final p 0.544, hemoglobina inicial p 0.241, albúmina p 0.582, glucosa p 0.535.

Para determinar si existe asociación entre el inicio de la diálisis y la efectividad y /o disfunción se les realizó ji al cuadrado obteniéndose los siguientes resultados: para creatinina con ji al cuadrado de Manthel de 0.159, riesgo

Cuadro 6. Valores de las variables con t de Student

Variable	Media del grupo 1	Media del grupo 2	t de student	Significancia estadística
Edad	46.47	48.4	.925	.359
Balance hídrico	2014.33	1798	1.054	.296
TAS	147	143,3	1.046	.300
TAD	92	87	2.234	.029
Creatinina	17.98	16.81	1.107	.273
Creatinina final	10.84	10.39	.591	.557
Urea	254.96	255.76	.049	.961
Urea final	150.73	162.7	1.139	.259
Potasio	6.14	6.20	.280	.781
Potasio final	4.194	4.316	.611	.544
Hemoglobina	8.79	8.48	1.170	.247
Glucosa	164.70	157.63	.554	.535
Albumina	2.17	2.10	.624	.582
Balance hídrico	2014.33	1798	1.054	.296
Disfunción de catéter.	0	0	0	0

relativo 1.18 e IC 0.86-1.24. Urea: X2 Manthel 1.15, RR 1.58 e IC 0.90 A 1.39. Potasio: X2 Manthel 0.56, RR 1.38 e IC 0.88 -1.31. Los IC rebasaron la unidad por lo que no son significativos.

Cuadro 7. Ji al cuadrado de disfunción de catéter

	Número de disfunción	Disfunción de catéter		
Grupo 1	30	0	30	
Grupo 2	30	0	30	
	60	0	60	60

Grupo 1: Inicio de la diálisis a las 0 horas.
Grupo 2: Inicio de la diálisis a las 12 horas.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en este estudio nos muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, las características de la población fueron muy similares. Se observó que las mujeres tienen una prevalencia mayor de insuficiencia renal crónica. La edad de presentación de la insuficiencia renal crónica es entre la quinta y sexta década de vida, lo cual muestra que se afecta la población laboralmente activa. Esto tiene un alto impacto en la economía de la población de escasos recursos del Distrito Federal. Otro aspecto importante, es que la población con insuficiencia renal crónica que acude a los

hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal se presenta con complicaciones graves que ponen en riesgo la vida. Los pacientes no inician la diálisis peritoneal en forma temprana, sino que la retrasan el tiempo mayor posible, hasta que se presenta síndrome urémico, alteraciones hidroelectrolíticas y electrocardiográficas. La causa más frecuente de insuficiencia renal crónica fue la nefropatía diabética. Lo cual se correlaciona con lo reportado en la literatura.^{9,12,15,16} Ninguno de los catéteres colocados cumplió con los criterios de disfunción, si presentaron fibrina que se resolvió con la administración de heparina y con el cambio de equipo. Los recambios se completaron entre las 60 y 72 horas. Solo se observó una *p* menor de 0.05 en la variable de presión arterial diastólica, lo cual no guarda relación con la efectividad de la diálisis. Esto se tomó como un hallazgo incidental. En cuanto a la medición de la creatinina, urea y potasio no se observó disminución de la efectividad de la diálisis si se iniciaba a las cero o doce horas. No hay reportes en la literatura que hayan medido este aspecto, por lo que no se menciona un tiempo idóneo para el inicio de la diálisis después de la colocación de un catéter blando. Sin embargo, en los artículos iniciales sobre el uso del catéter Tenckhoff mencionan que se puede iniciar unos minutos después de haber colocado el catéter.^{1,2,4} El Manual de diálisis peritoneal de Daugirdas menciona que se debe de esperar doce horas para poder iniciar la diálisis.¹⁴ Lo anterior demuestra que el tiempo no aumenta el riesgo de disfunción ni interfiere en la efectividad. Contrario a lo que se menciona por los cirujanos sobre dejar reposar la cavidad por 12 horas para la peritonización del catéter ya que si no aumenta el riesgo de disfunción, lo cual no se ha comprobado en ningún estudio o artículo. La efectividad se tomó con base en los niveles de creatinina en suero al término de la diálisis, sin embargo el método más adecuado para medir la efectividad es la prueba de equilibrio peritoneal, el cual no se realizó por cuestiones de disponibilidad de recursos. Hacen falta más estudios al respecto sobre este tema. El balance hídrico no se consideró como una medida de efectividad ya que las condiciones clínicas y de retención hídrica de cada paciente fueron diferentes por lo que no se tenía un método fidedigno para medir el balance total. Las variables como edad, sexo, etiología, nivel de hemoglobina, albúmina y presión arterial sistólica no interfirieron con la efectividad del catéter blando. El estudio se realizó en pacientes que no tuvieran catéteres blandos ni rígidos previos para no sesgar el estudio.

CONCLUSIONES

El tiempo que se debe de esperar después de la colocación de un catéter blando, ya sea a las 0 horas o doce horas después, no aumenta el riesgo de disfunción del catéter ni influye en la efectividad de la diálisis. Por lo tanto se puede iniciar la diálisis peritoneal de inmediato en los pacientes que así lo requieran sin aumentar el riesgo de disfunción del catéter ni disminución de su efectividad.

Recomendaciones

Se pueden iniciar los recambios dialíticos a las pocas horas de haber colocado el catéter blando si así lo requiriera el paciente. Lo anterior será analizado con base en las condiciones clínica del paciente. En los pacientes que no presenten urgencia dialítica podría dejarse reposar la cavidad 12 horas. Se deben realizar más estudios al respecto para corroborar los resultados obtenidos. Los siguientes estudios podrían realizarse utilizando el test de equilibrio peritoneal para medir la efectividad.

REFERENCIAS

1. Lankisch P, Tonnis H, Fernández E. Use of Tenckhoff Catheter for Peritoneal Dialysis in Terminal Renal Failure. *British Medical Journal* 22 december 1973.
2. Devine H, Oreopoulos D, Izatt S, et al. The permanent Tenckhoff catheter for chronic peritoneal dialysis. *CMA Journal* 1975;113.
3. Nicholson M, Donnelly P, Veitch P, et al. Factors influencing peritoneal catheter survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1990;72:368-372.
4. Wiggins K, Johnson D, Craig J, et al. Treatment of Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;50(6):967-988.
5. Finan P, Guillou P. Experience with surgical implantation of catheters for continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1985;67.
6. Aakash H. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes. *The American Journal of Surgery* 2007;194:872-887.
7. Francis D. Technical Notes and Tips: Inserting Peritoneal Dialysis Catheters without Special Instruments. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90(2):163-164.
8. Paul M. Reimbursement and economic factors influencing dialysis modality choice around the world. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2365-2373.
9. Tangri N, Ansell D, Naimark D, et al. Predicting technique survival in peritoneal dialysis patients: comparing artificial neural networks and logistic regression. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(9):2972.

10. Hayriye T. Effect of glucose concentration on peritoneal inflammatory cytokines in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Mediators Inflamm* 2004;13(2):119-121.
11. Sociedad Española de Nefrología. Guías de Práctica Clínica en Diálisis Peritoneal, 2005.
12. Doñate T. Guías de diálisis peritoneal y la práctica diaria. *Nefrología* 2005;25:S2.
13. II NKF-K/DOQI. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl 1):S65-S136.
14. Daugirdas J. Manual de diálisis peritoneal. 4ª ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
15. Avendaño H. Nefrología clínica. 2ª ed. México: Panamericana, 2003.
16. Brook N, White S, Waller J, et al. The surgical management of peritoneal dialysis catheters. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:190-195.

Trombocitopenia: factor de riesgo para encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática

Angélica Paniagua Pérez,* Guadalupe Flores Alcántar**

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia hepática crónica es un problema de salud mundial. La encefalopatía hepática es una de sus complicaciones la cual puede llegar al coma y ocasionar la muerte; la prevalencia es de 30-80%. Los factores de riesgo conocidos para esta entidad son: alteraciones electrolíticas, infecciones, sangrado digestivo, fármacos y dieta. En este estudio, proponemos que la trombocitopenia frecuentemente observada en estos pacientes debido a hipertensión portal, hipersplenismo y disminución de tromboopoyetina, es factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía.

Objetivo: evaluar si la trombocitopenia es factor de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

Material y método: estudio de casos y controles que incluyó a dos grupos (un grupo de pacientes con encefalopatía hepática y otro sin encefalopatía), en hospitales de la Ciudad de México, de marzo del 2008 a enero del 2010. Se registraron las variables edad, género, tiempo de diagnóstico, comorbilidades, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, bilirrubina total, albúmina, AST, potasio. En el análisis estadístico comparamos estas variables con χ^2 , t Student, razón de momios e intervalos de confianza.

Resultados: la muestra fue de 60 pacientes, 30 con encefalopatía hepática y 30 sin encefalopatía. Los grupos fueron homogéneos en las variables edad, género, tiempo de diagnóstico, número de episodios previos de encefalopatía, leucocitos, hemoglobina, y albúmina ($p > 0.05$). Hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de plaquetas ($p < 0.05$). La trombocitopenia (plaquetas $< 150\ 000$) y asociación de riesgo con una razón de momios de 4.03, IC 95%: 1.3 a 11.8.

Conclusión: la trombocitopenia ($< 150\ 000$) es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática crónica (RM 4.03).

Palabras clave: encefalopatía hepática, factores desencadenantes, insuficiencia hepática, plaquetas, trombocitopenia.

ABSTRACT

Background: Liver failure is a chronic health problem worldwide. Hepatic encephalopathy is a complication that it can to produce coma and death; it has a prevalence of 30-80%. The known risk factors are: electrolyte disorders, infections, gastrointestinal bleeding, diet and drugs. In this study, we propose the thrombocytopenia commonly observed in these patients because portal hypertension, hypersplenism and low thrombopoietin, is a risk factor for encephalopathy development.

Objective: To evaluate if thrombocytopenia is a risk factor for developing hepatic encephalopathy in patients with chronic liver failure.

Methods: Case-control study that included two groups (a group of patients with hepatic encephalopathy and one without encephalopathy) in hospitals in Mexico City in March 2008 to January 2010. Variables were age, gender, time of diagnosis, comorbidities, leukocytes, hemoglobin, platelets, total bilirubin, albumin, AST, potassium.

In the statistical analysis to compare these variables χ^2 , t student, odds ratios and confidence intervals.

Results: The sample included 60 patients, 30 with hepatic encephalopathy and 30 without encephalopathy. The groups were homogeneous in the variables age, gender, time of diagnosis, number of previous episodes of encephalopathy, leukocytes, hemoglobin, and albumin ($p < 0.05$). There was a statistically significant difference in the number of platelets ($p < 0.05$). Thrombocytopenia (platelets $< 150\ 000$) and association of risk with an odds ratio 4.03, 95% CI 1.3 to 11.8.

Conclusion: thrombocytopenia ($< 150\ 000$) is a risk factor for developing encephalopathy in patients with chronic liver failure (OR 4.03).

Key words: hepatic encephalopathy, triggers, liver failure, platelets, thrombocytopenia.

* Médico residente de Medicina Interna. Hospital General Ticomán.

** Médico Internista, jefa de Enseñanza e Investigación. Hospital General Xoco. México, DF.

Correspondencia: Dra. Angélica Paniagua Pérez. Calle 14 de agosto número 23, colonia Manuel Ávila Camacho, Naucalpan de Juárez 53910, Estado de México.

Correo electrónico: angelicapaniagua@msn.com

Recibido: 16 de julio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Paniagua-Pérez A, Flores-Alcántar G. Trombocitopenia: factor de riesgo para encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática. Med Int Mex 2010;26(6):561-567.

www.nietoeditores.com.mx

En la literatura nacional existe consenso en torno a la importancia de la mortalidad por cirrosis hepática, como uno de los problemas prioritarios de salud y como una de las manifestaciones más relevantes del impacto de las bebidas alcohólicas sobre la salud pública. La insuficiencia hepática se ha ubicado en las últimas décadas dentro de las primeras 10 causas de muerte.¹

De acuerdo a las estadísticas reportadas en el 2000 por el INEGI la insuficiencia hepática fue la octava causa de muerte entre mujeres y en los hombres es la tercera causa de muerte.²

La insuficiencia hepática constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada causa de mortalidad, 20.3 defunciones por 100 000 habitantes.³

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es una complicación importante de enfermedad hepática crónica con manifestaciones neuropsiquiátricas desde alteraciones del sueño hasta coma. El estímulo de astrocitos y del estrés oxidativo inducido por el amonio, citocinas inflamatorias, que llegan al sistema nervioso central por los cortocircuitos portosistémicos, benzodiazepinas han sido consideradas causas esenciales de HE.¹¹

Desde su primera descripción en 1970, la encefalopatía hepática ha sido diagnosticada en varias ciudades del mundo con una razón de 30 hasta 80%.⁹ En México se considera que la causa principal es por alcoholismo.³

El término encefalopatía porto sistémica es usado y refleja la influencia de cortocircuitos porto-sistémicos en el desarrollo de cambios en el estado mental. La contribución de esos cortocircuitos al estado mental anormal es difícil para separar de la presencia de anomalías en el paciente con insuficiencia hepática.¹⁶

El término encefalopatía aguda es la presencia de episodios reversibles en pacientes con cirrosis. En cambio la encefalopatía crónica fue usada para describir a ambos pacientes con episodios recurrentes de encefalopatía, o bien como sujetos con continuas anomalías en el estado mental.¹⁶

Hay tres componentes fundamentales que interactúan para el desarrollo de este síndrome: derivaciones portosistémicas (que es en donde está implicada la trombocitopenia, secundario al hiperesplenismo ocasionado por la hipertensión portal), disfunción hepatocelular y los factores precipitantes.¹⁸

Todas las teorías que quieren explicar la fisiopatología de la encefalopatía hepática coinciden en alteraciones metabólicas, morfológicas y funcionales, a nivel de las membranas sinápticas neuronales y de sus neurotransmisores.

Para el manejo de los pacientes con encefalopatía hepática, remover las causas precipitantes como sangrado gastrointestinal, ingesta excesiva de proteínas, alcalosis hipocalémica, infección, constipación (con el incremento de niveles de amonio), hipovolemia, hipoglucemia, hipoxia y la administración de sedantes, son importantes.¹¹

Trombocitopenia

La trombocitopenia es una condición en la que existe disminución en el nivel plaquetario en sangre, resulta de un desequilibrio entre la producción y la destrucción de plaquetas.⁶ Se define por un conteo plaquetario menor a 150 000/mcL. Es frecuente en pacientes con cirrosis y es un marcador del estadio de la enfermedad. Más del 75% de pacientes con cirrosis tienen trombocitopenia.⁶

La trombocitopenia es una característica general en pacientes con insuficiencia hepática. Lo que se atribuye al secuestro esplénico aumentado asociado con hipertensión portal.⁵ Siendo esta la relación con la encefalopatía hepática, ya que en la presencia de cortocircuitos portosistémicos, las toxinas metabólicas, que son compuestos nitrogenados, a través de los cortocircuitos llegan al sistema nervioso central y cruzan la barrera hematoencefálica, que se encuentra alterada por el amonio, produciendo efectos neurotóxicos.¹⁹

La hipertensión portal es una complicación de enfermedades que obstruyen el flujo sanguíneo portal, como lo es la cirrosis. En esta enfermedad está incrementada la resistencia vascular al flujo sanguíneo portal. En los pacientes con cirrosis, el incremento de las resistencias vasculares intrahepáticas es resultado tanto de vasoconstricción y otros factores mecánicos como el depósito de colágena y nódulos regenerativos. Hay evidencias de que la vasoconstricción intrahepática contribuye en 25% del incremento de las resistencias vasculares y que esto es resultado de deficiencia de producción de óxido nítrico por las células endoteliales sinusoidales.⁷

La hipertensión portal está también asociada con el desarrollo de circulación colateral portosistémica que descomprime el sistema vascular portal.⁷ La circulación colateral puede favorecer la introducción de sustancias

derivadas del intestino en la circulación sistémica causando encefalopatía.

El hiperesplenismo es la causa más común de trombocitopenia en pacientes cirróticos. La función normal del bazo es remover células hematopoyéticas viejas, disfuncionales o dañadas de la circulación. Este proceso involucra reconocimiento de células defectuosas por su inhabilidad de permanecer en el parénquima esplénico.⁴

Los pacientes con cirrosis tienen hiperesplenismo, el cual se caracteriza por exceso de atrapamiento de elementos celulares por el bazo congestivo. Algunos estudios han demostrado disminución de la trombocitopenia después de la descompresión portal, presumiblemente por reducción del secuestro de plaquetas por el bazo.⁴

Así mismo, la trombocitopenia puede ser consecuencia de disminución en la síntesis de trombopoyetina por enfermedad hepática. Igualmente la mielosupresión causada por infecciones por el virus de la hepatitis C, deficiencia de ácido fólico o toxicidad por etanol tienen un efecto negativo sobre la megacariocitopoyesis.⁵

En la enfermedad hepática avanzada y en la cirrosis descompensada pueden ocurrir grados de trombocitopenia más severos.⁶ 13% de pacientes con cirrosis tienen un grado moderado de trombocitopenia, definida como un conteo plaquetario de 50 000 a 100 000.⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles realizado en pacientes con insuficiencia hepática crónica de tres hospitales de la Secretaría de Salud del D.F, Ticoman, Xoco, Balbuena, con el diagnóstico de insuficiencia hepática y que requieren hospitalización por encefalopatía hepática u otras causas.

La muestra se juntó captando a los pacientes que se atendieron en el periodo de marzo del 2008 a enero del 2010. Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se seleccionaron de acuerdo a la presencia o no de encefalopatía hepática en grupo de casos o controles, respectivamente.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula utilizada para estudios de casos y controles, que se basa en la frecuencia de exposición al factor de riesgo. Requiere la razón de momios que se pretende demostrar, exposición del factor de riesgo entre los controles, la *p* considerada (0.05), error B de 0.20, con lo que se obtiene una *N* de 30 para casos y 30 para controles.

Se seleccionaron a los que cumplieron con los criterios de inclusión, dividiéndose en grupo de casos, si presentaban encefalopatía y controles si no la presentaban.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión. Hombres o mujeres con insuficiencia hepática que ingresen con encefalopatía hepática, hombres o mujeres con insuficiencia hepática que ingresen sin encefalopatía, pero por otras causas. Edad entre 18 y 60 años de edad. El grupo de casos debe cumplir con criterios para encefalopatía. El grupo de controles no debe tener encefalopatía, pacientes que cuenten con determinación de plaquetas obtenidas durante su internamiento, ausencia de cualquier otra patología que cause encefalopatía (hipertensión, insuficiencia renal crónica, medicamentosa).

Se excluyeron los pacientes con encefalopatía de origen diferente a la hepática, con infección, sangrado de tubo digestivo, que tuvieran otras comorbilidades como demencia, delirium o evento vascular cerebral, no dar consentimiento para participar en el estudio, alguna enfermedad hematológica ya diagnosticada.

Definición de variables

Se consideró trombocitopenia, como una cuenta plaquetaria menor a 150 000, y de esta se clasifica en leve, cuando el conteo plaquetario se encuentra entre 100 000 y 150 000, moderada con plaquetas de 50,000 a 100,000 y severa cuando estas reencuentran menor a 50,000. La encefalopatía hepática se definió como dos o más de los siguientes datos: alteraciones del estado de despierto, asterixis, signo de rueda dentada, hiperreflexia, es decir datos clínicos compatibles con algún estadio de encefalopatía hepática. Otras variables consideradas son edad, definida como el número de años cumplidos en ese momento, tiempo de diagnóstico de insuficiencia hepática, tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico de insuficiencia hepática, hasta que se capta al paciente para estudio. Bilirrubina total, es aquella reportada en mg/dl, anormal cuando estaba mayor de 3 mg/dl, elevación transaminasa glutámico-oxalacética (AST) cuando se encontraba por arriba de 60 U/L.

Procedimiento

Todos los pacientes al ingresar al Servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de insuficiencia hepática se les realizó historia clínica, exploración general, con deteni- miento en la búsqueda de datos clínicos de encefalopatía

hepática, se les midió la tensión arterial, temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. De acuerdo a si tenían datos de encefalopatía se asignaron al grupo de casos y sin datos de encefalopatía al grupo de controles.

Se revisaron los expedientes de cada paciente que cumplió con criterios de inclusión y que tuvieran al menos una determinación de plaquetas en los últimos 30 días. De esta manera se logró tener dos grupos, uno de pacientes enfermos y otro de pacientes no enfermos, para revisar si la exposición al factor de riesgo estuvo presente o ausente (trombocitopenia). Así también se registraron otras variables como edad, sexo, tiempo de diagnóstico de insuficiencia hepática, cuadros previos de encefalopatía, niveles de leucocitos, hemoglobina, albúmina, bilirrubina total, AST y potasio.

Análisis estadístico

Se realiza medidas de tendencia central como media de todas las variables, así como medidas de dispersión, desviación estándar. Se compararon variables demográficas, de contexto, entre ambos grupos para establecer si existen diferencias estadísticamente significativa, utilizando pruebas de la ji al cuadrado y T de Student según el tipo de cada variable.

Se compara el promedio de plaquetas entre casos y controles con la realización de razón de momios, con la finalidad de establecer una relación de riesgo, con aplicación de intervalos de confianza (del 95%) correspondiente.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reunieron 60 pacientes, de los cuales 30 constituían el grupo de casos, es decir pacientes que cumplían con criterios de definición para encefalopatía hepática y 30 controles quienes son pacientes con insuficiencia hepática pero sin encefalopatía. El grupo de casos estaba constituido por 25 hombres y 5 mujeres, y el de controles por 24 hombres y 6 mujeres, no hubo diferencia significativa entre sexos ($p>0.05$). La edad promedio entre casos fue de 49.4 años y de 48 años para el grupo control. No se encontró diferencia significativa en la edad entre ambos grupos de acuerdo a t de Student ($p>0.05$). (Cuadro 1)

El tiempo promedio de diagnóstico entre los casos fue de 21 meses y de controles de 19 meses, y de acuerdo a la χ^2 para esta variable, no hubo diferencia significativa entre

grupos ($p>0.05$). De los pacientes del grupo de casos, 26% tenía encefalopatía hepática grado 1, 33% encefalopatía hepática grado 2, y 40% grado 3.

En cuanto a la variable de antecedente de cuadros previos de encefalopatía no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p>0.05$).

De las variables de laboratorio, se compararon nivel de leucocitos, hemoglobina, albúmina, en las que no se encontraron diferencias significativas, con una $p>0.05$. Sin embargo en el número de plaquetas, que es el factor de riesgo objetivo en este estudio, sí se encontró diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles. (Cuadro 1)

El promedio de plaquetas en el grupo de casos es de 132 856 plaquetas, y en el grupo sin encefalopatía 200 046 plaquetas. La diferencia fue significativa mediante una t de Student ($p<0.05$). Al comparar de acuerdo a la presencia o ausencia de trombocitopenia, con un valor de corte de 150 000 se encontró que los pacientes con encefalopatía, 63% tenían trombocitopenia y 37% no la presentaban. En el grupo sin encefalopatía, solo 30% tenían trombocitopenia y 70% no, con una prueba de χ^2 $p<0.05$. (Cuadro 1)

En otras variables de laboratorio donde se encontraron diferencias fueron en la bilirrubina total, niveles de AST, potasio. Así del total de bilirrubina en el grupo de casos el promedio fue de 7.23, y en el de controles de 2.3, con una t de Student significativa ($p<0.05$). Al dicotomizar esta variable con un punto de corte de 3, se encontró que 20 pacientes con encefalopatía y 7 sin encefalopatía presentaron niveles de bilirrubina >3 . Del nivel de AST los valores se encontraron más elevados en pacientes con encefalopatía, con un promedio de 119, mientras que en el grupo sin encefalopatía el promedio fue de 60.2, siendo estadísticamente significativa ($p<0.05$). Al tomar en cuenta un punto de corte de 60, del nivel de AST, se observó que quienes presentaban >60 eran 24 pacientes con encefalopatía y 14 sin encefalopatía, que de acuerdo a la ji al cuadrado hubo diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$).

Finalmente se aplicó prueba de razón de momios (RM) a las variables, cuyos promedios o frecuencias mostraron diferencias entre grupos. Se encontró una RM 4.03 para el factor de trombocitopenia ($<150\ 000$) con IC 95% de 1.3 a 11.83. Demostrándose que esta razón de momios fue significativa como riesgo para el desarrollo de encefalopatía. Para la variable potasio, una razón de momios de 1.33 (con IC del 95% 0.34 a 5.10). La elevación de AST una

Cuadro 1. Comparación entre grupos

Variables	Encefalopatía		Sin encefalopatía		χ^2 o t Student	p	
	X	%	DE	X			%
Edad (años)	49.4		13.6	48.3	8.7	0.053	>0.05
Sexo							
Fem	5	16	6	20		0.11	>0.05
Masc	25	83	24	80			
Tiempo de diagnóstico (meses)	21.6		45.6	19.2	22.3	0.35	>0.05
Cuadros previos							
Si	11		9			0.3	>0.05
No	19		21				
Leucocitos Xmm ³	10.8		6.4	9.4	4.4	1.38	>0.05
Hemoglobina	9.9		2.4	9.5	2.5	0.89	>0.05
Plaquetas	132856.667		200046.667			4.28	<0.05
<150 000	19	63.3	9	30		6.6	<0.05
>150 000	11	36.6	21	70			
Bilirrubina Total	7.23		8.8	2.3	2.5	4.02	<0.05
> 3	20	66.6	7	23.3		11.3	
< 3	10	33.3	23	76.6			
AST	119.8		97.7	60.2	22.3	4.5	<0.05
> 60	24	80	14	46.6		16.8	
< 60	6	20	16	53.3			
Potasio	3.6		0.99	4.05	0.65	2.3	<0.05
< 3.5	7	23.3	4	13.3		1.001	>0.05
> 3.5	23	76.6	26	86.6			

N= número de pacientes, DE = desviación estándar, p= valores de p

razón de momios de 4.57 (IC del 95% de 1.45 a 14.38). Y finalmente los niveles de bilirrubina total con un IR 6.57 (IC 95% 2.10 a 20). (Cuadro 2, figura 2).

DISCUSIÓN

Se hizo un estudio de factores de riesgo para encefalopatía hepática. Hasta la fecha no se ha encontrado algún diseño que tenga como objetivo específico valorar el conteo plaquetario como factor de riesgo para encefalopatía hepática.

En virtud del objetivo planteado, contamos con la ventaja de encontrarnos con un medio donde la insuficiencia hepática es altamente prevalente, conociendo que la mortalidad por esta enfermedad es de 20.3 defunciones por 100,000 habitantes.³ Además que está dentro de las primeras 10 causas de muerte en nuestro país, tanto en hombres como en mujeres.

Para poder demostrar el factor de riesgo hipotetizado en este estudio (trombocitopenia) se aislaron otros factores de riesgo clásicos (en este caso confusores) excluyendo pacientes cuya encefalopatía fue precipitada por infección y sangrado de tubo digestivo.

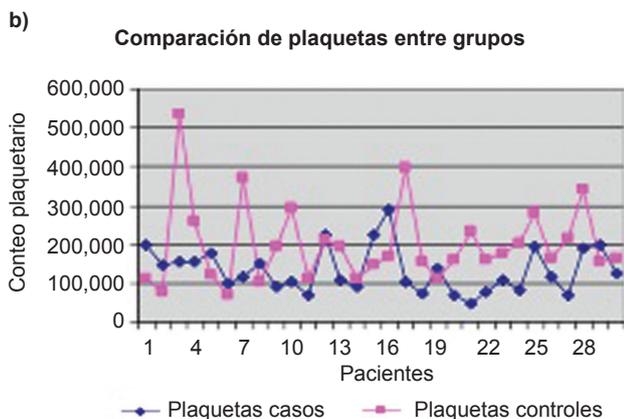
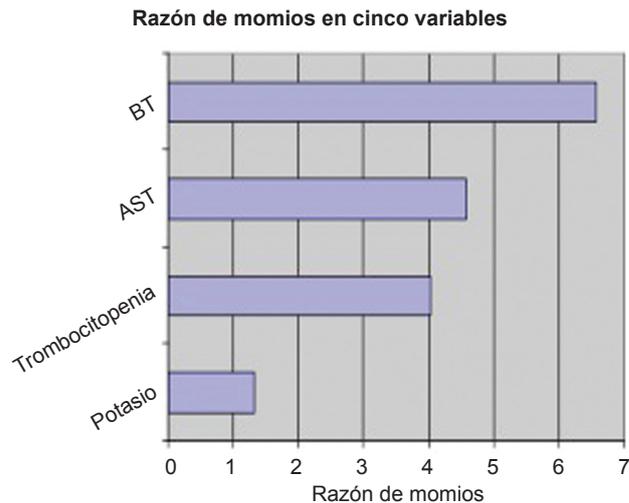
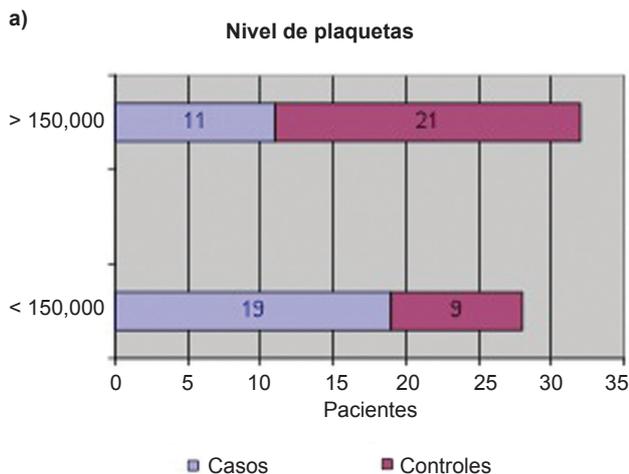


Figura 1. Comparación del conteo plaquetario entre casos y controles. **a)** Comparación del conteo plaquetario entre grupos categorizado como trombocitopenia (plaquetas <150 000) y sin trombocitopenia (>150 000). **b)** Comparación del recuento plaquetario.

Figura 2. Razón de momios. Observe el valor de razón de momios, por el IC 95% se considera estadísticamente significativa. BT= bilirrubina total. AST= transaminasa glutámico-oxalacética

Cuadro 2. Razón de momios e intervalos de confianza

Variable	RM	p	IC
Potasio	1.3	>0.05	0.34 - 5.10
Trombocitopenia	4.03	<0.05	1.3 - 11.83
AST	4.57	<0.05	1.45 - 14.38
BT	6.57	<0.05	2.10 - 20.2

RM: razón de momios; p: valor p; IC intervalo de confianza

Con los resultados de este estudio se demostró que la trombocitopenia es un factor de riesgo para insuficiencia hepática, con una razón de momios de 4.03 (IC 95%

1.3-11.8). Así mismo se encontró relación con otros factores como el incremento de bilirrubina total y de AST, que como ya se ha descrito en la literatura son marcadores de daño hepático crónico, pero no se han propuesto propiamente como factores precipitantes o marcadores de encefalopatía hepática.

En cuanto a las cifras de potasio al dicotomizar la variable (hipocalemia presente o ausente) no llega a ser estadísticamente significativa en cuanto al riesgo (razón de momios de 1.3 IC 95%: 0.34 a 5.1), sin embargo, al utilizar la variable de manera numérica es evidente que las cifras de potasio son más bajas en el grupo con encefalopatía (t Student 1.38, p<0.05) lo cual es un dato ampliamente conocido.

La causa por la que la trombocitopenia se relaciona con la encefalopatía hepática, es secundaria al desarrollo de hipertensión portal y de cortocircuitos portosistémicos que se desarrollan, facilitando la llegada de productos nitrogenados al sistema nervioso central.¹⁹

Grewal et al, han encontrado que la encefalopatía hepática tiene una incidencia de 50 a 70% de pacientes con cirrosis. Los pacientes con encefalopatía hepática tienen alteraciones en las funciones intelectuales, cambios de personalidad, y alteraciones en el nivel de conciencia y disfunción neuromuscular.⁸

Otras variables que se pudieron controlar al seleccionar a cada paciente fueron las comorbilidades, por lo que excluimos a pacientes con enfermedades importantes como las hematológicas. El resto de las variables se controló en el muestreo, la comparación entre grupos mostró alta homogeneidad, sin diferencia estadística entre las variables demográficas, y de contexto.

Las anomalías en el número y función de las plaquetas son comunes en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas.⁵

Al obtener la razón de momios para las variables trombocitopenia, elevación de bilirrubinas, elevación de AST parecen aumentar el riesgo de encefalopatía (RM de 4.03, 6.57, 4.57 respectivamente).

REFERENCIAS

1. Narro-Robles J, Gutiérrez H, López M, et al. La mortalidad por cirrosis hepática en México. Características epidemiológicas relevantes. *Salud Pública de Mex* 1992; 34: 378-387.
2. Estadística de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Pública de México* 2002;44 (3):266- 282.
3. Campollo O, Valencia J, Berumen A, et al. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública de México* 1997;39(003): 195-200.
4. Trotter J. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin liver dis* 2006; 10: 665-678.
5. Hugenholtz G, Porte R, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 11-20.
6. Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 487-501.
7. Moreau R, Lebrec D. Molecular and structural basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 445-457.
8. Grewal P, Martin P. Care of the Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 331-340.
9. Bajaj J. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14(23): 3609-3615.
10. Kalaitzakis E, Josefsson A, Björnsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology* 2008; 8: 46-54.
11. Minemura M, Tajiri K, Yukihiko S. Systemic abnormalities in liver disease. *World Gastroenterol* 2009; 15(24): 2960-2974.
12. Bernal W, Hall C, Karvellas C, Auzinger G, Sizar E, Wendon J. Arterial Ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-1852.
13. Bhatia V, Singh R, Acharya S. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006; 55: 98-104.
14. Monroe D, Hoffaman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver disease* 2009; 13: 1-9.
15. George T, Ho-Tin-Noe B, et al. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood*.2008 may 15; 111(10): 4958-4964.
16. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy –Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35(3), 2002.
17. Planas R, Balleste B, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus related cirrosis. *J Hepatol* 2004; 40: 823-830.
18. Sherlock S, Dolley J. Hepatic encephalopathy. Blackwell Science, 1997: 87-102.
19. Abou Assi, Vlahcevic R. Hepatic encephalopathy: a metabolic consequence of cirrosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001; 109:52-70.

Insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos comparada con pacientes diabéticos e hipertensos

Eduardo Medina García,* Alberto Francisco Rubio Guerra,** Germán Vargas Ayala,*** Xóchitl Rivera Herrera*

RESUMEN

Objetivo: comparar la enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos tipo 2 con pacientes que además padecen hipertensión arterial sistémica.

Material y Métodos: se comparó el índice tobillo-brazo de pacientes diabéticos con pacientes diabéticos e hipertensos. Se excluyó a pacientes en quienes por cuestiones técnicas no fuera posible tomar de manera adecuada el índice tobillo-brazo o a quienes tuvieran alto riesgo para enfermedad arterial periférica (ej. tabaquismo intenso). Se midió el índice tobillo-brazo y estudios de laboratorio al momento del reclutamiento.

Resultados: se incluyeron 50 pacientes, 25 en cada grupo. La media de edad fue de 53.68 años en el grupo de diabetes mellitus tipo 2 y de 45.04 años en el de diabetes mellitus tipo 2/hipertensión arterial sistémica, excepto en el género los grupos fueron homogéneos. Las variables bioquímicas fueron similares. Obtuvimos un índice tobillo-brazo de 1.02 en el grupo de diabetes mellitus tipo 2 y de 1.07 en el de diabetes mellitus tipo 2/hipertensión arterial sistémica con una $p=0.25$. Considerando un índice tobillo-brazo ≤ 0.9 como enfermedad arterial periférica se obtuvo 2.82 con IC 95% 0.44-12.44, $p=0.16$; al comparar índice tobillo-brazo $\Rightarrow 1.3$, hubo 4 pacientes (15.38%) en el grupo de diabetes mellitus tipo 2/hipertensión arterial sistémica, y ninguno en el grupo de diabetes mellitus tipo 2 [OR de 10.6, con IC 95% 0.54 – 207.7, $p=0.11$]

Discusión: la hipertensión no aumenta el riesgo de enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Dado que el índice tobillo-brazo $\Rightarrow 1.3$ se observa en 16% de pacientes con hipertensión arterial sistémica y en 0% sin ella deberán realizarse nuevos estudios sólo con este fin.

Conclusiones: la hipertensión arterial sistémica no incrementa de manera significativa el riesgo de IAP en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: ITB (índice tobillo-brazo), EAP (enfermedad arterial periférica), riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: To compare peripheral arterial disease (PAD) in type 2 diabetic patients who also suffer from hypertension.

Material and Methods: We compared the ankle-brachial index (ABI) of diabetic patients with diabetic and hypertensive patients. We excluded patients in whom technical issues can't adequately take the ABI or who have high risk for PAD (eg heavy smoking). ABI was measured and laboratory studies at the time of recruitment.

Results: 50 patients, 25 in each group. The mean age was 53.68 years in the diabetes mellitus tipo 2 group and 45.04 years for DM2/Hypertension, except in the genus groups were homogeneous. The biochemical variables were similar. We obtained an ABI of 1.02 in the DM2 group and 1.07 in that of DM2/Hypertension with $p=0.25$. Whereas an ABI ≤ 0.9 and PAD was obtained 2.82 with a 95% 0.44-12.44, $p=0.16$; By comparing $\Rightarrow 1.3$, There were 4 patients (15.38%) in the DM2/HAS group and none in group DM2 [OR 10.6, with 95% CI 0.54 - 207.7, $P=0.11$]

Discussion: hypertension increases the risk of PAD in patients with DM2. Since the ABI $\Rightarrow 1.3$ is observed in 16% of patients with hypertension and in 0% without further studies should be made only for this purpose.

Conclusions: The hypertension doesn't significantly increase the risk of PAD in patients with DM2.

Key words: ankle-brachial index (ABI), peripheral arterial disease (PAD), cardiovascular risk.

* Médico residente de Medicina interna, Hospital General Ticomán; Secretaría de Salud del Distrito Federal.

** Jefe de enseñanza del Hospital General Ticomán.

*** Jefe de servicio de Medicina interna, Hospital General Ticomán.

* Médico residente de medicina interna, Hospital General Ticomán; Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Este artículo debe citarse como: Medina-García E, Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Rivera-Herrera X. Insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos comparada con pacientes diabéticos e hipertensos. Med Int Mex 2010;26(6):568-572.

www.nietoeditores.com.mx

La enfermedad vascular periférica afecta, según estadísticas de Estados Unidos y de Europa, a 12 a 14% de la población.¹ Se sugiere que en Estados Unidos existen entre 8 y 12 millones de personas² con enfermedad arterial periférica³ y se han documentado dos millones de afectados en la actualidad con enfermedad sintomática. El principal factor de riesgo para la enfermedad es la aterosclerosis, por lo que factores relacionados con su desarrollo son los principales promotores de la enfermedad, de ellos el tabaquismo es el principal, con hasta 80% de fumadores en pacientes con enfermedad arterial periférica.⁵ Dado que la mayoría de los casos es asintomático, el diagnóstico se realiza con tamizaje mediante el índice tobillo-brazo,⁶ prueba con sensibilidad y especificidad que rondan 90% y 100%, respectivamente,⁷⁻¹⁰ y sólo 20% presentará la típica claudicación intermitente.¹¹ El índice tobillo-brazo diagnóstico de enfermedad arterial periférica es menor a 0.9, siendo normal un índice menor a 1.3 y mayor a 0.9. Se considera entonces un índice entre 0.9 y 0.7 como con enfermedad leve, entre 0.7 y 0.4 con enfermedad moderada y menor a 0.4 con enfermedad grave.⁶ Dado que un índice tobillo-brazo mayor a 1.3 se asocia con riesgo cardiovascular² y por lo regular refleja calcificación de la íntima y nula compresión deberá ser evaluado con otro método.⁵ Los métodos invasivos de diagnóstico se reservarán para pacientes candidatos a cirugía en quienes conocer la zona de estenosis sea fundamental, descartando previamente contraindicaciones para los procedimientos y vigilando complicaciones relacionadas con la administración de contraste.^{12,13} Según datos del año 2000 el 10.8% de la población en México es diabética¹⁴ y es la diabetes mellitus uno de los principales factores de riesgo para enfermedad arterial periférica⁵ mientras que 30.05% de la población es hipertensa;¹⁵ si consideramos que 46.2% de los diabéticos mexicanos son hipertensos¹⁴ un aproximado de 5 millones, es de esperar que este grupo de personas tenga aún más elevado riesgo cardiovascular. La relación de múltiples factores de riesgo cardiovascular ha sido analizada previamente;¹⁶ el estudio NHANES de hecho menciona que 72% de los pacientes con enfermedad arterial periférica presentaba al menos dos factores de riesgo.¹⁷ Además el hecho de que al controlar de manera adecuada la presión arterial disminuyan los eventos cardiovasculares¹⁸ sugiere potenciación de ambos factores de riesgo. De ahí la importancia de evaluar la presentación de enfermedad arterial periférica en los pacientes con

diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión respecto a los solamente diabéticos buscando diferencias que pudieran tener impacto epidemiológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población analizada fue pacientes de la consulta de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, SSDF. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años que previamente hubieran aceptado participar en el estudio; dichos pacientes tenían el antecedente de haber sido diagnosticados con diabetes mellitus de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes y acordes con la Norma Oficial Mexicana para la diabetes; es decir, al menos dos determinaciones en ayuno de glucosa mayor a 126 mg/dL o una prueba de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa a las dos horas de más de 200 mg/dL o una única determinación aleatoria con más de 200 mg/dL más síntomas de hiperglucemia. Igualmente los pacientes con diagnóstico de hipertensión de acuerdo con los criterios del Séptimo reporte del Comité Nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (JNC 7) es decir, con dos determinaciones iguales o mayores a 140/90 mmHg. Previa aceptación por el comité de Ética del Hospital General de Ticomán SSDF, se invitó al paciente a participar en el estudio, y se solicitó la firma del "consentimiento informado". La identificación de los pacientes se realizó mediante su búsqueda en los expedientes del propio hospital. En su cita inicial se determinó el índice tobillo-brazo para lo que se utilizó el doppler vascular LifeDop L150R, fabricado por *Summit Dopplers* en los Estados Unidos y se solicitaron estudios de laboratorio basales: glucemia, urea y creatinina, perfil de lípidos.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes de los que 25 se asignaron al grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 y 25 al grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica; las características basales de los pacientes se detallan en el Cuadro 1.

De las características basales de ambos grupos cabe resaltar que las variables son estadísticamente homogéneas; siendo sólo diferentes la distribución por géneros en los grupos, sin que esto lo consideremos relevante para

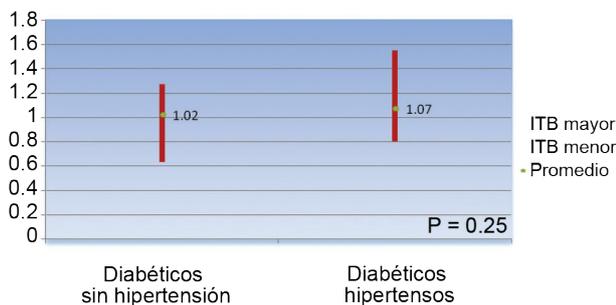
Cuadro 1. Características basales de los pacientes en ambos grupos

Variable	DM2 (n=25)	DM2 + HAS (n=25)	p†
Género			.01 (IC 95% .06-.42)
Masculino	3	9	
Femenino	22	16	
Edad	53.68 años	45.04 años	0.36 (IC 95% -3.50 a 9.18)
IMC	31.25 kg/m2	30.67 kg/m2	0.70 (IC 95% -2.47 a 3.61)
Glucemia	156.16 mg/dL	178.32 mg/dL	0.24 (IC 95% -59.72 a 15.40)
Colesterol	209.67 mg/dL	214.36 mg/dL	0.76 (IC 95% -36.1 a 26.71)
LDL	109.57 mg/dL	129.09 mg/dL	0.16 (IC 95% -47.55 a 8.52)
HDL	37.84 mg/dL	34.66 mg/dL	0.30 (IC 95% -2.99 a 9.35)
Triglicéridos	315.32 mg/dL	325.71 mg/dL	0.79 (IC 95% -89.57 a 68.79)
Dep. Creatinina calculada‡	116.01 ml/min	114.42 ml/min	0.92 (IC 95% -34.24 a 37.43)
Índice tobillo-brazo	1.02 mmHg	1.07 mmHg	0.25 (IC 95% -0.16 a 0.04)

*Se compararon mediante la prueba t de student.
 ** Todas las variables cuantitativas son manejadas con su media.
 DM2=diabetes mellitus 2, HAS=hipertensión arterial sistémica
 † Se consideró una p < 0.05 como estadísticamente significativa.
 ‡ Calculada mediante la fórmula de Crockoff-Gault.

nuestros resultados pues en los diferentes estudios que en relación a la epidemiología del padecimiento no se ha visto que haya diferencias de géneros. De los demás factores de riesgo considerados en el análisis es de importancia que la distribución de pacientes con dislipidemia es equivalente en los dos grupos, así como su función renal.

La medición del índice tobillo brazo en los diferentes grupos nos permite la realización de la siguiente gráfica:



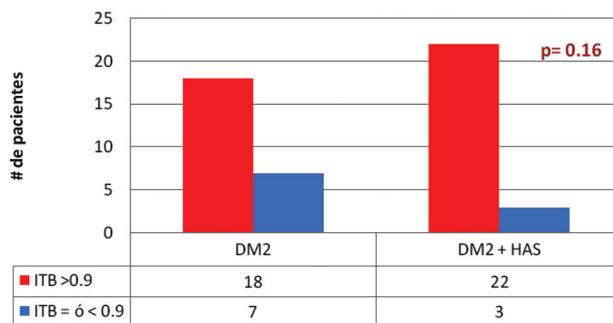
Gráfica 1. Comparación de la media del índice tobillo-brazo entre los grupos

*ITB= índice tobillo-brazo.

Al comparar los valores del índice tobillo-brazo entre los grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tomando en consideración un índice tobillo-brazo igual o menor a 0.9 como insuficiencia arterial periférica,

observamos que en el grupo de los pacientes diabéticos sin hipertensión, 7 pacientes (28%) tuvieron insuficiencia arterial periférica, mientras que en el grupo de diabéticos hipertensos 3 pacientes (12%) la presentaron; es decir OR 2.85 con IC 95% 0.64-12.64 (p= 0.16).



Gráfica 2. ITB 0 ó < 0.9

Al considerar tanto el índice tobillo-brazo igual o menor a 0.9 así como el igual o mayor a 1.3 como insuficiencia arterial periférica (en este último caso por las razones que ya mencionamos previamente) tenemos que, tanto en el grupo de pacientes sólo con diabetes mellitus 2 como en el grupo con diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica hubo 7 pacientes con enfermedad arterial periférica (28%).

Sin embargo, al tomar en cuenta que el índice tobillo-brazo igual o superior a 1.3 significaría una expresión máxima de insuficiencia arterial, con un componente de calcificación de la íntima de las arterias, con imposibilidad para colapsarse ante la presión del esfigmomanómetro, se encontró entonces que 4 pacientes (15.38%) en el grupo de diabéticos e hipertensos presentaban un índice tobillo-brazo por encima de 1.3, mientras que ningún paciente en el grupo de diabetes sin hipertensión alcanzó esta cifra, lo que nos da un OR de 10.6, con IC 95% 0.54 – 207.7, con una $p=0.11$.



Gráfica 3. ITB = ó > 1.3

DISCUSIÓN

No existe un incremento significativo en la presentación de insuficiencia arterial periférica en los pacientes hipertensos que son diabéticos. Si bien incluso en las consideraciones iniciales existía diferencia entre los grupos que podría sugerir que incluso la hipertensión podría ser un factor protector, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas y se diluían en cuanto se consideraba al índice tobillo-brazo superior a 1.3 como insuficiencia arterial periférica. Estos datos concuerdan con las conclusiones referidas en las guías actuales de insuficiencia arterial periférica donde se menciona que los estudios de asociación entre la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad arterial periférica son contradictorios y que en los estudios en que se ha observado asociación esta ha sido débil,⁵ a diferencia de la asociación de estos dos factores de riesgo en la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular cerebral donde la disminución de la presión arterial reduce de manera significativa la aparición de eventos isquémicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.¹⁸

Un dato interesante que se observó en este estudio fue la presentación de un índice tobillo-brazo igual y mayor a 1.3, lo que si bien por definición no puede ser considerado insuficiencia arterial periférica, sí refleja habitualmente calcificación de la íntima de las arterias y en general suele asociarse a la diabetes mellitus y a la insuficiencia renal crónica; en nuestros datos este índice se presentó en 4 pacientes del grupo con hipertensión y en ninguno de los pacientes con diabetes solamente. Ya Resnick y cols.¹⁹ reportaban en 2004, la asociación entre un índice tobillo-brazo en ese estudio mayor a 1.4 y el incremento de la mortalidad por causa cardiovascular equivalente al observado con índice tobillo-brazo iguales o menores a 0.9; es decir, cifras en las que de los pacientes que son diagnosticados con esta entidad, el 55% mueren debido a enfermedad coronaria y el 10% morirá de enfermedad cerebrovascular y un 10% más morirá de otro evento vascular (comúnmente de ruptura de aneurisma aórtico), mientras que sólo el 25% fallecerá de causas no vasculares.¹⁷ Incluso a 10 años de seguimiento aproximadamente el 50% de los pacientes sintomáticos al inicio del seguimiento habrán muerto, mientras que el 25% de los no sintomáticos también habrán fallecido.¹⁸ Desafortunadamente, no habiendo sido diseñado con ese objetivo nuestro estudio y por lo tanto el cálculo de la n , los resultados no son significativos (OR de 10.6, con IC 95% 0.54 – 207.7, $p=0.11$) y se requieren nuevos estudios para corroborar si efectivamente la hipertensión arterial periférica incrementa de manera significativa el índice tobillo-brazo.

Nuestro estudio tiene las limitantes de no haber considerado el tiempo de evolución de la diabetes mellitus 2 como de la hipertensión arterial sistémica, además de no haberse considerado la terapéutica utilizada dentro de las variables que pudieron haber influido en los resultados. Aunque en este estudio no parece existir aumento del riesgo de enfermedad arterial periférica significativo en los pacientes con hipertensión y diabetes mellitus 2 comparados con los pacientes que padecen diabetes mellitus 2 sin hipertensión, es importante considerar que el control de presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus claramente reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, tales como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral por lo que sin duda son vigentes las metas actuales de reducción de la presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus 2.

REFERENCIAS

1. Shammass NW. Epidemiology, clasification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(2):229-234.
2. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: Epidemiology and clinical significance. *Am Fam Physician* 2006;73 supp 4:S2-S7.
3. Gey DC, Lesho EP, Manngold J. Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician* 2004;69:525-532.
4. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease. Morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-699.
5. Hirsch,AT, Haskal,ZJ, Hertzler,NR, et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11):e463-e654.
6. White C. Intermittent Claudication. *N Eng J Med* 2007;356:1241-1250.
7. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22(4):391-398.
8. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;17:248-254.
9. Feigelson HS, Criqui MH, Fronck A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 1994;140:526-534.
10. Nassoura ZE, Ivatury RR, Simon RJ. A reassessment of Doppler pressure indices in the detection of arterial lesions in proximity penetrating injuries of extremities: a prospective study. *Am J Emerg Med* 1996;14:151-156.
11. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C et al. Functional decline in peripheral arterial disease. Associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004;292:453-461.
12. Shah DJ, Brown D, Kim RJ, Grizzard JD. Magnetic resonance evaluation of peripheral arterial disease. *Cardiol Clin* 2007;25:185-212.
13. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):59K-77K.
14. Stevens G, Díaz RH, Thomas KJ, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S et al. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries and risks factors. *PLoS Med* 2008;5(8):e125.
15. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Grupo ENSA-2000, Attie F et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
16. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertense Res* 1995;18:181-196.
17. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
18. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive Blood Pressure Control Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2003;107:753-756.
19. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, MPH, Fabsitz RR et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-Cause and cardiovascular disease mortality the strong heart study. *Circulation* 2004;109:733-739.
20. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
21. Criqui MH, Longer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al. Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 1992;326:381-386.

Laringitis por reflujo: ¿mito o realidad?

José María Remes-Troche,^{*,**} Amyra Ali Azamar-Jacome^{**}

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es un trastorno gastrointestinal frecuente que representa una de las causas de consulta más comunes en medicina general y gastroenterología. Está descrito que la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede asociarse a manifestaciones otorrinolaringológicas como laringitis, tos crónica, odinofagia, escurrimiento nasal posterior y asma. En su fisiopatología se involucran mecanismos directos e indirectos, considerándose al ácido como el agente más nocivo, aunque otras sustancias pueden lesionar las estructuras laríngeas como pepsina, moco y contenidos duodenales. El diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico laríngeo se basa en las respuestas a cuestionarios específicos, laringoscopia y la pHmetría ambulatoria de 2 canales. Independientemente del método diagnóstico empleado, cuando se asume que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es causa de síntomas laríngeos, en la actualidad el uso de medicamentos que suprimen el ácido (especialmente IBPs) constituye la piedra angular del tratamiento, aunque los resultados clínicos sobre su efectividad son muy controversiales. En la presente revisión se analizan los aspectos más controversiales respecto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones laríngeas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Palabras clave: laringitis, reflujo, mito, realidad.

ABSTRACT

Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is a frequent gastrointestinal disorder that has become one of the most common conditions presenting in general and gastroenterology practice. Recently, it has been described that GERD may have otolaryngological manifestations such as laryngitis, chronic cough, odynophagia, posterior nasal drip and asthma. Several pathophysiological mechanisms have been described, but abnormal acid exposure is the most important. However, there is evidence that other substances can damage laryngeal structures, such as pepsin, mucus and duodenal content). Laryngeal GERD is diagnosed by using specific questionnaires, or by the presence of laryngeal signs in the laryngoscopy or by the detection of abnormal acid exposure using a dual ambulatory pH monitoring. Suppressant acid secretion drugs (specifically PPI's) represent the gold standard therapy when laryngeal symptoms are related to GERD. However, the evidence regarding the effectiveness of PPI's in laryngeal GERD are controversial. In this review, we analyze the most relevant issues regarding the pathophysiology, diagnosis and treatment of laryngeal GERD.

Key words: reflux, laryngitis, myth, reality.

Se estima que 40% de los adultos tienen pirosis y/o regurgitación al menos una vez al mes, 20% al menos una vez a la semana y 7% diariamente.^{1,2,3} La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa una de

las causas más comunes de consulta al médico general y al gastroenterólogo. La mayoría de estos pacientes consumen en algún momento medicamentos que inhiben la secreción gástrica de ácido, por lo que el impacto socio-económico de esta enfermedad es elevado.⁴ Además, la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene un significativo impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes ya que la persistencia de los síntomas afecta frecuentemente el desempeño de sus actividades laborales y sociales.

En la última década ha habido importantes avances diagnósticos y terapéuticos que han permitido un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y determinar que esta enfermedad es una entidad clínica heterogénea que incluye una variedad de síntomas y situaciones clínicas, ya que además de la pirosis y regurgitación, los pacientes presentan otros síntomas asociados como dolor torácico no cardíaco y manifestaciones laríngeas y pulmonares.

* Investigador titular de tiempo completo, Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

** Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés, Veracruz, Ver.

Correspondencia: Dr. José María Remes-Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, colonia Flores Magón, Veracruz 91400, Ver. Correo electrónico: joremes@uv.mx, jose.remes.troche@gmail.com
Recibido: 25 de junio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Remes-Troche JM, Azamar-Jacome AA. Laringitis por reflujo: ¿mito o realidad? Med Int Mex 2010;26(6):573-582.

www.nietoeditores.com.mx

De acuerdo al consenso de expertos realizado en Montreal en el 2006,⁵ en donde se define que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es “una condición que se desarrolla cuando el contenido gástrico refluye causando síntomas y/o complicaciones”, existen asociaciones bien establecidas de síntomas extra-esofágicos a enfermedad por reflujo gastroesofágico como el asma, laringitis, tos y erosiones dentales. En la presente revisión analizaremos la evidencia disponible respecto al papel de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus manifestaciones laríngeas, considerando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe múltiple evidencia que demuestra que la enfermedad por reflujo gastroesofágico causa signos y síntomas laríngeos (Cuadro 1), y a esta entidad se le ha denominado laringitis por reflujo, reflujo atípico, reflujo extra-esofágico, o reflujo laríngeo-faríngeo.

En la actualidad, se estima que cerca de 4-10% de las consultas de otorrinolaringología son debidas a molestias laríngeas probablemente asociadas a enfermedad por reflujo gastroesofágico.⁶ La prevalencia de este diagnóstico se ha incrementado en los últimos años.⁷ Los síntomas comunes de presentación incluyen pirosis, ardor de garganta, carraspera, tos crónica, globo faríngeo, disfagia, sensación excesiva de flemas, odinofagia y escurrimiento nasal posterior. Sin embargo, es pertinente enfatizar que estos síntomas no son específicos ya que también pueden presentarse en pacientes con exposición a agentes irritantes como el tabaco, el humo y otros alérgenos.

Cuadro 1. Signos y síntomas potencialmente asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico laríngeo

<i>Signos</i>	<i>Síntomas</i>
• Edema laríngeo	• Disfonía
• Hiperemia laríngea	• Ronquera
• Empedrado en faringe posterior	• Ardor de garganta
• Cambios interarritenoideos	• Otalgia
• Granulomas	• Aclaramiento excesivo
• Úlceras por contacto	• Tos crónica
• Pólipos laríngeos	• Globo faríngeo
• Edema de Reinke	• Disfagia
• Estenosis subglótica	• Escurrimiento posterior
• Apnea	• Apnea
• Cáncer de laringe	• Laringospasmo
	• Asma

La ronquera asociada a enfermedad por reflujo gastroesofágico ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes vistos en la consulta de otorrinolaringología. Varios estudios en pacientes con ronquera que no respondían al tratamiento convencional, demostraron que en el 55-79% de los casos se presentaba reflujo ácido, esto demostrado por pHmetría ambulatoria de 24 horas.⁸ La laringitis crónica y el ardor de garganta difícil de tratar están asociados con reflujo ácido hasta en el 60% de los casos.⁹ La enfermedad por reflujo gastroesofágico ocupa el tercer lugar como causa de tos crónica, únicamente después de los problemas sinusales y asma, siendo responsable del 20% de los casos.^{10,11} El globo faríngeo (sensación de cuerpo extraño en la garganta más pronunciado entre comidas y que desaparece en las noches) tiene su origen en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 25-50% de los casos.¹² Finalmente, el cáncer laríngeo ha sido asociado a enfermedad por reflujo gastroesofágico en buen número de series de casos.¹³

Sin embargo, la relación causa-efecto entre enfermedad por reflujo gastroesofágico y los signos y síntomas laríngeos está lejos de ser establecida, y sigue siendo muy controversial. Muchos pacientes diagnosticados inicialmente con enfermedad por reflujo gastroesofágico como causa de sus signos laríngeos no presentan exposición ácida anormal durante el monitoreo del pH, y más aún no responden sintomáticamente a la supresión ácida agresiva. En estos casos es habitual que el otorrinolaringólogo argumente que la supresión ácida no es adecuada o que otros agentes diferentes al ácido (bilis, gas, enzimas pancreáticas, etc.) son responsables de signos y síntomas. Por otra parte, el gastroenterólogo asume que seguramente existen otros agentes irritantes diferentes a la enfermedad por reflujo gastroesofágico que causan dicha sintomatología. Esta controversia resulta en un incremento considerable de costos ya que se realizan pruebas y se prescriben tratamientos inapropiados, además de que resulta en una gran frustración por parte de los médicos y en confusión e insatisfacción por parte de los pacientes. Entonces, si bien se sugiere que existe una asociación probable entre laringitis y reflujo, porque al momento de analizar dicha relación en la práctica clínica los resultantes son poco contundentes. Existen áreas en donde la evidencia ha mostrado resultados tan variables que merecen la pena analizarse de forma independiente.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos potenciales por los cuales la enfermedad por reflujo gastroesofágico contribuyen a los signos y síntomas extra-esofágicos involucran mecanismos directos (aspiración) o indirectos (mediados neuralmente).¹⁴ Por ejemplo, se cree que el reflujo provoca tos debido a que existe reflujo esofágico que asciende hasta la laringe, faringe o incluso el árbol bronquial irritando de forma local provocando así el reflejo de la tos. También puede deberse a que aunque existe reflujo patológico solo localizado en el esófago distal, esto desencadena un reflejo esófago-traqueo-bronquial el cual es mediado por el nervio vago. En el caso de la laringitis por reflujo, los mecanismos son similares, pero se sabe que la mucosa laringe es más sensible al ácido que otras estructuras.

Aunque se asume que el ácido es el agente más nocivo para las estructuras laríngeas, existen otras sustancias que también pueden lesionar estas estructuras como la pepsina, el moco, los contenidos duodenales (las sales biliares y las enzimas pancreáticas).^{14,15} En la práctica es muy difícil determinar si los síntomas son resultado de la exposición de un solo agente, ya que normalmente lo que refluye del estómago al esófago es una mezcla del contenido gástrico y las secreciones duodenales. Además, para que se irrite la laringe no se necesitan grandes cantidades de reflujo ácido o que el reflujo sea continuo, especialmente si existen otros cofactores irritantes como el tabaquismo, el consumo crónico de alcohol, el abuso de la voz o escurrimiento nasal posterior.¹⁴

Estudios en animales han demostrado que el ácido y la pepsina causan inflamación, irritación y ulceración de las estructuras laríngeas.^{6,16} Aunque no existen estudios respecto al potencial nocivo de las sales biliares y la tripsina en la laringe, no se ha podido determinar el verdadero papel que juegan estas sustancias. Si se considera que solo 54% de los pacientes con sospecha de reflujo laringo-faríngeo tienen exposición esofágica anormal al ácido cuando se realiza una pHmetría ambulatoria de 24 horas, es lógico pensar que existen otras sustancias que pueden irritar la laringe.⁹ Con el reciente advenimiento de la pHmetría con impedancia eléctrica intraluminal (pH-IEI), una técnica que permite evaluar las características físicas del reflujo (ácido, no-ácido, gas, líquido, mixto), se espera conocer un poco más el papel del reflujo no ácido en los síntomas extra-esofágicos. Por ejemplo, el

estudio multicéntrico de Mainie y col.¹⁷ demostró que el 42% de los pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico a pesar de tratamiento tuvieron síntomas asociados a reflujo no-ácido, y en los que tenían síntomas atípicos este fenómeno se observó en un 22%. Recientemente, el mismo grupo de autores evaluó por primera vez la utilidad clínica de la pH-impedancia laríngea en 37 pacientes con síntomas extra esofágicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (19 con asma y 18 con tos crónica) y demostraron que la mayoría de los episodios de reflujo que alcanzan el sensor localizado a 1 cm de la faringe son no-ácidos. En este estudio, el número total de reflujos ácidos detectados en todos los pacientes fue de 2, mientras que se detectaron 142 reflujos no-ácidos.¹⁸ Más importante fue el hecho de que el volumen de estos episodios no ácidos fue mayor que los ácidos, y se presentaron con mayor frecuencia en aquellos sujetos que tuvieron asociación de síntomas positiva durante la realización del estudio.

Un concepto novedoso que pudiera explicar el hecho de que muchos pacientes con diagnóstico de reflujo laringo-faríngeo no respondan al tratamiento con dosis altas de IBPs, es el de reflujo esófago-faríngeo (REF). Este término, descrito por Belafsky y col.¹⁹ mediante videofluoroscopia, se refiere a la regurgitación de contenido proveniente del esófago proximal (que no ha entrado al estómago y no se ha mezclado con el ácido) en la laringofaringe como consecuencia de un aclaramiento esofágico anormal. Así pues, como el material regurgitado no es ácido los inhibidores de la secreción ácida no son efectivos. Se asume entonces que existe una dismotilidad esofágica a nivel de la zona de transición que favorece la estasis de alimento o saliva que refluye condicionando los síntomas laríngeos típicos. En este contexto, el uso de medicamentos procinéticos que favorezcan el aclaramiento esofágico debe de considerarse como indispensable en el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Existen dos pruebas que se han utilizado para demostrar la existencia de reflujo laringo-faríngeo: la laringoscopia y el monitoreo ambulatorio del pH laríngeo durante 24 horas.

Laringoscopia: aunque la visualización directa de la laringe es la prueba más utilizada para determinar la existencia de laringitis por reflujo, su utilidad diagnóstica es incierta.²⁰

El examen laríngeo en este grupo de pacientes puede mostrar cambios sutiles o dramáticos. Desde la descripción inicial de Delahunty y Cherry²¹ quienes demostraron la existencia de úlceras en las cuerdas vocales de pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico, múltiples hallazgos han sido asociados a RFL como el eritema posterior del cricoides, eritema y edema de cuerdas vocales, edema y eritema interaritenoides, pólipos laríngeos, etc (Figura 1). La inclusión de alteraciones mínimas como el eritema y el edema de las estructuras laríngeas en la identificación de reflujo laringo-faríngeo ha aumentado la sensibilidad de la laringoscopia, a expensas de su especificidad. Esto podría explicarse porque algunos pacientes con signos laríngeos no responden a la terapéutica convencional de enfermedad por reflujo gastroesofágico.⁹ Una encuesta reciente encontró que los otorrinolaringólogos se basaban en el eritema y edema de la laringe para diagnosticar reflujo laringo-faríngeo, los cuales son demasiado subjetivos y poco específicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico.²² No existen signos determinados, universalmente aceptados y utilizados para definir las anomalías laríngeas asociadas a enfermedad por reflujo gastroesofágico; de tal forma que debemos cuestionar la especificidad de los signos actualmente utilizados para diagnosticar reflujo laringo-faríngeo.

En el 2007, Vavricka y col.²³ evaluaron la prevalencia de cambios laríngeos asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico en 132 pacientes con evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva comparado con 132 sujetos controles. En este estudio, la laringe fue

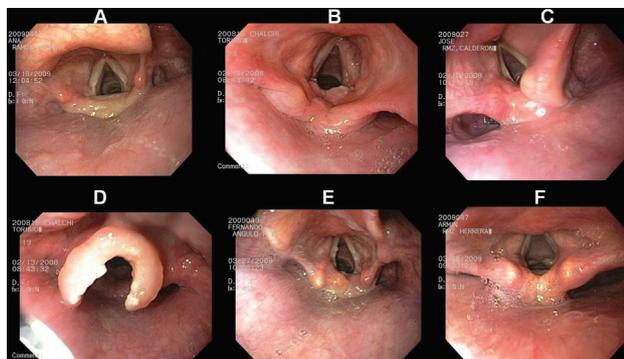


Figura 1. Alteraciones laríngeas relacionadas a enfermedad por reflujo detectadas mediante visualización directa endoscópica: A) Laringe normal, B) Empedrado de faringe posterior y eritema aritenoides, C) Edema interaritenoides, D) Granuloma en epiglotis, E) Irregularidades en faringe posterior e imagen de pseudopólipo en cuerda vocal verdadera y F) cáncer de laringe en etapa temprana.

evaluada durante la endoscopia de rutina y la laringe fue analizada por otorrinolaringólogos y gastroenterólogos cegados al estudio. Los autores encontraron que el 85% de todos los sujetos evaluados tuvieron irritación de al menos 1 de las 10 zonas laríngeas evaluadas, y que la prevalencia entre pacientes y controles fue muy similar. Aparentemente el empedrado de la faringe posterior fue más prevalente en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (64% vs. 50% p=0.004)

El confiar en signos laríngeos subjetivos combinado a la poca concordancia inter e intraobservador sobre los mismos, ha resultado, con el tiempo, en la posibilidad de que lo que inicialmente se había considerado como reflujo laringo-faríngeo se deba a otras etiologías como alergias, tabaquismo, alcoholismo e irritación crónica de la faringe posterior.¹⁴

A pesar de esto, se han diseñado herramientas diagnósticas clínicas como el sistema de puntaje de hallazgos de reflujo (reflux finding score, RFS) que se basa en anomalías localizadas en el área subglótica, la comisura posterior, las cuerdas vocales, la obliteración ventricular, la presencia de granulomas y el edema laríngeo difuso.²⁴ Usando este sistema de puntaje, una puntuación mayor a 7 sugiere el diagnóstico de laringitis por reflujo. Utilizando este sistema de puntuación Oelschlager y col²⁵ en un estudio de 76 pacientes con síntomas laríngeos, demostraron que el 83% de los pacientes que tuvieron un puntaje mayor a 7 del RFS y evidencia de reflujo durante la pHmetría respondieron al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBPs) comparado con el 44% de los pacientes que tuvieron puntajes menor a 7. Este estudio sugiere que el sistema RFS y la pHmetría son métodos diagnósticos complementarios ante la sospecha de laringitis por reflujo. Sin embargo hay que destacar que en este estudio solo el 27% de los 76 pacientes tuvieron ambos estudios anormales.²⁵ Aunado a esto, la evaluación laringoscópica de sujetos normales sin enfermedad por reflujo gastroesofágico sugiere que el tejido laríngeo normal es una rareza. En el estudio mejor realizado sobre la prevalencia de signos laríngeos en sujetos sanos (sin evidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico), Vaezi y col²⁶ demostraron que 87% (91/105) de los voluntarios sanos tuvieron hallazgos anormales. Los hallazgos más comunes fueron el eritema interaritenoides, el empedrado de la faringe posterior y la granularidad de la pared media del aritenoides, mientras que los hallazgos menos frecuentes fueron el eritema

posterior del cricoides, el edema y eritema de las cuerdas vocales y el eritema de la comisura posterior. Esto genera un argumento importante: Si la “norma” en las estructuras laríngeas es la “anormalidad”, uno debe cuestionarse lo que realmente se define como “signos laríngeos de enfermedad por reflujo gastroesofágico”.

pHmetría ambulatoria faríngea: la utilidad clínica del monitoreo del pH de la faringe proximal o hipofaringe está ampliamente cuestionada. Tradicionalmente, el monitoreo de la hipofaringe se realiza con catéteres que tienen sensores que permiten ser colocados al menos 1 cm por debajo del esfínter esofágico superior (monitoreo proximal) o incluso en la región faríngea. No obstante que inicialmente los estudios demostraron la utilidad de la pHmetría en esta zona (Cuadro 2), una revisión reciente de los estudios que evaluaron la prevalencia de reflujo faríngeo en pacientes y controles demostró que uno o más eventos de reflujo faríngeo fue detectado en el 23% de los controles (22.9%; IC 95% 13.9%- 33.3%) y en el 38% de los pacientes (IC 95%, 25.4% -52.1%).²⁷ De tal manera que la prevalencia de reflujo faríngeo no es diferente entre ambos grupos ($p=0.079$). Estudios adicionales han demostrado que solo el 54% de los pacientes con sospecha de reflujo laringofaríngeo tienen exposición esofágica anormal al ácido durante la pHmetría.²⁷

Existen varios inconvenientes del uso de la pHmetría para el diagnóstico de laringitis asociada a reflujo y que impiden que a diferencia de la enfermedad por reflujo

Cuadro 2. Estudios que han evaluado la utilidad de la pHmetría ambulatoria de 24 horas en pacientes con sospecha de reflujo laríngeo

Referencia	n	Número de pHmetrías anormales (#)			% de anormalidades (GLOBAL)
		Distal	Proximal	Faríngeo	
Havas et al ¹	15	6	2	---	53%
Metz et al ²	10	?	---	---	60%
Little et al ³	222	90	---	78	76%
Chen et al ⁴	735	170	---	195	50%
Wiener et al ⁵	15	9	---	3	80%
Katz et al ⁶	10	7	---	7	70%
Ulualp et al ⁷	20	...	---	15	75%
McNally et al ¹⁰	11	6	---	---	55%
Shaker et al ⁸	12	?	---	12	100%
Ossakow et al ⁹	38	26	---	---	68%
Koufman et al ¹⁰	32	24	---	7	75%
Wilson et al ¹¹	97	17	---	---	18%
Global	1217	54%		48%	54%

gastroesofágico típico, este estudio se considere como el estándar de oro: 1) la exposición del esófago proximal e hipofaringe al ácido se presenta en sujetos normales; 2) la falta de consenso acerca de cuánto reflujo es normal en hipofaringe; 3) la pHmetría no es considerada el estándar de oro en el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico atípica, pues sólo la mitad de los pacientes con sospecha de signos laringoscópicos por enfermedad por reflujo gastroesofágico presentan exposición esofágica ácida anormal, esto independientemente de la localización del sensor (esófago distal, proximal, o hipofaringe); 4) la presencia de episodios de reflujo hipofaríngeo parece no correlacionarse con los hallazgos laringoscópicos; 5) aquéllos pacientes con reflujo hipofaríngeo no son proclives a responder mejor a la terapia de supresión ácida que aquéllos en los que no se detecta dicho reflujo; y 6) Los datos actuales sugieren que la probabilidad de que la pHmetría sea anormal, en pacientes con síntomas persistentes a pesar de terapia doble con IBP, es del 1%, la cual no aumenta al realizar monitoreo prolongado con el sistema inalámbrico Bravo.²⁸

Adicionalmente, existen otras limitaciones, por ejemplo una caída en el pH a nivel faríngeo sin existir una caída en el esófago distal se ha atribuido a la existencia de un artefacto consecuencia de que el electrodo se seca y esto se ha denominado “pseudoreflujo”. La sensibilidad del monitoreo faríngeo puede comprometerse por el efecto amortiguador que ejerce la saliva y el bicarbonato proveniente de la vía aérea sobre el reflujo ácido. Por ejemplo, Williams y col.²⁹ reportan que el 67% de los eventos detectados como reflujo proximal son artefactos ya que ocurren de forma independiente de la acidificación del esófago. Estos mismos autores proponen criterios más estrictos para definir la existencia de reflujo faríngeo: a) un cambio del pH de al menos 2 unidades, b) que el pH sea menor de 4.0, c) que la caída del pH sea abrupta (que el inicio de la caída del pH inicie 30 segundos antes de alcanzar su nadir), y d) que existe una caída del pH en los sensores esofágicos distales. A pesar de las limitaciones de la pH, múltiples estudios han determinado que el límite normal del tiempo total de exposición de ácido en la faringe debe ser menor al 1%, mientras que en los sensores localizados a 15 cm de la unión escamo columnar debe ser menor al 1.1%.^{30, 31} Si el porcentaje de tiempo por debajo de 4 o el número absoluto de episodios de reflujo deben de considerarse como los parámetros más importantes, es

incierto. Incluso, algunos investigadores consideran que la presencia de un solo evento de reflujo faríngeo asociado con cambios a nivel distal es anormal.

Otro punto controversial, es la realización de estos estudios con o sin tratamiento con IBPs. Algunos autores argumentan que el realizar el monitoreo sin tratamiento es útil ya que si de forma basal no existe evidencia de exposición esofágica anormal al ácido, el reflujo puede descartarse como causa de los síntomas de los pacientes. Sin embargo, una desventaja de este abordaje es que un resultado positivo en la evaluación basal (que confirma el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico), puede o no relacionarse con síntomas laríngeos. Los autores que proponen la realización de pHmetría con tratamiento en pacientes con síntomas persistentes, sugieren que una prueba normal durante la toma de medicamentos, descarta la enfermedad por reflujo gastroesofágico, mientras que una prueba anormal fundamenta el uso de terapia con inhibidores a dosis más altas. A pesar de las limitaciones de la laringoscopia y la pHmetría, en la actualidad se considera que estos estudios son complementarios en la evaluación de los pacientes con reflujo laringo-faríngeo.

TRATAMIENTO

Debido a que independientemente del método diagnóstico empleado, se asume que la enfermedad por reflujo gastroesofágico causa síntomas laríngeos, el uso de medicamentos que suprimen la secreción ácida (especialmente los IBPs) son la piedra angular del tratamiento. En 1994, en un estudio prospectivo, no controlado, Kamel y col.³² reportaron que el 96% de los pacientes con sospecha de laringitis por reflujo mejoraron sus síntomas al utilizar IBPs. Desde entonces, las recomendaciones actuales sugieren el uso del tratamiento empírico en aquellos casos en que se sospecha de reflujo laringo-faríngeo. Sin embargo, los resultados más recientes son controversiales ya que existen muchas deficiencias metodológicas y se desconoce por ejemplo cuál es la dosis óptima y la duración de dichos tratamientos.

En el 2005, Park y col.³³ en un estudio observacional y prospectivo que comparaba los diferentes esquemas de dosificación en el uso de IBP, reportó un resultado significativamente mejor después de 2 meses del empleo diario de IBP a doble dosis. Este estudio, de igual forma, reportó que no se obtenía ventaja adicional al agregar, a este esquema,

antagonistas de los receptores H₂ (ARH₂). Sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente, se demostró que la administración de 40 mg de esomeprazol dos veces al día durante 16 semanas a pacientes con sospecha de reflujo laringo-faríngeo (n=145) no mostró mejores resultados cuando se comparó con placebo.³⁴ Metodológicamente este es uno de los mejores estudios realizados ya que solo se incluyeron a pacientes que tuvieron síntomas laríngeos crónicos (globo faríngeo, carraspeo, ronquera o disfonía) y evidencia de irritación laríngea por laringoscopia directa. A partir de este estudio, se han realizado otros estudios aleatorizados, controlados con placebo mostrando resultados similares. En un metanálisis de los 7 estudios publicados a la fecha, se concluye que el tratamiento con doble dosis durante al menos 4 meses no es mejor que la administración de placebo (50% IBP vs 41% placebo, RR 1.28, IC 95% 0.94-1.74)(Cuadro 3).³⁵

Los resultados desalentadores que han arrojado los estudios controlados con placebo pueden deberse a la variabilidad en la forma de diagnosticar. Los otorrinolaringólogos habitualmente establecen el diagnóstico de reflujo laringo-faríngeo basados en los síntomas y en el edema y eritema de las estructuras laríngeas. Como se mencionó estos hallazgos sutiles son poco específicos para reflujo y pueden encontrarse en otras situaciones e incluso presentarse en sujetos normales. De tal manera que algunos sujetos que se han incluido en estos estudios probablemente no tengan reflujo laríngeo afectando el poder estadístico del estudio. También puede existir un posible componente “funcional” en los síntomas, sobre todo en los pacientes que no mejoran al recibir el tratamiento médico. Curiosamente, la respuesta al placebo en los estudios con IBPs para reflujo laríngeo es cercana al 40%, muy similar a lo reportado en el síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales digestivos.³⁴

Por otra parte, también existe mucha variación en la forma de prescribir los IBPs entre los diferentes grupos de especialistas. Por ejemplo, Ahmed y col.²² demostraron que los otorrinolaringólogos son más propensos a tratar a la laringitis por reflujo con dosis estándar (qd) de IBPs por periodos cortos (1 a 2 meses), mientras que los gastroenterólogos los tratan de una manera un poco más agresiva utilizando doble dosis (bid) por periodos más prolongados (3 a 6 meses).

Si los resultados obtenidos con el tratamiento médico en estos pacientes son controversiales, los resultados res-

Cuadro 3. Características de los estudios controlados con placebo para evaluar la eficacia de IBPs en reflujo laringo-faríngeo

Autor	IBP usado	Duración	Criterios de inclusión	Objetivo primario	% Respuesta
Vaezi ³⁴ (USA,2005)	Esomeprazol 40 mg BID	16 semanas	Síntomas > 3 meses Laringoscopia	50% reducción de síntomas	16% Esomeprazol 15% Placebo
Steward ¹ (USA,2005)	Rabeprazol 20 mg BID	8 semanas	Síntomas > 4 semanas Laringoscopia	50% de reducción de escala global	53% Rabeprazol 50% Placebo
El-Serag ² (USA,2001)	Lansoprazol 30mg BID	12 semanas	Síntomas > 3 semanas Laringoscopia	Resolución completa de síntomas	50% Lansoprazol 10% Placebo
Eherer ³ (Austria,2003)	Pantoprazol 40 mg BID	12 semanas	Ronquera > 2 meses pH +	50% de reducción de escala global	90% Pantoprazol 60% Placebo
Wo ⁴ (USA,2005)	Pantoprazol 40 mg QD	12 semanas	Síntomas > 3 días x semana pH +	50% de reducción de escala global	40% Pantoprazol 42% Placebo
Havas ³⁹ (Australia, 1999)	Lansoprazol 30 mg BID	12 semanas	Posterior a faringitis	50% de reducción de escala global	88% Lansoprazol 71% Placebo
Noordzij ⁵ (USA,2001)	Omeprazol 40 mg BID	8 semanas	Síntomas > 3 meses	50% de reducción de escala global	60% Omeprazol 40% Placebo

pecto a la efectividad de la cirugía antirreflujo lo son aún más.^{36,37} La funduplicatura no ha mostrado mayor beneficio en los pacientes no respondedores a la terapia supresora de ácido que el tratamiento médico y/o el placebo. Por ejemplo, un estudio controlado en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico laríngeo y que no habían respondido a la terapia doble con IBP, demostró que 12 meses posterior a la funduplicatura la prevalencia e intensidad de los síntomas eran similares.³⁷ De ahí, que el tratamiento quirúrgico en dichos pacientes no sea recomendado.

A pesar de los resultados negativos obtenidos en los estudios controlados, las recomendaciones actuales para el manejo de un sujeto con sospecha de reflujo laringo-faríngeo se ilustran en la Figura 2.³⁸ En este algoritmo se recomienda iniciar terapia con doble dosis durante 1-2 meses y si existe en este periodo una mejoría sintomática se recomienda prolongar el tratamiento por 6 meses. El prolongar el tratamiento con doble dosis tiene la finalidad de dar el tiempo suficiente para que los tejidos laríngeos cicatricen y se desinflanen, y posteriormente las dosis se disminuyen hasta encontrar la dosis mínima necesaria para el control sintomático. En aquellos sujetos que no mejoran después del primer mes de tratamiento, se recomienda la realización de monitorización de 24 horas con pHmetría-impedancia para descartar la presencia de reflujo (ya sea ácido o no ácido). En caso de descartar reflujo, se debe

buscar otro agente etiológico como responsable de los síntomas (Figura 3).

CONCLUSIONES

Aunque la enfermedad por reflujo gastroesofágico se asocia con signos y síntomas laríngeos, la prevalencia real de esta asociación no está bien establecida. Debido a que la mayoría de los diagnósticos son establecidos por los especialistas en base al examen laringoscópico, es indispensable mejorar la sensibilidad de estas pruebas y la realización de estudios con metodologías más apropiadas. Hasta que no se resuelvan estas dudas, los gastroenterólogos y otorrinolaringólogos nos veremos forzados a la utilización de tratamientos empíricos en aquellos pacientes con síntomas laríngeos. La supresión ácida debe considerar dosis elevadas por tiempos prolongados (al menos 4 meses) y la realización de pruebas fisiológicas (pH-impedancia bajo tratamiento) en aquellos pacientes considerados como fallas terapéuticas. Si se descarta esta asociación entre síntomas y enfermedad por reflujo gastroesofágico entonces otras causas pudieran ser responsables de los síntomas como alergias, sinusitis, etc. Probablemente el error en el manejo de estos pacientes no sea asumir que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es la causa de los síntomas, si no que insistir que efectivamente se trata de enfermedad por reflujo gastroesofágico cuando no existe la respuesta terapéutica esperada.

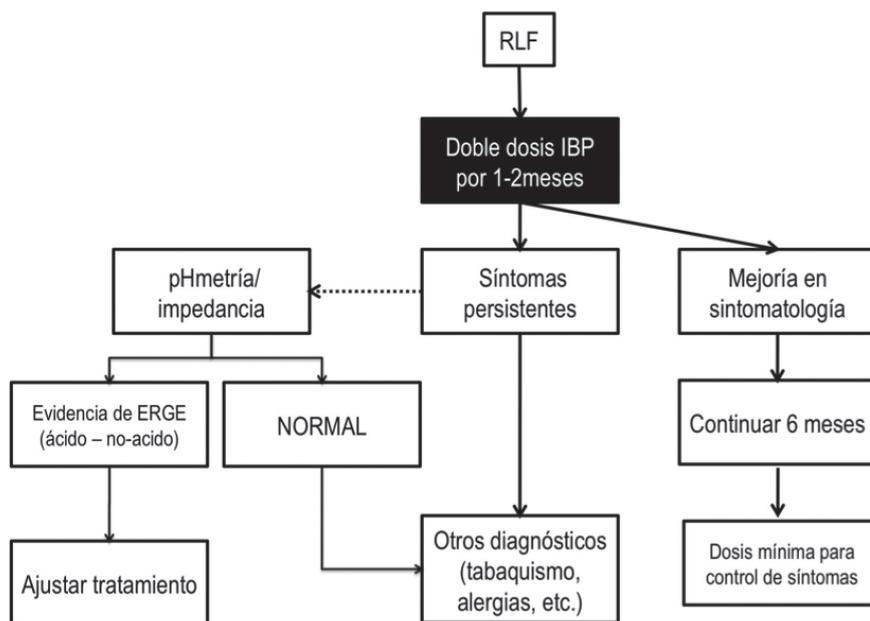


Figura 2.

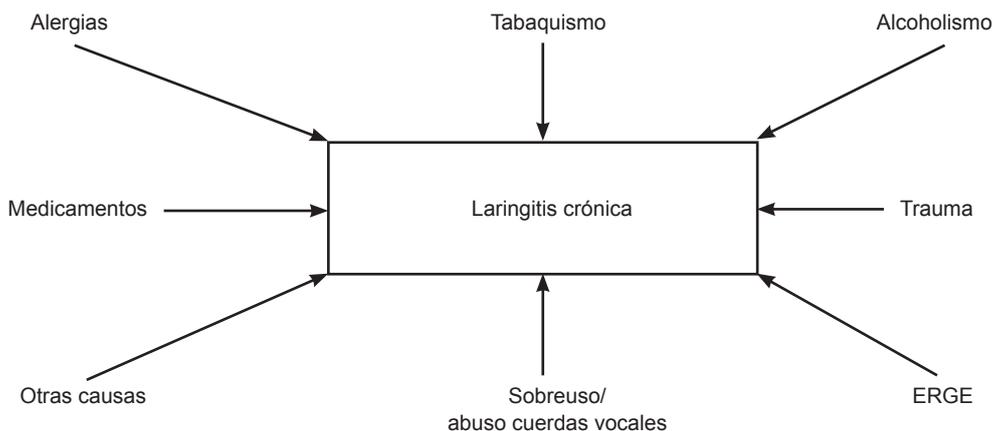


Figura 3.

REFERENCIAS

1. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
2. A Gallup Organization National Survey. Heartburn Across America. Princeton, NJ: Gallup, 1988.
3. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-956.
4. Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacids tablets? *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 257-260.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-1920.
6. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(S53): 1-78.

7. Vaezi MF. Laryngitis and gastroesophageal reflux disease: increasing prevalence or poor diagnostic tests?. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:786-788.
8. McNally PR, Maydonovitch CL, Prosek RA, Collette RP, Wong RKH. Evaluation of gastroesophageal reflux as a cause of idiopathic hoarseness. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1900-1904.
9. Vaezi M, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): A critical assessment of cause and effect association. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-44.
10. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137:1186-1191.
11. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413-417.
12. Curren JA, Barry MK, Callanan V, Gormely PK. A prospective study of acid reflux and globus pharyngeus using a modified symptom index. *Clin Otolaryngol* 1995; 20:552-554.
13. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1998; 98: 1195-1199.
14. Walters JF, Vaezi M. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 845-858.
15. Koufman JA. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 1991;101:1-78
16. Little FB, Kohut RI, Koufman JA, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94:516-519.
17. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55:1398-1402.
18. Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid Reflux Episodes Reaching the Pharynx are Important Factors Associated With Cough. *J Clin Gastroenterol*. 2009 [Epub ahead of print].
19. Belafsky PC, Rees CJ, Rodriguez K, Pryor JS, Katz PO. Esophagopharyngeal reflux. *Otol Headn Neck Surg* 2008; 138: 57-61.
20. Vaezi MF. Are there specific laryngeal signs for gastroesophageal reflux disease?. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:723-724.
21. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78:1941-1947.
22. Ahmed TF, Abelson TI, Hicks DM, et al. Chronic laryngitis associated with GERD: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2).
23. Vavricka SR, Storck C, Wildi SM, et al: Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:716-722.
24. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-1317.
25. Oelschlager BK, Eubanks TR, Hillel A, et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal laryngeal reflux. *J Gastroenterol Surg* 2002; 6: 189-194.
26. Hicks DM, Vaezi MF, Ours TM, et al. ENT signs of GERD. *J Voice* 2002; 16: 564-579.
27. Joniau S, Bradshaw A, Esterman A, et al: Reflux laryngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136:686-692.
28. Gillies M, Ayers GD, Vaezi MF. 96 hour is no better than 24 hour pH-monitoring in atypical GERD. *Gastroenterology* 2007; 132: A693.
29. Williams, RB, Ali, GN, Wallace, KL, et al. Esophagopharyngeal acid regurgitation: Dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology* 1999;117:1051-1061.
30. Vaezi, MF, Schroeder, PL, Richter, JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997;92:825-829.
31. Bove, M, Ruth, M, Cange, L, et al. 24-h pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: A normative study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:234-241.
32. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994; 96:321-326.
33. Park W, Hicks DM, Khandwala F, et al. Laryngopharyngeal reflux (LPR): prospective cohort study evaluating optimal dose of PPI therapy and pre-therapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-1238.
34. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116:254-260.
35. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:332-340.
36. So JBY, Zeite SM, Rattner DW. Outcome of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998; 124: 28-32.
37. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux (LPR) unresponsive to aggressive acid suppression: a prospective concurrent controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:433-441.
38. Vaezi M. Sore throat and a red hypopharynx: Is it reflux? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1379-1382.
39. Havas T, Huang S, Levy M, Abi-Hanna D, Truskett P, Priestley J, et al. Posterior pharyngolaryngitis (double blind randomised placebo controlled trial of proton pump inhibitor therapy). *Aust J Otolaryngol*. 1999;3:243-246.
40. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116:41-46.
41. Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux (24-hour double probe pH monitoring of 222 children). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;169:1-16.
42. Chen MYM, Ott DJ, Casolo BJ, Moghazy KM, Koufman JA. Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119:460-462.
43. Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease (documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring). *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1503-1508.
44. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:38-40.

45. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:672-677.
46. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, et al. Esophagagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1995;109:1575-1582.
47. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarina R, Nostrand TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1988;96:387-392.
48. Koufman JA, Wiener GJ, Wallace CW, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequela. *J Voice*. 1988;2:78-79.
49. Wilson JA, White A, von Haacke NP, Maran AGD, Piris J. Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98:405-410.
50. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: A randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:342-350.
51. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: A placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979-983.
52. Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: A placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:462-467.
53. Wo JM, Koopman JI, Harrell SP, et al. Randomized double blind placebo controlled trial with single dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol* [in press].
54. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147-2151.

Abordaje del paciente con diarrea crónica

María de Fátima Higuera-de la Tijera,* Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,** Alfredo Israel Servín-Caamaño**

RESUMEN

La diarrea crónica se define como la deposición anormal de tres o más evacuaciones líquidas o disminuidas de consistencia por día, o evacuaciones diarias con un peso mayor de 200 g/día, durante más de cuatro semanas. En los países desarrollados las causas más frecuentes son: síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción, infecciones crónicas y diarrea secretora idiopática. En países subdesarrollados son más frecuentes las infecciones crónicas bacterianas, por micobacterias o parasitarias. En la evaluación de esta entidad debemos tratar de establecer si el origen es orgánico o funcional. Debe investigarse si la diarrea es secretora, osmótica o inflamatoria, esto nos orienta hacia la posible etiología, para ello es útil determinar la osmolaridad fecal y calcular la brecha osmótica fecal. La presencia de sangre en heces y la determinación de leucocitos fecales pueden orientar hacia un origen inflamatorio.

Palabras clave: diarrea crónica, diarrea osmótica, diarrea secretora, diarrea inflamatoria, osmolaridad fecal, brecha osmótica fecal, origen orgánico, origen funcional.

ABSTRACT

Chronic diarrhoea is defined as the abnormal deposition of three or more liquid or diminished in consistency evacuations per day, and/or evacuations with a weight > 200g/day, for more than four weeks. In developed countries the most frequent causes are irritable bowel syndrome, intestinal inflammatory disease, syndrome of malabsorption, chronic infections, and idiopathic secretory diarrhoea. In underdeveloped countries are more frequent bacterial chronic infections, by mycobacterium or parasites. In the evaluation of this entity we must try to establish if the origin is organic or functional. It must be investigated if the diarrhoea is secretory, osmotic or inflammatory, this orients to us towards the possible etiology, for it is useful to determine the fecal osmolarity and to calculate the fecal osmotic gap. The presence of blood in feces and the determination of fecal leukocytes can orient towards an inflammatory origin.

Key words: chronic diarrhoea, osmotic diarrhoea, secretory diarrhoea, inflammatory diarrhoea, fecal osmolarity, fecal osmotic gap, organic origin, functional origin.

La diarrea crónica se define como la deposición anormal de tres o más evacuaciones líquidas o disminuidas de consistencia por día, o evacuaciones diarias con un peso mayor de 200 g/día, durante más de cuatro semanas.¹

EPIDEMIOLOGÍA

No se conoce con exactitud la prevalencia de diarrea crónica, en adultos mayores se ha informado hasta de 14%.² De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia mundial de diarrea crónica en niños se estima entre 3 a 20%.³

ETIOLOGÍA

En los países desarrollados las causas más frecuentes son: síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, síndrome de malabsorción, infecciones crónicas y diarrea secretora idiopática. En países subdesarrollados son más frecuentes las infecciones crónicas bacterianas, por micobacterias o parasitarias (Cuadro 1).³

En Occidente, la enfermedad celiaca es la enteropatía más común que afecta al intestino delgado, esta enferme-

* Médico adscrito al servicio de Gastroenterología.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
Hospital General de México OD, México, DF.

Correspondencia: Dra. María de Fátima Higuera-de la Tijera, Hospital General de México OD, servicio de Gastroenterología, Unidad 107. Calle Dr. Balmis 148, colonia Doctores, México 6726, DF. Correo electrónico: fatimahiguera@yahoo.com.mx
Recibido: 25 de julio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010

Este artículo debe citarse como: Higuera-de la Tijera MF, Alexanderson-Rosas EG, Servín-Caamaño AI. Abordaje del paciente con diarrea crónica. Med Int Mex 2010;26(6):583-589.

www.nietoeditores.com.mx

Cuadro 1. Causas de diarrea crónica

Intestino delgado	Enfermedad celiaca
	Enfermedad de Crohn
	Tuberculosis
	Sprue tropical
	Deficiencia de disacaridasas (lactasa)
	Sobrecrecimiento bacteriano
	Parasitosis (giardiasis, amibiasis)
Colon	Malabsorción de ácidos biliares
	Linfoma intestinal
	Enteritis post-radiación
	Amiloidosis
Páncreas	Enfermedad de Whipple
	Linfangiectasia intestinal
	Neoplasias (adenoma veloso, linfoma, carcinoma)
Sistema endocrino	Colitis ulcerativa
	Enfermedad de Crohn
	Colitis microscópica (colagenosa, linfocítica)
Misceláneas	Diverticulitis
	Adenoma veloso
	Pancreatitis crónica
	Fibrosis quística
	Carcinoma
	Tumores secretores: VIPoma, gastrinoma, somatostinoma.
	Diabetes
	Hipertiroidismo
	Hiperparatiroidismo
	Enfermedad de Addison
	Tumores carcinoides
	Diarrea facticia
	Fármacos: teofilina, antibióticos, antiarrítmicos, antihipertensivos, antineoplásicos, antiinflamatorios no esteroides, abuso de laxantes
	Alcohol
	Neuropatía autonómica
Resección intestinal (síndrome de intestino corto)	
Trastornos funcionales: síndrome de intestino irritable, diarrea funcional	
Diarrea de Brainerd (diarrea secretora epidémica)	
Vasculitis	
Clorhidrorrea congénita	
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infecciones oportunistas	
Alergia alimentaria	

Modificado de: Thomas PD, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut* 2003;52:v1-v15. Modificado de: American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464–1486.

dad se presenta en sujetos genéticamente predispuestos y es desencadenada por la ingesta de gluten, suele manifestarse principalmente por malabsorción.^{1, 4}

En México, la causa más común es la malabsorción de azúcares sin presencia de grasas en las heces.²

FISIOPATOGENIA Y EVALUACION

Historia clínica: se tratará de establecer si el origen es orgánico o funcional. Sugieren causa orgánica la diarrea que dura menos de 3 meses de evolución, de predominio nocturno,

continua y la pérdida importante de peso (>5 kg). Sugieren trastorno funcional el curso intermitente, la evolución mayor a 1 año, ausencia de pérdida importante de peso (<5 kg) y el cumplir con los criterios de Manning y de Roma. La especificidad de estos indicadores es solo de 70%.^{1,3}

La malabsorción generalmente se manifiesta por esteatorrea. En cambio, un origen colónico es sugerido por la presencia de heces líquidas, acompañadas de moco o sangre.¹

Exámenes iniciales: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática, calcio, hierro, vitamina B₁₂, folatos, pruebas de función tiroidea, serología para enfermedad celíaca (anticuerpos antiendomiso y anticuerpos anti-transglutaminasa). Las alteraciones en estas pruebas iniciales pueden orientar hacia el estudio de patología orgánica, malabsortiva o endocrina.¹

Pruebas fecales: es de utilidad la determinación de la osmolaridad fecal y de la brecha osmótica fecal, esta última se calcula con la fórmula:

$$\text{BOF} = 290 - 2 \times (\text{concentración fecal de Na}^+ + \text{K}^+)$$

Así, es posible clasificar a la diarrea en osmótica, secretora o facticia. Una osmolaridad fecal < 290 mosmol/kg es sugestiva de diarrea facticia por dilución (agua, orina, ingesta excesiva de líquidos hipotónicos).¹

En la diarrea secretora, los electrolitos no absorbidos inducen retención de agua en la luz intestinal, generalmente la brecha osmótica fecal es < 50 mosmol/kg. Por el contrario, en la diarrea osmótica son solutos no absorbibles los responsables de la retención de agua en la luz intestinal (laxantes, sales de magnesio, disacáridos, ácidos grasos), así tenemos que la brecha osmótica fecal suele ser > 125 mosmol/kg. Otra prueba útil para diferenciar entre diarrea secretora y diarrea osmótica es el ayuno durante 48 h, en términos generales, la diarrea osmótica se resuelve tras el ayuno, mientras que la diarrea secretora persiste.^{1,3} Una causa importante de diarrea osmótica es la intolerancia a la lactosa.⁵ Entre las causas a considerar en casos de diarrea secretora tenemos: tumores neuroendocrinos productores de gastrina, péptido intestinal vasoactivo o somatostatina, clorhidrorrea congénita y la neuropatía diabética por pérdida de la función α -adrenérgica de los enterocitos.²

La diarrea inflamatoria debe sospecharse cuando hay presencia de sangre en las heces, puede ser de utilidad

la búsqueda de leucocitos fecales que se realiza con microscopia y tinción de Wright. La sangre oculta en heces o prueba de Guayaco ha sido ampliamente utilizada en el escrutinio de neoplasias; sin embargo, hasta ahora no ha demostrado utilidad en el estudio de la diarrea crónica. Son ejemplos de patologías que cursan con diarrea inflamatoria, la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópica, colitis post radiación, neoplasias.^{1,2,3}

El examen coproparasitológico en serie de tres es de utilidad en la detección de huevos, quistes, parásitos, con una sensibilidad de 60 a 90% para la detección de amibiasis y giardiasis. Cuando se sospecha giardiasis persistente puede ser de utilidad la realización de ELISA en heces, con 92% de sensibilidad y 98% de especificidad. Las pruebas serológicas por hemaglutinación indirecta en casos de amibiasis, pueden diferenciar cuando resultan positivas entre la enfermedad invasiva y el estado de portador asintomático.¹ Esta prueba tiene una sensibilidad mayor de 90% cuando se realiza durante el periodo de convalecencia.⁶

Los trastornos motores que condicionan tránsito intestinal acelerado impiden la absorción de fluidos en el intestino delgado y sobrepasan la capacidad de reabsorción del colon. Son ejemplos: la enteropatía del diabético, resecciones intestinales, vagotomía.²

La diarrea funcional puede catalogarse como una forma de diarrea crónica que de acuerdo con los criterios de Roma III, es un síndrome continuo o recurrente caracterizado por evacuaciones flojas o acuosas (escala de Bristol 6 o 7) en al menos 75% de las ocasiones, durante tres meses, en los últimos seis meses, sin dolor o malestar abdominal.⁷

El peso fecal puede orientar hacia el diagnóstico, peso menor de 200 g/día no requiere de mayor evaluación.¹ En los trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable raramente existe un peso mayor de 500 g/día, por el contrario, volúmenes mayores a 1000 g/día pueden orientar hacia insuficiencia pancreática exocrina, síndrome de intestino corto, diversas causas de malabsorción y diarrea secretora. Peso mayor de 2000 g/día requieren reposición de líquidos por vía intravenosa.^{3,8}

El pH fecal puede ser de utilidad ya que la malabsorción de carbohidratos se asocia con un pH menor de 5.3. Cuando la malabsorción involucra además grasas y proteínas el pH será entre 6.0 y 7.5.³

Estudios endoscópicos y de imagen: en pacientes menores de 45 años de edad, con síntomas típicos de trastorno funcional, con exploración normal y exámenes

iniciales normales, no se requiere de mayor investigación. Sin embargo, en menores de 45 años con diarrea crónica y síntomas atípicos, que no cumplen criterios para trastorno funcional, es recomendable realizar rectosigmoidoscopia flexible más toma de biopsias. En este grupo de edad la patología causante de diarrea crónica frecuentemente se localiza en el colon distal. Los diagnósticos más frecuentes son colitis microscópica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn (ECh) y melanosis coli. Si el paciente es mayor de 45 años deberá directamente realizarse colonoscopia más ileoscopia por el riesgo de carcinoma colorrectal. En este grupo de edad también son frecuentes la colitis microscópica y la enfermedad inflamatoria intestinal.^{1,9-11}

La enfermedad celiaca es una enteropatía común, la primera línea para el diagnóstico la constituyen los anticuerpos antiendomisio; sin embargo, si estos resultan negativos, hay datos de malabsorción y se sospecha enfermedad celiaca, deberá realizarse endoscopia de tubo digestivo superior con toma de biopsias del duodeno distal. Los hallazgos histológicos característicos en la enfermedad celiaca son: linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de vellosidades. Todas estas alteraciones son reversibles con una dieta libre de gluten.^{1,12,13}

Los estudios de imagen del intestino delgado (tránsito intestinal o enteroscopia) deberán reservarse para aquellos casos en los que se sospecha malabsorción de origen en el intestino delgado y en quienes la histología del duodeno distal ha sido normal.¹ El papel de la cápsula endoscópica no ha sido del todo evaluado, es de utilidad en patologías como ECh y sangrado de tubo digestivo de origen oscuro.^{1,14}

Pruebas no invasivas para malabsorción: la malabsorción puede deberse a alteración de la digestión secundaria a deficiencia de enzimas pancreatobiliares o a absorción deficiente por enfermedades o alteraciones estructurales que afectan a la mucosa enteral. En general, la insuficiencia pancreática exocrina es la responsable de esteatorrea severa con excreción de grasa mayor de 13 g/día. La absorción deficiente de carbohidratos es en general más común en enfermedades o alteraciones estructurales de la mucosa enteral.¹

Malabsorción de grasas: métodos cuantitativos, como la recolección de heces de 72 h, fue el estándar por décadas para medir la grasa fecal total no absorbida, esta prueba actualmente está en desuso. Un método alternativo es la determinación de la concentración de grasa fecal en una

muestra expresada por gramos de grasa fecal/100 g peso seco de heces. Métodos semicuantitativos son el esteatorcrito fecal y la tinción con Sudan III.¹

Se dispone también de pruebas de aliento como alternativas útiles cuando están disponibles, incluyen triglicéridos como sustrato marcados con ¹⁴C-triolenol o ¹³C. Tienen baja sensibilidad en casos de malabsorción de grasa leve a moderada.¹

Pruebas no invasivas para identificar enteropatía de intestino delgado. La D-xilosa, un azúcar inerte, se absorbe por difusión pasiva, se deben administrar 25 g por vía oral y posteriormente se mide en suero u orina; así, la concentración sérica menor de 20 mg/dL una hora posterior a la ingestión o una excreción urinaria menor de 5 g en las siguientes cinco horas posteriores a su ingestión, se consideran resultados anormales.^{1,3}

Pruebas para identificar maldigestión por insuficiencia pancreática: para que clínicamente exista esteatorrea, debe haber destrucción mayor de 90% de los acinos pancreáticos.¹

En la actualidad la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colangiopancreatografía por resonancia magnética son altamente sensibles para evaluar anomalías de los conductos pancreáticos. En el diagnóstico temprano en donde suele haber cambios mínimos aumenta la sensibilidad el empleo del ultrasonido endoscópico.^{1,15}

Existen pruebas no invasivas para evaluar la función pancreática, son útiles en casos de insuficiencia pancreática exocrina moderada a severa, pero no en casos leves. Niveles séricos de tripsinógeno sérico menores de 20 ng/mL son específicos. Quimiotripsina y elastasa fecal también disminuyen en casos de insuficiencia pancreática exocrina moderada a severa. Actualmente la determinación de elastasa fecal es la prueba de primera elección cuando se sospecha diarrea de origen pancreático.^{1,16}

La prueba del pancreatolauril es otra prueba no invasiva para determinar la función exocrina pancreática la cual se basa en la digestión de fluoresceín dilaurato no absorbido por la esterasa pancreática para formar ácido láurico y fluoresceína por absorción, esta última se excreta en orina en donde puede ser medida. Para realizarla se requiere ayuno la noche previa y en día 1 se ingiere una comida estandarizada con fluoresceín dilaurato, posteriormente se recolecta la orina por 6 a 10 horas. Esta prueba tiene sensibilidad de hasta 85% para detectar insuficiencia pancreática exocrina severa.¹

NBTP/ácido p-aminobenzoico: esta prueba se basa en la hidrólisis intraluminal del N-benzoyl-L-tyrosyl-p-ácido aminobenzoico (NBTP) que es una sustancia no absorbible, por la quimiotripsina para liberar ácido p-aminobenzoico, el cual si es absorbible y se excreta en orina es posible medirlo. También requiere de ayuno la noche previa, seguido de una comida estandarizada y recolección de orina de 4 a 6 horas. La sensibilidad de esta prueba va de 64 a 83% y su especificidad de 81 a 93% cuando se compara con controles sin diarrea; sin embargo, disminuye a 50% cuando los controles presentan diarrea de origen no pancreático.¹

Existen también pruebas directas (invasivas) para medir la función exocrina pancreática. Estas consisten en inducir la secreción pancreática administrando dosis suprafisiológicas de secretagogos (secretina con o sin colecistocinina).

Son altamente sensibles (74 a 97%) y específicas (80 a 90%). Para realizarlas se requiere la colocación de una sonda oroduodenal por fluoroscopia o por medio de endoscopia en el duodeno descendente.¹⁶ Pese a que estas pruebas se consideran el estándar de oro para evaluar la función pancreática exocrina, pero resultan caras, incómodas para el paciente y no están estandarizadas.¹

Otras causas frecuentes de diarrea crónica: sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares (MSB), incremento en el tránsito intestinal, tumores neuroendocrinos, malabsorción de lactosa.¹

La acidez gástrica, la peristalsis intestinal y la válvula ileocecal son factores que mantienen al intestino delgado con una concentración bacteriana $< 10^4$ UFC/mL en el yeyuno proximal. Entonces, son factores de riesgo para sobrecrecimiento bacteriano los siguientes: dismotilidad intestinal (diabetes, esclerodermia, pseudobstrucción intestinal), aclorhidria (uso crónico de inhibidores de bomba de protones, gastropatía atrófica), estenosis o resección ileal terminal que incluya a la válvula ileocecal, gastroyeyunostomía y vagotomía, diverticulosis yeyunal. El sobrecrecimiento bacteriano se define como una condición clínica debida al incremento de microorganismos mayor de 10^5 UFC/mL en el aspirado del duodeno distal, este método es el estándar de oro para el diagnóstico. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados ocurre que la sobrepoblación bacteriana induce diarrea y malabsorción por desconjugación de ácidos biliares en la luz intestinal, de esta manera alteran la formación de micelas y la digestión de grasas, puede haber deficiencia

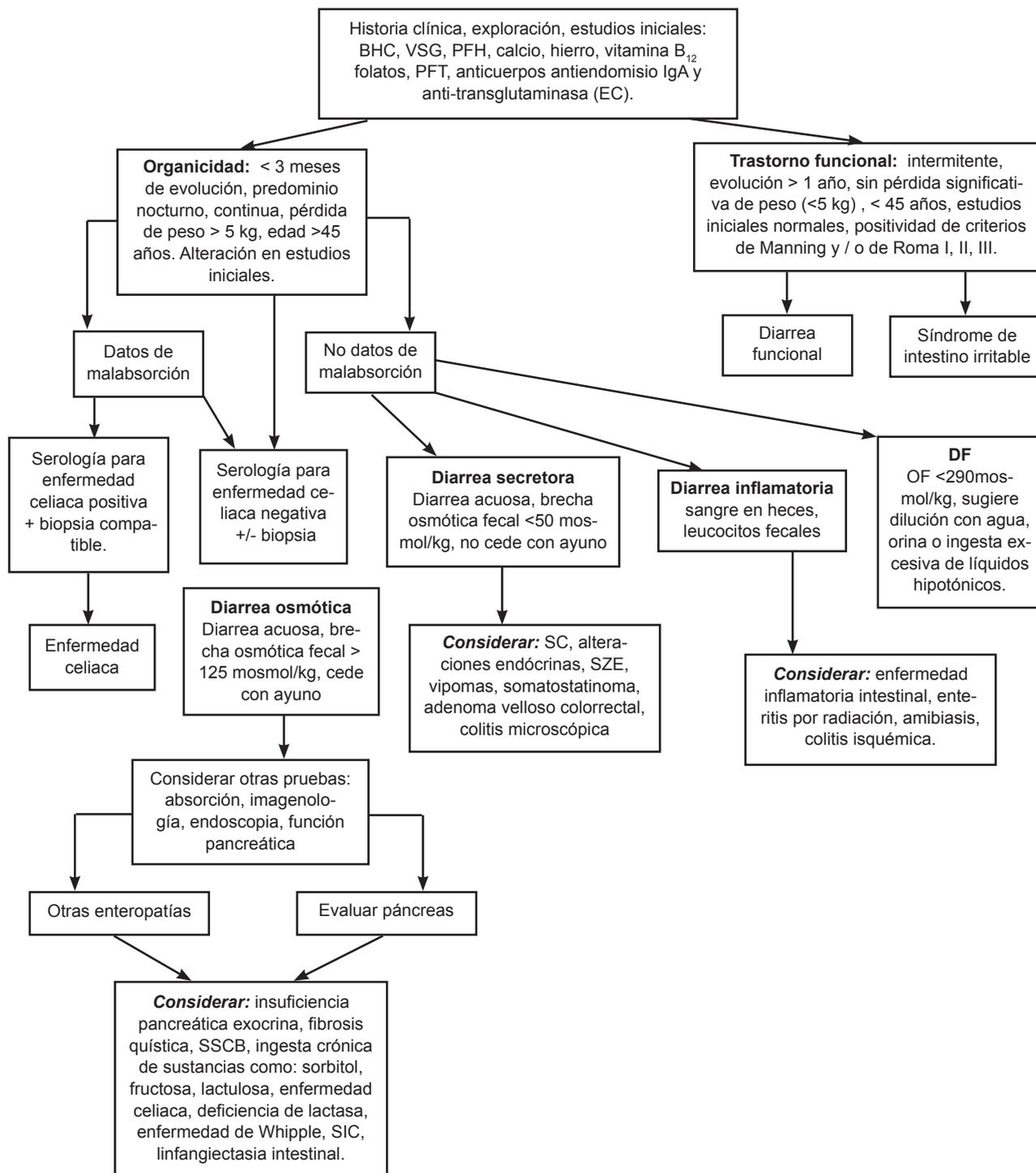
de vitamina B₁₂, diarrea osmótica secundaria a producción bacteriana de ácidos orgánicos y otros metabolitos bacterianos como ácidos biliares libres, malabsorción directa de carbohidratos y dismotilidad secundaria.^{17,18}

Para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano están disponibles también pruebas de aliento con ingestión de sustratos como ¹⁴C-xilosa, lactulosa y glucosa, son métodos no invasivos, pero tienen la desventaja de ser poco sensibles y específicos.¹⁸

Las sales biliares son necesarias para la digestión y absorción de grasas en el intestino delgado, 90% de estas son reabsorbidas en el ileon distal por transporte activo. Enfermedades que afecten al ileon distal, como la ECh, o la tuberculosis intestinal, así como la resección quirúrgica son causas de MSB. Otros factores de riesgo son la colecistectomía y la diarrea post infecciosa. Para el diagnóstico la prueba más empleada es la del ⁷⁵Se-homotaurocolato (⁷⁵Se- HCAT). Para realizarla se ingiere ácido taurocólico, la fracción retenida es evaluada por gammagrafía siete días posteriores, valores menor de 15% sugieren MSB. En general, estos pacientes responden a tratamiento con colestiramina oral, cuando no se dispone del ⁷⁵Se- HCAT puede emplearse prueba terapéutica con colestiramina oral como alternativa.¹

Incremento en el tránsito intestinal: gastrectomía y vagotomía, tumores carcinoides, diabetes, hipertiroidismo, enfermedades infiltrativas que afectan al intestino delgado, trastorno funcional como el síndrome de intestino irritable, son condiciones asociadas a incremento en el tránsito intestinal. Para evaluar el tiempo de tránsito orocecal contamos con estudios radiográficos baritados, centellografía con radionucleótidos y prueba de aliento lactulosa-hidrógeno.¹

Tumores neuroendocrinos: carcinoides, gastrinoma, VIPoma y somatostinoma son causa de diarrea crónica, su incidencia va de 2 a 3/100,000 por año en la población general, con discreto predominio en mujeres. En forma basal, se recomienda ante toda sospecha de tumores neuroendocrinos determinar en suero cromatografía A (CgA), ácido 5-hidroxi indol acético (5-HIA-A), pruebas de función tiroidea, hormona paratiroidea (PTH), calcio, calcitonina, prolactina, α -fetoproteína, antígeno carcinoembrionario y gonadotropina coriónica humana fracción beta. El cuadro clínico es característico en cada tumor neuroendocrino y está en relación con la hormona que producen. Así, la sospecha clínica deberá llevar a realizar la determinación de la concentración hormonal específica,



BHC= biometría hemática completa, VSG= velocidad de sedimentación globular, PFH = pruebas de función hepática, PFT= pruebas de función tiroidea, EC = enfermedad celiaca, DO = diarrea osmótica, DS= diarrea secretora, DI= diarrea inflamatoria, DF = diarrea facticia, BOF= brecha osmótica fecal, OF = osmolaridad fecal, SC = síndrome carcinoide, SZE = síndrome de Zollinger-Ellison, EII = enfermedad inflamatoria intestinal, SSCB = síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, SIC= síndrome de intestino corto.

Cuadro 2. Algoritmo de evaluación de diarrea crónica

estudios de imagen y medicina nuclear para determinar la localización del primario y establecer si existen tumores secundarios o metastásicos, y la confirmación histológica siempre que sea posible.¹⁹

Malabsorción de lactosa: causada por deficiencia de lactasa, una disacaridasa ubicada en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales, se sabe que hasta 70% de la población mundial tiene hipolactasia, que puede manifestarse como intolerancia a la lactosa.⁵ No existe un estándar de oro para hacer el diagnóstico, pero se dispone de la prueba de aliento lactosa-hidrógeno que es la más ampliamente utilizada con buenas sensibilidad y especificidad. Esta prueba no es invasiva, requiere de ayuno la noche previa y consiste en dar por vía oral 25 a 50 g de lactosa disueltos en 250 a 500 mL de agua, se toman muestras de aliento al final de la espiración a intervalos de 15 a 30 minutos durante tres horas. Una elevación mayor de 20 partes por millón respecto a los niveles basales de hidrógeno es compatible con malabsorción de lactosa. Se presentan hasta 25% de falsos negativos, por lo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico, por lo que si clínicamente se continúa con la sospecha deberá indicarse dieta libre de lactosa y evaluar los síntomas.¹

INTERVENCIONES TERAPEÚTICAS

Siempre dependerán de la etiología, posterior a la evaluación que ya se ha comentado. La *American Gastroenterological Association* (AGA), en sus guías de 1999, recomienda iniciar tratamiento empírico en tres situaciones: 1) temporalmente antes de contar con los resultados de la pruebas diagnósticas, 2) después de que las pruebas diagnósticas han fallado en orientar o confirmar el diagnóstico y 3) cuando después de haber llegado a un diagnóstico no esté disponible un tratamiento específico o cuando el tratamiento específico no mejore el cuadro clínico. El uso de antibióticos en forma empírica está justificado como tratamiento inicial en comunidades en donde exista alta prevalencia de infecciones bacterianas o parasitarias. Está justificado el tratamiento sintomático en la diarrea crónica con pobre respuesta al tratamiento específico. Los agentes más utilizados son los opiáceos. El ocreótide, un análogo de la somatostatina, ha demostrado ser efectivo en el caso de diarrea crónica asociada a carcinoides y otros tumores neuroendocrinos, en el síndrome de Dumping y en diarrea crónica asociada a quimioterapia. Las resinas como la

colestiramina podrían disminuir el peso y volumen de las heces sobre todo en casos de malabsorción.³

REFERENCIAS

1. Thomas P, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. 2nd edition. *Gut* 2003;52: v1-v15.
2. Carmona-Sánchez R. Diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69 (Supl 3): 95-97.
3. American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. AGA Technical review on the evaluation and management of chronic Diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-1486.
4. Farrell R, Kelly C. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346 (3): 180-188.
5. Lomer M, Parkes G, Sanderson J. Review article: Lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Alimentary Pharmacol Ther* 2008;27(2):93-103.
6. Haque R, Huston C, Hughes M, Houpt E, Petri W. Amibiasis. *N Engl J Med* 2003;348:1565-73.
7. Santoyo R. Diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71 (Supl 1): 83-85.
8. Nightingale J, Woodward J, and on behalf of the Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55: iv1-iv12.
9. Tangri V, Chande N. Microscopic colitis, an update. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:293-296.
10. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523.
11. Lichtenstein G, Hanauer S, Sandborn W, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483.
12. Green P, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
13. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
14. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Blanco M, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Alimentary Pharmacol Ther* 2005;22(7):595-604.
15. Conwell D, Banks P. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(5):586-590.
16. Forsmark C. Chronic pancreatitis. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease; pathophysiology, diagnosis, management*. 8th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006: 1271-1300.
17. Lauritano E, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):2031-2035.
18. Teo M, Chung S, Chitti L, et al. Small Bowel Bacterial Overgrowth is a common cause of chronic diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(8): 904-909.
19. Ramage J, Davies A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54:iv1-iv16.

Algo más que inflamación vascular

Luis Fernando García-Frade Ruíz,* José de Jesús Arredondo Sandoval**

RESUMEN

En la actualidad, el proceso aterosclerótico es el resultado de un sinnúmero de desencadenantes comunes que lo colocan, junto con la enfermedad trombotica pura, como una de las principales causas de muerte en México y en el resto del mundo. Los autores intentamos de manera ambiciosa integrar varias patologías hasta ahora estudiadas por separado de manera didáctica, en una sola, así como simplificar las múltiples variables con las que los internistas nos enfrentamos en relación con el fenómeno aterotrombótico y trombotico puro desde un enfoque celular para facilitar su posterior entendimiento de intervención farmacológica. Se mencionan, además, las actualidades en cuanto al manejo farmacológico desarrolladas recientemente para mejor control de los factores de riesgo de aterosclerosis y para la inflamación endotelial, la aterosclerosis y la trombosis pura.

Conclusión: existe una exposición creciente en la población mundial a factores de riesgo cardiovascular, con lo que la incidencia de los fenómenos vasculares a manera de aterotrombosis y trombosis pura se han convertido en el epicentro del paciente con múltiples enfermedades, lo que conlleva de manera implícita múltiples diagnósticos con múltiples fármacos, múltiples interacciones farmacológicas y múltiples médicos a la vez, lo que genera la necesidad de la intervención de la medicina interna como integradores de las demás áreas médicas.

Palabras clave: factores de riesgo vascular, aterotrombosis, trombosis.

ABSTRACT

The atherosclerotic process represents the end point of different common triggers which means that is one of the most frequent causes of death in Mexico and in the rest of the world besides the thrombotic disease. In the present paper the authors wanted to integrate different diseases that traditionally were studied separately for teaching purposes into one disease, and simplify the multiple variables to which the internists confronts on a daily basis related to the thrombotic phenomenon from a cellular point of view, making easier the pharmacologic treatment, including an update of the pharmacologic treatment for the atherosclerosis risk factors and for endothelial inflammation.

Conclusion: more people are exposed to more cardiovascular risk factors which means that the vascular phenomenon like atherothrombosis and pure thrombosis, had become the center of the patient with multiple diseases which also represents multiple drugs, multiple pharmacologic interactions and multiple physicians at the same time, making imperious the intervention of the Internal Medicine physicians as integrators of all the medical areas.

Key words: cardiovascular risk factors, atherothrombosis, thrombosis.

El proceso aterosclerótico es resultado de un sinnúmero de desencadenantes comunes que, sumados a padecimientos aún desconocidos por la ciencia,

colocan a la aterosclerosis y a la enfermedad trombotica pura como una de las principales causas de muerte en nuestros días en México y en el resto del mundo.¹ Las enfermedades cardiovasculares son la causa de 40% de las defunciones en Norte América y la principal causa de muerte en los hombres del continente Europeo.²

En nuestro país la diabetes mellitus figura, de manera general, como la principal causa de muerte (la principal causa de muerte en los diabéticos tipo 2 es la cardiopatía isquémica), seguida de la enfermedad isquémica del corazón, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en mujeres y la cuarta en hombres.¹ El resultado al final del camino de numerosos factores de riesgo comunes en nuestros días es la isquemia, donde en la

* Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

** Medicina Interna. Hospital General Regional número 17, IMSS. Cancún, QR.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García Frade. Camino a Santa Teresa 1055 consultorio 1037, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com
Recibido: 7 de julio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Frade RLF, Arredondo-Sandoval JJ. Algo más que inflamación vascular. Med Int Mex 2010;26(6):597-607.

www.nietoeditores.com.mx

mayoría de los casos todo principia con la inflamación endotelial.

Es importante resaltar que el fenómeno trombótico constituye el factor desencadenante de la isquemia final en el proceso aterosclerótico. La trombosis sin placa aterosclerótica de base (a lo que llamaremos “trombosis pura”), que puede resultar de trombofilias primarias o secundarias, constituyen, en conjunto, las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo e involucran a todas las especialidades médicas, motivo por el que en resumen el fenómeno trombótico precedido o no por una inflamación endotelial focal, sus múltiples causas, su gran abanico de manifestaciones clínicas de acuerdo al territorio afectado siendo arterial o venoso, y su amplio espectro actual de tratamiento farmacológico, debe constituir para los internistas la principal patología en nuestros días desde un concepto integral de diagnósticos específicos y múltiples manejos.

El endotelio vascular es un sistema metabólicamente activo que ayuda a mantener la hemostasia vascular. Además de ser una barrera anatómica para la circulación, el endotelio modula el tono vascular, regula el crecimiento celular local y el depósito de material extracelular, protege a los vasos de sustancias y células tóxicas que se encuentran en la circulación y regula a la vez las respuestas inflamatorias y de reparación del daño local³ (éste último a través de la liberación de agonistas del sistema fibrinolítico [el t-PA]) y de la liberación del *factor de crecimiento de las plaquetas* a partir de los gránulos alfa plaquetarios.¹

La diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la deficiencia estrogénica, entre otras, se asocian con disfunción endotelial, que resulta en inflamación, oxidación de lipoproteínas, proliferación de células del músculo liso, depósito de material extracelular, acumulación de material rico en lípidos, activación plaquetaria y formación de un trombo.² De esta forma, la disfunción endotelial contribuye al proceso de aterosclerosis-trombosis (aterotrombosis) y a la enfermedad del sistema vascular, incluida a la circulación coronaria, cerebral, mesentérica y periférica.

En este texto los autores intentamos de manera ambiciosa integrar varias patologías hasta ahora estudiadas por separado de manera didáctica, en una sola, así como simplificar las múltiples variables con las que los internistas

nos enfrentamos en relación con el fenómeno aterotrombótico y trombótico puro desde un enfoque celular para facilitar su posterior entendimiento de intervención farmacológica. Por ejemplo, la deficiencia estrogénica se asocia con disfunción endotelial y aterotrombosis, mientras que la terapia hormonal sustitutiva incrementa el riesgo de trombosis pura, lo que resalta la importancia de la medicina interna en nuestros días como integradora de todas las demás áreas médicas.

Principales características de la lesión aterosclerótica

Toda lesión de ateroma es precedida por las “líneas grasas”, que constituyen, en realidad, una acumulación de lípidos y células inflamatorias (macrófagos y células T) por debajo del endotelio. Esas líneas grasas son frecuentes en la población joven (asintomáticas) y pueden progresar a la formación de ateroma o desaparecer de manera eventual. La región central del ateroma está formada por lípidos extracelulares y células espumosas, cubiertos por una capa de músculo liso y colágena (esta última constituye el principal promotor en la activación de la fase plaquetaria-plasmática de la coagulación). Dicha lesión es invadida por células inmunológicas (mastocitos, células T y macrófagos) que dan lugar a todo un proceso inflamatorio mediado por citocinas.^{2,3,4}

La mayoría de los casos de infarto al miocardio se producen con la formación de un trombo en la superficie de la placa formada,⁵ lo que refuerza la importancia del fenómeno trombótico en los pacientes con enfermedad aterosclerótica (aterotrombosis).

La trombosis ocurre, entonces, como consecuencia de dos procesos: ruptura de la placa y erosión endotelial. Tras la ruptura de la placa aterosclerótica se exponen desde su región central al torrente sanguíneo elementos protrombóticos como fosfolípidos y factor tisular.⁵ La exposición de éste último pone en claro que no solo existe activación plaquetaria sino una fase plasmática de la coagulación a través de la vía del factor tisular (vía extrínseca) y sobre la cual los antiagregantes plaquetarios no tienen mayor efecto. Las células inmunológicas activadas producen moléculas inflamatorias y enzimas proteolíticas, las cuales activan a su vez células en la región central de la placa, transformándola de un estado estable a una estructura inestable con riesgo de fractura y formación de trombosis,^{3,5} lo que desde el punto de vista clínico conocemos como síndrome coronario agudo.

Conocidos factores de riesgo en la aterosclerosis, aterotrombosis y trombosis

Los lípidos

La hipercolesterolemia causa activación focal del endotelio arterial, donde la infiltración y retención de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima originan una respuesta inflamatoria. La consecuente oxidación de las LDL conduce a la liberación de fosfolípidos que activan, a su vez, a las células endoteliales.⁶ Las plaquetas son las primeras células circulatorias que responden a la activación de las células endoteliales, las cuales a través de su receptor, la glicoproteína Ib, se adhieren al endotelio dando lugar a la activación de la fase plaquetaria de la coagulación con la consiguiente agregación plaquetaria a través de su glicoproteína IIb/IIIa.⁷

Las células endoteliales activadas expresan varios tipos de moléculas de adhesión de leucocitos, las cuales causan la adherencia de varias células sanguíneas en el sitio de activación. La VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares) responde a la hipercolesterolemia estimulando la adherencia de linfocitos y monocitos en el sitio de la lesión.⁶

La inflamación de la íntima provoca la liberación del factor *estimulante de colonias de macrófagos*, mismo que induce la entrada de monocitos a la placa y su diferenciación a macrófagos, lo que constituye un eslabón crítico en el proceso aterosclerótico. La acumulación de partículas de LDL oxidadas da lugar a la formación de las células prototipo de la aterosclerosis, las llamadas "células espumosas" mismas que producen citocinas inflamatorias, proteasas y moléculas citotóxicas.^{2,3}

Las HDL inhiben la oxidación de las LDL, la expresión de las moléculas de adhesión, el reclutamiento de monocitos y pueden además reducir el riesgo de trombosis por inhibición tanto de la activación como de la agregación plaquetaria.⁸

Los pacientes con niveles bajos de HDL (menor a 40 mg/dL en hombres y menor a 50 mg/dL en mujeres) presentan un mayor riesgo de enfermedad coronaria, reestenosis posterior a angioplastia y muerte por causas cardiovasculares, principalmente en el caso de los hombres y en los pacientes con diabetes mellitus. La obesidad se asocia con niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos. Por cada kilogramo que se pierde, se aumenta 0.35 mg/dL las HDL. Por cada incremento de las HDL de 1 mg/dL se logra una disminución del 6% en el riesgo de muerte

por enfermedad coronaria y de infarto al miocardio. El consumo de 30 g de alcohol (1 onza) por día incrementa las HDL en 4 mg/dL en promedio.^{8,9}

Adicción a la nicotina

El tabaquismo es la principal causa de muerte por cáncer, enfermedad cardiovascular y pulmonar.¹⁰ Alrededor de 90% de los pacientes con enfermedad arterial periférica son fumadores o han dejado el tabaco de manera reciente. El tabaquismo constituye un factor de riesgo mayor para la progresión de la aterosclerosis de las extremidades inferiores, mientras que el tabaquismo moderado (de 10 a 15 cigarros al día) duplica el riesgo de la enfermedad, en comparación con los no fumadores; este riesgo se incrementa en relación con el número de cigarros fumados al día. Los pacientes que fuman más de 20 cigarros al día presentan un riesgo cuatro a nueve veces mayor de padecer la enfermedad.¹¹

Hipertensión arterial (HAS)

La hipertensión arterial incrementa el riesgo de enfermedad arterial periférica cuatro veces en las mujeres y 2.5 en los hombres. De acuerdo con las recomendaciones del ATP III, el objetivo es lograr una TA <140/90 mmHg y <130/80 mmHg en los pacientes diabéticos y en aquellos con enfermedad renal.¹¹

Diabetes mellitus

Un efecto directo deletéreo en el paciente diabético sobre la función endotelial es el incremento en la vasoconstricción y la formación de trombos. Es difícil especificar si la inflamación crónica da lugar a resistencia a la insulina o si la resistencia a la insulina genera un estado de inflamación crónica,¹² si bien lo más probable es que sucedan ambas.

El conjunto de condiciones asociadas a diabetes tipo 2, como: hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina pueden inducir de manera independiente estados proinflamatorios a través de la activación de macrófagos.¹²

La obesidad secundaria a nutrición inadecuada causa infiltración de macrófagos en el tejido adiposo en el que las adipocinas estimulan que los macrófagos proximales secreten citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α e IL-6, las que inducen resistencia a la insulina en diversos tejidos e intolerancia a la glucosa.

Sin embargo, tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia inducen inflamación de manera independiente a través de la secreción de IL-6 y magnifican las respuestas inflamatorias agudas.^{12,13,14}

La hiperglucemia interviene en la generación de proteínas de fase aguda y en la respuesta inflamatoria, mientras que el tratamiento encaminado a incrementar la sensibilidad a la insulina y disminuir la glucosa reduce el nivel de dichas proteínas.^{15,16} La hiperinsulinemia y la hiperglucemia alteran, además, la función de los macrófagos.^{17,18,19}

Es probable que la inflamación observada en los estados de resistencia a la insulina no solo contribuya al desarrollo acelerado de enfermedades inflamatorias y sus complicaciones, sino que también aumente las respuestas psiconeuroinmunes, las que generan un impacto negativo en el bienestar emocional y en la calidad de vida de estos pacientes.²⁰

La enfermedad arterial periférica se presenta en cerca de 40% de los pacientes diabéticos mayores de 40 años de edad y se calcula que por cada 1% que se incrementa la HbA1C, el riesgo de enfermedad arterial periférica aumenta hasta 26%. La resistencia a la insulina también se considera un factor de riesgo para enfermedad arterial periférica, aún en los no diabéticos, incrementando el riesgo entre 40 y 50%.¹¹

La insuficiencia arterial es más agresiva en el paciente diabético que en el no diabético, lo cual se prueba por el hecho de que el riesgo de amputación es 5 a 10 veces mayor que en la población que no padece diabetes.¹¹ Por lo anterior, la *American Diabetes Association* emitió un consenso en el que recomienda la evaluación arterial del paciente diabético al menos cada cinco años.

El riesgo de isquemia del miembro pélvico se incrementa por un factor de 3 en los pacientes con diabetes y el riesgo se incrementa 20 a 25% por cada 0.1 unidades que disminuye el índice tobillo-brazo. La principal causa de muerte en los pacientes con claudicación intermitente es la enfermedad cardiovascular; con un rango anual de eventos (infarto al miocardio, EVC y muerte por causa cardiovascular) de 5 a 7%.¹¹

Los pacientes con síndrome metabólico presentan elevación de los niveles de fibrinógeno, de factor de von Willebrand, del factor VII de la coagulación y del PAI-1, lo que les confiere un estado procoagulante, que aunado a la inflamación endotelial aumenta el riesgo de eventos isquémicos.^{21,22} Es decir, la diabetes mellitus constituye

un fuerte factor de riesgo de aterosclerosis y un estado de trombofilia secundaria lo que aumenta el riesgo de aterotrombosis, lo que explica la alta incidencia de eventos isquémicos en esta población.

Contaminación ambiental

En relación a la contaminación ambiental, la cual no es única de nuestras grandes ciudades mexicanas, la inhalación de partículas a los pulmones provoca inflamación pulmonar y sistémica como consecuencia de la liberación de citocinas y la generación de sustancias oxidativas. Esas moléculas dañinas exacerban la inflamación y el estrés oxidativo, lo que provoca un daño vascular directo, aterosclerosis y disfunción autonómica. La contaminación ambiental provoca, además, un incremento rápido y significativo del fibrinógeno, la viscosidad plasmática y la actividad plaquetaria así como la liberación de potentes factores vasoconstrictores,²³ constituyendo una trombofilia secundaria.

Hiperhomocisteinemia

Esta patología se manifiesta por niveles elevados de homocisteína en el plasma, lo que predispone al desarrollo de trombosis tanto en el territorio arterial como venoso. La hiperhomocisteinemia se produce como consecuencia de la deficiencia congénita de la enzima beta sintetasa así como en personas con polimorfismos del gen metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la posición 677. La frecuencia del estado heterocigoto en la población general es del 0.4 al 1.4%. También existe el estado de hiperhomocisteinemia adquirido, secundario a deficiencias nutricionales, enfermedad maligna, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica.²⁴ El mecanismo a través del cual la hiperhomocisteinemia genera trombosis es multifactorial, tales como aumento de la trombomodulina, disminución de la capacidad de la proteína C activada e incremento en la agregación plaquetaria.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia es de 30% en la población con afección vascular. La hiperhomocisteinemia representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y constituye un indicador de enfermedad arterial periférica más que de enfermedad arterial coronaria.¹¹ La homocisteína promueve la aterogénesis tanto a través del daño oxidativo endotelial y la proliferación de células del músculo liso vascular como de la modificación oxidativa de las LDL, lo cual promueve la formación de células espumosas.¹¹

La hiperhomocisteinemia constituye una de las trombofilias primarias, las cuales se relacionan con mutaciones de los genes que codifican para los anticoagulantes naturales. Dentro de las trombofilias primarias se mencionan: la deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y S, factor V de Leiden (Cambridge, Hong Kong, Liverpool), resistencia a la proteína C activada, mutación del gen de protrombina 20210A, síndrome de la plaqueta “pegajosa”, entre otras.^{24,25}

Dentro de las causas adquiridas o secundarias de trombofilia se encuentran las enfermedades inmunológicas (síndrome antifosfolípido, LES, Behcet), enfermedad maligna (10% de los casos de trombosis venosa idiopática), obesidad, aterosclerosis y tabaquismo, inmovilización, viajes prolongados, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, embarazo, puerperio, cirugía mayor, trauma, síndrome nefrótico, fibrilación auricular, cocaína, catéter venoso central, estancia en UCI, etc.²⁴ Dichas trombofilias pueden afectar con distinta frecuencia tanto al territorio arterial como venoso, mientras que en toda trombosis arterial se debe entonces de considerar la aterosclerosis preexistente (aterotrombosis) y reconocer así sus distintos factores de riesgo (dislipidemia, tabaquismo, HAS, diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, etc.).

Inmunológicas

La sospecha del síndrome antifosfolípido se lleva a cabo mediante el reconocimiento de sus correspondientes criterios diagnósticos. A nivel molecular ocurren las siguientes alteraciones: activación de células endoteliales, oxidación del endotelio, modificación en la producción endotelial de prostaglandinas, aumento tanto en la activación como agregación plaquetaria, disfunción de la β 2 GLP-1, inhibición en la activación de las proteínas C y S, activación del complemento, disminución de la anexina V y anticuerpos contra las células endoteliales. Como auxiliares diagnósticos del síndrome antifosfolípido se utilizan: el VDRL falso positivo, la determinación de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina.²⁶

Enfermedad maligna

Las alteraciones en el sistema de la coagulación en el paciente oncológico son: existencia de dos factores procoagulantes que se expresan en una variedad de células

tumorales: el factor tisular y el procoagulante del cáncer; niveles plasmáticos aumentados del inhibidor del factor tisular, cambios en el sistema fibrinolítico y anormalidades plaquetarias.²⁷

Viaje prolongado

La última recomendación profiláctica del *American College of Chest Physicians* es para viajes mayores a ocho horas.²⁹

Uso de hormonales

El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de trombosis sobre todo ante las siguientes situaciones: durante el primer año de su consumo, pacientes mayores de 35 años de edad, dosis de estrógeno y tipo de progestágeno, concurrencia de tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, trombofilia primaria o secundaria.^{30,31} Mientras que la terapia hormonal sustitutiva disminuye de manera significativa los anticoagulantes naturales e incrementa la protrombina.^{30,32}

Embarazo y puerperio

El estado de hipercoagulabilidad en la paciente embarazada es resultado del incremento en los niveles de fibrinógeno y de varios factores de la coagulación (II, VII, VIII, IX, X y XII), así como la disminución en los niveles de anticoagulantes naturales. Existe además resistencia adquirida a la proteína C y disminución en la fibrinólisis. Si se padece además una trombofilia primaria se aumenta de manera considerable el riesgo de trombosis tanto durante el embarazo como en el puerperio.³³

Síndrome nefrótico

En este síndrome disminuyen los factores IX, X y XII a través de sus pérdidas renales, así como aumento en la síntesis hepática de los factores II, VII y X secundario a la hipoalbuminemia.³⁴ El síndrome nefrótico se relaciona de manera particular con trombosis de la vena renal.³⁵

Fibrilación auricular

Durante esta arritmia se genera la triada de Virchow, con el consiguiente riesgo de trombosis intracavitaria y posterior embolismo tras la integración de los siguientes factores: estasis sanguínea, daño estructural de la pared vascular y aumento del factor de von Willebrand.³⁶

Cocaína

Los efectos vasculares de la cocaína se atribuyen sobre todo al vasoespasmo secundario a la estimulación adrenérgica, y al aumento del riesgo de trombosis tras provocar un aumento en el tromboxano con la subsecuente activación plaquetaria.^{35,37}

Inflamación vascular

En toda lesión aterosclerótica existe infiltrado de células T en las que predominan las células CD4. Las células *natural killer* son predominantes en las lesiones tempranas y su activación puede acelerar el proceso de aterosclerosis. Las células T activadas conllevan a la producción de interferón- γ , el cual aumenta la síntesis de factor de necrosis tumoral e interleucina-1. El sinergismo de estas últimas guía a la producción de varias moléculas inflamatorias y citotóxicas, lo que promueve la aterosclerosis.² La citocina-ligando CCL2 es un potente agonista para los monocitos, células dendríticas, células T de memoria y basófilos. La CCL2 se encuentra tanto en los macrófagos como en las partículas LDL oxidadas de las placas ateroscleróticas lo que genera el reclutamiento de las células espumosas en la pared del vaso lesionado. Un polimorfismo en el promotor de CCL2 (la sustitución de G por A en la posición -2518) se asocia con incremento en la transcripción del gen de CCL2 y los pacientes homocigotos para este polimorfismo presentan mayor riesgo para enfermedad coronaria que los heterocigotos.³⁸ Como resultado de la gran producción de citocinas a partir de las células T, se pueden detectar en la circulación niveles elevados de interleucina-6 y proteína C reactiva.³⁹

Actualidades en el manejo farmacológico

A continuación se mencionan las actualidades que en cuanto al manejo farmacológico se han desarrollado de manera reciente tanto para un mejor control de los factores de riesgo para la aterosclerosis como para la inflamación endotelial, la aterosclerosis y la trombosis pura.

Fármacos con distintas acciones en el proceso de la aterosclerosis-aterotrombosis

Niacina

La niacina (ácido nicotínico o vitamina B₃) es el fármaco más efectivo para incrementar las HDL en 20 a 35%. La niacina inhibe la recaptura hepática de la apoproteína A-I e incrementa los niveles plasmáticos de pre- β HDL. El

tratamiento con niacina mejora la función endotelial y la actividad de la óxido nítrico sintetasa. Dentro de los efectos adversos de la niacina se encuentran: enrojecimiento facial, dispepsia y elevación de los niveles séricos de ácido úrico y glucosa, por lo que debe ser utilizada con precaución en los pacientes diabéticos.⁶

Fibratos

La terapia con fibratos incrementa las HDL de 10 a 25% por activación del receptor activador de peroxisomas (PPAR α) que estimula la expresión hepática del gen de apolipoproteína A-I. El gemfibrozil disminuye en 34% el riesgo de enfermedad coronaria y en 24% el riesgo de evento cerebrovascular.⁶

Estatinas

Además de la disminución que provocan las estatinas en la concentración de las LDL, aumentan las HDL en 2 a 15% por incremento en la síntesis de apolipoproteína A-I.⁶ En cuanto a los efectos antitrombóticos de las estatinas se encuentran: inhibición de la generación de trombina, estimulación de la fibrinólisis (incremento del tPA o disminución del PAI-1), inhibición de la actividad plaquetaria, inhibición de la proliferación del músculo liso vascular, disminución de la viscosidad sanguínea y actividad antiinflamatoria.⁴⁰

Las estatinas son los principales fármacos con efecto positivo en el proceso de la aterosclerosis a través de sus acciones pleiotrópicas, con lo que reducen los procesos mencionados entre los que destacan: mejoría en la disfunción endotelial, disminución en la oxidación de las LDL, inhibición de la agregación plaquetaria y estabilización de la placa aterosclerótica a través de un cambio en la conformación lipídica de la misma y protección de su capa fibrosa contra la erosión, todo lo anterior de manera independiente a su efecto en el perfil de lípidos.⁴¹

La rosuvastatina destaca por los efectos citados y por algunos otros: disminuye los marcadores de inflamación como proteína C reactiva, IL-6, FNT- α e IL-8, la activación de monocitos e inhibe la adhesión de fibrinógeno a la GP IIb/IIIa, con lo que disminuye la agregación plaquetaria.^{42,43}

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas mejoran el síndrome de resistencia a la insulina a través de la activación del PPAR γ (*peroxi-*

some proliferator activated receptor) para regular el gen de transcripción en los tejidos sensibles a la insulina. Las tiazolidinedionas mejoran tanto el perfil de lípidos como la función vascular del endotelio; sin embargo, se asocian con ganancia de peso y edema.⁶

Antagonistas del receptor de angiotensina

Los “sartanes” inhiben el receptor de angiotensina AT1 mientras estimulan el AT2 y son agonistas del PPAR γ en distintos grados, de acuerdo al fármaco utilizado, con diferencias en sus potencias sobre AT1/AT2 y probablemente también sobre los PPAR γ , por lo que de manera reciente se estudian sus efectos en el síndrome metabólico y la disfunción endotelial, de manera independiente a sus efectos antihipertensivos.^{44,45}

Agentes con acción en la fase plaquetaria de la coagulación

Se utilizan actualmente tanto para la prevención primaria como secundaria de la enfermedad aterosclerótica y aterotrombótica; en la formación de la placa aterosclerótica también existe exposición del factor tisular al torrente sanguíneo. Por lo anterior, los siguientes agentes antiplaquetarios no tienen de manera actual indicación ni para la prevención primaria ni secundaria de la trombosis pura, en cuyo caso se indican los anticoagulantes como terapia antitrombótica, mismos de los que mencionan sus actualizaciones más adelante.

Acido acetilsalicílico (ASA)

El ASA inhibe la COX-1 de manera irreversible mediante acetilación, con lo que previene la formación de tromboxano A₂ y así disminuye uno de los varios agonistas plaquetarios que existen, por lo que no inhibe por completo la función plaquetaria. La aspirina (75 a 325 mg al día) reduce el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto al miocardio y EVC en un 25%.^{40,46,47}

Clopidogrel

Los metabolitos de las tienopiridinas, la ticlopidina y el clopidogrel inhiben de manera selectiva el ADP que induce la agregación plaquetaria. La ticlopidina ha sido abandonada por sus efectos adversos, neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel altera de manera irreversible al receptor P₂Y₁₂, mismo que requiere ser activado para que se lleve a cabo la agregación pla-

quetaria. La dosis de mantenimiento es de 75 mg al día.⁴⁰

Prasugrel

El prasugrel es un reciente inhibidor irreversible del receptor P₂Y₁₂, con rápida y completa absorción por vía oral. Fue aceptado por la FDA el 10 de julio del 2009 para su uso en pacientes con angina inestable e infarto al miocardio que se someten a intervención coronaria percutánea.^{48,49}

Ticagrelor

Es un nuevo agente oral que actúa como inhibidor directo y reversible del receptor P₂Y₁₂. En los pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, el tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel reduce de manera significativa el rango de muerte por causas vasculares, infarto al miocardio y cerebral sin un aumento en el riesgo de sangrado mayor pero con incremento en el riesgo de sangrado no relacionado con el procedimiento coronario.^{50,51}

Dipiridamol

El dipiridamol es un inhibidor de la fosfodiesterasa, el cual inhibe la función plaquetaria a través de un complejo mecanismo de acción que incrementa el AMPc/GMPc con la consecuente inhibición del transportador de adenosina y de fosfodiesterasas.⁴⁰ En la actualidad se comercializa en combinación con ASA y está indicado en la prevención secundaria de EVC isquémico y se administra dos veces al día.

Cilostazol

El cilostazol es un potente inhibidor selectivo de la isoenzima fosfodiesterasa-3 que inhibe agonistas plaquetarios.⁴⁰ El cilostazol se indica de manera principal en la enfermedad arterial periférica.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Su efecto antiplaquetario es reversible, por lo que se administran por vía intravenosa continua. Entre los más utilizados se encuentran el abciximab, tirofiban y eptifibatide.⁴⁰

Anticoagulantes

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada realiza su actividad anticoagulante a través de un pentasacárido con alta afinidad por

la antitrombina III aumentando su poder inhibitorio sobre las enzimas de la cascada de la coagulación.⁵²⁻⁵⁵

Heparinas de bajo peso molecular

Estas tienen su origen en la heparina no fraccionada y al igual que ésta actúan a través de su afinidad por la antitrombina III. Dentro de las ventajas que ofrecen en relación a la heparina no fraccionada son una mayor biodisponibilidad, su administración subcutánea y una mayor vida media con respuesta sobre la coagulación predecible de acuerdo al peso del paciente.⁵⁶⁻⁶³

Fondaparinux

El fondaparinux es una heparina sintética que inhibe de forma selectiva al factor Xa tras su unión con la antitrombina. Su acción depende de los niveles de antitrombina endógena.⁴⁰

Antagonistas de la vitamina K

Los llamados factores “vitamina K dependientes” (II, VII, IX y X) requieren de ésta última para adquirir su actividad biológica. La vitamina K induce una conversión postranslacional de residuos de glutamato tras lo cual se une el calcio a ciertas proteínas, con lo que los factores de la coagulación sufren un cambio conformacional requerido para unirse a varios cofactores activos.⁶⁴⁻⁶⁷

Rivaroxabán

El factor Xa cataliza la conversión de protrombina a trombina. El rivaroxabán constituye el primer inhibidor oral directo del factor Xa, al cual inhibe de manera específica y altamente selectiva.

Actualmente se recomienda su uso para profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera y de rodilla.⁶⁸⁻⁷¹

Dabigatrán

El etexilato de dabigatrán es un reciente inhibidor directo de la trombina, a la que se une de manera directa y reversible. Este se elimina principalmente por vía renal (80%) sin participación del CYP450, por lo que presenta una baja interacción con medicamentos y alimentos. Su administración es oral a dosis fija y no requiere monitoreo por estudios de laboratorio.

El etexilato de dabigatrán se recomienda para la prevención primaria de enfermedad tromboembólica venosa

en reemplazo total de cadera y de rodilla. En recientes estudios muestra adecuado efecto y perfil de seguridad para su uso en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en aquellos con enfermedad tromboembólica venosa establecida.⁷²⁻⁷⁸

¿Qué podríamos tener en el futuro?

Una mayor utilización del ultrasonido intravascular en las salas de hemodinamia para la detección de placas ateroscleróticas en pacientes con coronariografía normal.

El uso de antiinflamatorios específicos para la inflamación endotelial en pacientes con factores de riesgo sin enfermedad demostrable e innovación de medicamentos con mayor efecto pleiotrópico para su uso en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida.

El tratamiento con un inhibidor parcial de la CEPT (lo cual incrementa las HDL), el torcetrapib, se encuentra en estudio incluso con medición del grosor de la íntima-media carotídea y con ultrasonido intravascular.⁶

Los PPAR α pueden elevar las concentraciones de HDL. Las tiazolidinedionas (aprobadas para el manejo de la diabetes pero no para el perfil de lípidos) y una nueva clase de agentes conocidos como glitazares, activan a los PPAR α , sin embargo su papel sobre los niveles bajos de HDL aún permanece incierto.⁶

Moléculas de bioingeniería como la apolipoproteína A-I Milano, la cual mimetiza las propiedades de las HDL y causa regresión de la placa aterosclerótica en modelos animales, de la misma forma que lo ha demostrado el péptido mimético de apolipoproteína A-I; el DF4.⁶

EL mayor conocimiento de las acciones y funciones de los actuales antihipertensivos y antihiperglucemiantes sobre la inflamación vascular y los PPAR γ , con el fin de ampliar sus indicaciones y disminuir la polifarmacia en los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y no así “la polipíldora” con la que parece difícil individualizar la dosis y fármacos que requeriría cada paciente.

La innovación de recientes agentes con efecto antiagregante plaquetario con diferencias sutiles entre ellos alcanzará, con probabilidad a corto plazo, indicaciones específicas para su uso, de tal manera que el manejo antitrombótico podrá convertirse en un futuro en un campo de subespecialidad.

Nuevas indicaciones de los recientes anticoagulantes orales que no precisan de monitoreo por laboratorio, así

como con seguridad aparecerán más anticoagulantes orales con pequeñas diferencias entre ellos. Posterior disminución en el costo de los recientes agentes para su utilización de manera masiva con el probable desplazamiento de la warfarina por sus importantes interacciones tanto farmacológicas como alimenticias y el difícil mantenimiento de un INR (*International Normalized Ratio*) en rango terapéutico.

Al existir exposición del factor tisular al torrente sanguíneo desde la placa aterosclerótica además de la ya mencionada activación plaquetaria a partir de la colágena; podría quizá esperarse que en un futuro, los recientes fármacos inhibidores directos de la trombina pudieran tener a la enfermedad aterosclerótica como una de sus indicaciones, en virtud de que la trombina forma parte esencial de la fase plasmática de la coagulación y por otro lado constituye un fuerte agonista de la actividad plaquetaria.

CONCLUSIÓN

Existe una exposición creciente en la población mundial a factores de riesgo cardiovascular, con lo que la incidencia de los fenómenos vasculares a manera de aterotrombosis y trombosis pura se han convertido en el epicentro del paciente con múltiples enfermedades, lo que conlleva de manera implícita múltiples diagnósticos con múltiples fármacos, múltiples interacciones farmacológicas y múltiples médicos a la vez, lo que genera la necesidad de la intervención de la medicina interna como integradores de las demás especialidades médicas, donde además de realizar un preciso diagnóstico de los distintos factores de riesgo parece tarea esencial de la medicina interna el reconocimiento de las interacciones farmacológicas.

Parece indispensable el lograr en nuestro medio un impacto médico, educacional y social inmediato, que nos permita hacer saber la existencia de una medicina de alto nivel académico y humano, en donde la “información” televisiva no tenga otro interés más que el de informar de una manera correcta y precisa, sin motivar la autorreceta y el retraso de un oportuno diagnóstico.

“El objetivo de generar un conocimiento es provocar cambios en la población no tan solo para satisfacción de quienes lo entienden”.

L. Fernando García-Frade R.

REFERENCIAS

- García-Frade Introducción. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- Göran K. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
- Kon K. Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease. *N Engl J Med* 2008;358(9):976-977.
- Bourlon R, Bourlon M, Bourlon C. Síndrome de resistencia a la insulina y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- Camisi P, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40.
- Ashen D, Blumenthal R. Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 2005;353:1252-60.
- García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- Barter P, Gotto A, Phil D, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol and Vascular Events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
- Mozaffarian D, Katan M, Ascherio A, et al. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-1613.
- Schwartz R. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295-303.
- Navarro VH. Insuficiencia arterial periférica. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112: 1785-1788.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112: 1821-1830.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 813-823.
- Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
- Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S., et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-1805.
- Llorente L., De La Fuente H., Richaud-Patin Y., et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. *Immunol Lett* 2000; 74: 239-244.
- Geerlings S.E., Hoepelman A.I.: Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26: 259- 265.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuro-immune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol* 2004;500: 399- 411.
- García-Frade. Otras alteraciones en el síndrome metabólico. En: Clínicas Mexicanas de Medicina Interna. Síndrome metabólico y obesidad. Volumen 1. Díaz Greene. México, Alfil, 2008.

22. Festa A., D'Agostino, Jr., Jr.R., Tracy R.P., et al: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
23. Stone P. Triggering Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1716-18.
24. Vargas P, Mora T, Hurtado R. Trombofilia. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
25. Shafer A. The hipercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
26. Ariza R, Barile L. Enfermedad inmunitaria y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
27. de la Garza V, García-Frade L.F. Trombosis en el paciente oncológico. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
28. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401-410.
29. Geerts W, Bergqvist D, Graham F; et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
30. García-Frade. Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
31. Walker I. Exogenous sex hormones and thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:467-479.
32. Warren M. A comparative review on the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obs Gynecol* 2004;190:1141-1167.
33. García-Frade. Embarazo y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
34. Asghar M. Renal vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(2):217-223.
35. García-Frade. Enfermedad vascular renal. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
36. Pelaez J. Fibrilación auricular y trombosis. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
37. Zoghby Z, Sekhon I, Millar D, et al. Cocaine, loin pain, and renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:859-861.
38. Charo I, Ransohoff R. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-21.
39. Pai J, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
40. García-Frade, Arredondo J. Agentes antitrombóticos. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade. 1ª ed. México, Alfil, 2008.
41. Calabro P, Yeh E. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:541-546.
42. Kostapanos M, Haralampos J, Elisaf M. An Overview of the Extra-Lipid Effects of Rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:157-174.
43. Parson H, Bundy M, Dublin C, et al. Pleiotropic effects of rosuvastatina on microvascular function in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity:Targets and Therapy* 2010;3:19-26.
44. Erbe D, Gartrell K, Will S, et al. Activation of PPAR γ by Sartans. *Drug Dev.Res.* 2006;67:579-581.
45. Siragy H. Angiotensin Receptor Blockers: How Important Is Selectivity?. *AJH* 2002;15:1006-1014.
46. Patrono C, García Rodríguez L, Landolfi R, et al. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
47. Schrör K. Acetylsalicylic Acid. Germany, Wiley-Blackwell, 2009.
48. Bhatt D. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 2009;361:940-42.
49. Bhatt D. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med Perspective* 2009;10.1056:1-3.
50. Schömig A. Ticagrelor-Is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field?. *N Engl J Med* 2009;361:1108-1111.
51. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
52. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-578S.
53. Subar M. Thromboembolic disease and anticoagulation in the elderly. *Clin Geriatric Med* 2001;17(1).
54. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin. *Circulation* 1994;89:1449-1468.
55. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:335S-351S.
56. Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A. Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;52(5):529-545.
57. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Eng J Med* 1996;335(10):696-700.
58. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
59. Comp P, Spiro T, Friedman R, Whitsett T, Johnson G, Gardiner G, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(3):336-349.
60. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
61. Hull RD, Pineo GF, Valentine KA. Treatment and prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 Suppl 1:21-31.
62. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:1088-1218.
63. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Ann Rev Med* 1999;50:129-47.
64. Pineo G, Hull R. Vitamin K Antagonists and Direct Thrombin Inhibitors: Present and Future. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:69-85.

65. Owens C, Belkin M. Thrombosis and Coagulation: Operative Management of the Anticoagulated Patient. *Surg Clin N Am* 2005;85:1179-1189.
66. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;57:288-96.
67. Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. Use and monitoring. *Med Clin North Am* 1998;82:601-11.
68. Eriksson B, Borris L, Friedman R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
69. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
70. Lassen M, Ageno W, Borris L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
71. Turpie A, Bauer K, Davidson B, et al. Comparison of rivaroxaban – an oral direct Factor Xa inhibitor – and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD4: a phase III study). European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology 2008 Meeting, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
72. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice: focus on lepirudin. *Circulation* 2001;103:1479-84.
73. Weitz J, Hirsh J, Samara M. New Anticoagulant Drugs The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126.
74. Frenkel E, Shen Y, Haley B. The Direct Thrombin Inhibitors: Their Role and Use for Rational Anticoagulation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:119-145.
75. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
76. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
77. Connolly S, Ezekowitz M, Phil, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361.
78. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-62.



El símbolo de la medicina: la vara de Esculapio (Asclepio) o el caduceo de Hermes (Mercurio)

Guillermo Murillo-Godínez*

*“Y Moisés hizo una serpiente de bronce, y la puso sobre un asta; y cuando alguna serpiente mordía a alguno, miraba a la serpiente de bronce, y vivía.”
Nm. 21,9*

RESUMEN

El símbolo de la medicina, como el de cualquier otra ciencia, representa toda una serie de valores tanto históricos como éticos. La Vara de Esculapio (Asclepio), con una serpiente enroscada, ha sido tradicionalmente el símbolo de la medicina científica; sin embargo, desde hace aproximadamente medio milenio, frecuentemente, se toma como símbolo de la medicina, el Caduceo de Hermes (Mercurio), con dos serpientes enroscadas y con dos alas, siendo éste el símbolo habitual del comercio. El que los médicos conozcan su propio emblema y su origen histórico y significado, debe ser de interés académico y no sólo una simple curiosidad.

Palabras clave: símbolo de la medicina, Vara de Esculapio, Caduceo de Hermes.

ABSTRACT

The symbol of medicine, like any other science, has a range of both historical and ethical values. The Rod of Aesculapius (Asclepius), with a serpent, has traditionally been the symbol of scientific medicine, but for about half a millennium, often taken as a symbol of medicine, the Caduceus of Hermes (Mercury) with two entwined snakes and two wings, this being the usual symbol of commerce. The doctors know their own emblem and its historical origin and meaning, must be of academic interest and not just a curiosity.

Key words: symbol of medicine, Rod of Aesculapius, Caduceus of Hermes.

Muchas de las ramas de la ciencia tienen un emblema (o símbolo, o signo, o logotipo, o sello) que las distingue y que es orgullo de sus miembros ya que significa toda una serie de valores tanto históricos como éticos; sin embargo, suele suceder, que muchos de los profesionales de dichas ramas, no conocen su propio emblema o, si lo conocen, no saben el significado ni el porqué del mismo y esto, no excluye a los médicos.^{1,2}

La vara de Esculapio (Asclepio entre los griegos), con una serpiente enroscada, ha sido tradicionalmente el símbolo de la medicina científica; sin embargo, frecuentemente, se toma como símbolo de la medicina, el Caduceo de Hermes (Mercurio entre los romanos), con dos serpientes enroscadas y con dos alas, siendo éste el símbolo habitual del comercio.³

La vara de Esculapio (o vara de Aarón¹)

Análisis de los elementos constitutivos de la vara de Esculapio

La serpiente

Desde tiempo inmemorial, el hombre ha sentido una extraña fascinación por la serpiente, que adquiere nueva existencia en la primavera, al cambiar completamente de piel. Por esta razón, el hombre la ha relacionado con el rejuvenecimiento, la sabiduría, la fertilidad, la salud y la prosperidad. La costumbre de venerar a la serpiente data

* Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla, Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: tlmx2167747@prodigy.net.mx
Recibido: 28 de junio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. El símbolo de la medicina: la vara de Esculapio (Asclepio) o el caduceo de Hermes (Mercurio). Med Int Mex 2010;26(6):608-615.



Mercurio

del año 3000 aC, cuando la estrella *Alpha Draconis* de la constelación *Draco* (dragón = serpiente con alas) era la estrella Polar, muy importante para determinar el destino del hombre; hacia el 1600 aC, los cretenses rendían culto a la diosa Serpiente en el santuario de Cnosos y le atribuían propiedades curativas; los egipcios adoraban a la diosa Hator a quien representaban como serpiente y, también, le atribuían propiedades curativas o a la diosa Waget, que podía transformarse en serpiente; el reptil entre los egipcios era símbolo de sabiduría, inmortalidad, fortaleza y protección, de ahí que los faraones portaban en la frente la representación de la cobra real (*Ureus*);^{2,4,5} los indios de América del Norte rindieron tributo a la serpiente de cascabel; los aztecas y los mayas, a la serpiente emplumada (*Quetzalcóatl* y *Kukulkán*, respectivamente);⁵ los indios del Amazonas a la anaconda, los budistas a la cobra y, los babilónicos, al pitón; en particular, la serpiente de la vara de Esculapio, sería de los géneros *coluber longissimus*, de colores amarillo y negro y, de uno a dos metros de largo o *elaphis aesculapii*.^{5,6} Desde tiempo inmemorial la serpiente ha simbolizado en la India a Kundalini, la energía evolutiva del hombre; Kundalini es una palabra sánscrita que significa «enroscado», como un muelle con el potencial para expandirse, denota un almacén de energía

psíquica localizado en un centro en la base de la columna vertebral.⁷ La serpiente representa prudencia y previsión, atributos de un buen médico. Para algunos, la imagen de la serpiente y sus propiedades, provendrían del inconsciente colectivo, en donde la serpiente frecuentemente está asociada a elementos líquidos, sería pues por el recuerdo del cordón umbilical (serpiente) en el medio líquido (amnios), a través del cual se recibe el conocimiento (alimento), como en el caso bíblico de la serpiente y el Árbol de la Sabiduría (del bien y del mal). En la mitología, Gilgamesh, vence a la serpiente Pitón, único animal sobreviviente del Diluvio Universal, robándole la sabiduría contenida en el oráculo de Delfos. Aplicando la mitología a la obstetricia, se podría plantear el siguiente razonamiento: la salida del feto y su líquido amniótico (diluvio personal), deja al cordón umbilical (serpiente) aún vivo o sea latiendo, de donde se puede obtener sangre y aislar las células madre para futuros tratamientos; Apolo (nacido por cesárea) salió del útero (Delfos), venciendo (seccionando) a la serpiente Pitón (cordón umbilical) y apoderándose de los secretos del oráculo de Delfos (herencia genética obtenida previamente a través del cordón umbilical); abundando un poco más en este tópico en particular, se sabe que en Delfos existía una fuente llamada Castálida, de donde provendría la expresión, “ya se le rompió la fuente”.⁸ A la carne de serpiente se le atribuyen propiedades curativas, aún en la actualidad.^{1,2} Por otra parte, la repulsión que también genera la serpiente, estaría en relación con la maldición bíblica hacia este ser («...Y el Señor Dios dijo a la serpiente...maldita serás más que todos los animales, y más que todas las bestias del campo...» Gn. 3,14).⁵

La vara

La vara (o báculo, o bastón, o cayado, o palo, o bordón) es de ciprés, árbol considerado sagrado por su longevidad, lo que originó su sinónimo de «árbol de la vida», representado por los egipcios en la tumba de Inkerkhaoni (XX dinastía) (1190-1070 aC); tiene un nudo en su extremo superior, que indica las dificultades de la ciencia.^{1,2,4,6} Hacia el año 2600 aC., en la tumba del médico y dentista egipcio Hesire, se le representa con un bastón; a otro médico de la corte llamado Irj, en su sepulcro de Gizeh, también se le representa con un bastón, por lo que desde entonces, se considera a la Vara, como símbolo de autoridad y sabiduría, cualidades propias del médico.¹

La vara y la serpiente

Según cuenta la leyenda, al estar Esculapio en casa de Glauco (pescador, hijo de Neptuno y de la ninfa Nais), quien estaba mortalmente herido por un rayo de los Centauros, apareció en ese momento en la habitación una serpiente y Esculapio la mató con su bastón; se presentó entonces una segunda víbora con unas hierbas en el hocico, las cuales introdujo en el de la serpiente muerta, reviviéndola. Esculapio dio las mismas hierbas a Glauco y lo curó. Es así como Esculapio salva a su paciente de la muerte y lo cura de la enfermedad, manifestando sus poderes taumátúrgicos. En la mitología griega, Esculapio enviaba sus poderes sanadores a través de la serpiente, la cual lamía la parte enferma y lo hacía en sueños, por lo que la costumbre de los pacientes de dormir en sus templos era común.^{5,6,8,10,11}



Vara de Esculapio

Esculapio

El nombre de Asclepio proviene del griego *aspala*, que significa topo, animal al que se le atribuían fuerzas curativas mágicas.¹¹ Según la versión de Hesíodo (700 aC), el dios Apolo (hijo de Zeus y de Leto), en forma de cisne, se apareció a la mortal Coronis (ninfa hija de Flegias, rey de los lapitas), mientras ésta se lavaba los pies en el lago Febo; cuando el dios fue a Delfos, dejó un cuervo de plumas blancas para cuidar a su amada. Coronis, que estaba prometida a su primo Isquis, hijo de Elato, de Arcadia, le admitió en su lecho antes del matrimonio, aunque Apolo la había dejado ya encinta. Cuando el cuervo llegó con Apolo a informarle de la infidelidad de su amada, este maldijo al cuervo, tornándose negro así como todos sus descendientes, en señal de duelo, representando desde



Esculapio

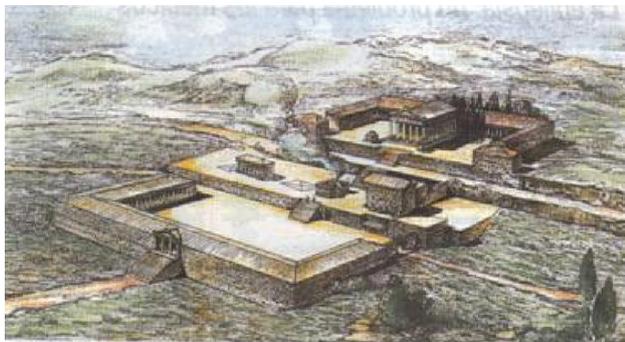
entonces, el mal agüero. Apolo se quejó del insulto con su hermana gemela Artemisa (Diana), quien lo vengó matando a Coronis, mientras que Apolo mataba a Isquis con sus flechas. El dios, al ver el cadáver de ella se arrepintió, pero no salió de su abatimiento hasta que éste estaba ya en la pira funeraria y encendido el fuego. Apolo hizo entonces una señal a Hermes, quien a la luz de las llamas que le abrían camino, sacó el niño todavía vivo de la matriz de Coronis. Apolo le puso el nombre de Asclepio y lo abandonó en el Monte Titón, donde lo amamantó una cabra (o una loba); Arestanas, un pastor, encontró al niño y lo llevó a la cueva del centauro³ Quirón, hijo de Saturno, uno de los tantos habitantes del Averno, en la tierra de Pelión, donde aprendió las artes de la medicina y la caza. Asclepio no sólo curaba enfermos, sino que además Atenea le dio dos redomas de la sangre de la gorgona Medusa, con la extraída de su lado izquierdo podía matar instantáneamente y con la extraída de su lado derecho podía resucitar a los muertos, esto último irritó a Hades (Plutón) porque venía a menguar la población de su reino, quejándose con Zeus, éste fulminó al médico-dios con un rayo, convirtiéndolo en la constelación llamada *Serpentario*.^{1,2,7,8,11,12,13,19}

La familia de Asclepio le ayudaba en el ejercicio de la medicina: su esposa Epione (del griego *epios*, amabilidad)

calmaba el dolor y las hijas e hijos de ambos contribuían al éxito de la terapéutica con funciones bien definidas: Higeia era la deidad de la profilaxis de la enfermedad (de ahí el término «higiene»); Panacea, simbolizaba el tratamiento, Telésforo, la convalecencia,^{1,2,7,11} Iaso era la enfermera y, Egle, era oculista.^{9,20,21}

Otra versión dice que Apolo era el médico de los dioses del Olimpo, de quienes recibía el nombre de *Alexikakos* (el que aleja la enfermedad), con sus flechas podía enviar o evitar las epidemias y sus conocimientos médicos se los enseñó a Quirón y éste, a su vez, a Asclepio.^{3,11}

Al margen de la mitología, Homero cuenta en la Iliada que Esculapio sí existió y que vivió en Tesalia, en el siglo XII aC; que fue un guerrero que participó en la guerra de Troya, junto con sus hijos Podaleiro (Akeso) y Macaón,⁴ también médicos, patronos éstos de los internistas y de los cirujanos, respectivamente^{2,7,10,11} y que fue un médico notable de gran respeto y fama que había nacido en Trikka el cual, luego de su muerte, fue immortalizado en la leyenda mitológica y venerado en Atenas, Corinto, Epidauro, Cnidios, Cos y Pérgamo (la ciudad natal de Galeno), en templos llamados Asklepiones o Asclepiela o Asclepeios (más de 400 en el siglo IV aC; algunos de ellos siguieron funcionando hasta el siglo VI dC); los primeros se construyeron en los bosques de las cimas, por considerarse lugares más sanos, con belleza natural y con aguas puras y a veces termales;^{2,11,12,14,15} la distribución de los pacientes dentro de los templos era de la siguiente manera: una escalinata llevaba a los enfermos a una primera terraza, en la cual había pozos en donde se llevaban a cabo abluciones rituales y en seguida se les ponía una bata blanca, otra escalinata conducía a la terraza central, en la que se ofrecían sacrificios y ofrendas al dios (de acuerdo con la



Templo de Esculapio (Cos)

posición económica del doliente, podía ser fruta, pasteles o un gallo) y en donde también estaba el *tesauro* (tesoro del templo), una tercera escalinata conducía a la terraza más alta (*abaton*), en donde se llevaba a cabo el sueño terapéutico (“incubación”),^{11,12} para esto, los siervos del templo (*therapeutes*), acostaban al paciente en las camas (*cline*, de donde procede el término «clínico») que se encontraban en el *enkoimeterion* (el lugar destinado para las *incubaciones*), apagaban la luz y pedían silencio;¹⁶ formaban también parte del tratamiento, la fe, los baños, el ejercicio (gimnasio), la dieta y la recreación (teatro, sala de conciertos, hipódromo).^{13,17}

Los enfermos sanados salían del templo a contarle al mundo su experiencia milagrosa y ofrecían exvotos que consistían en reproducciones de los órganos tratados y estelas (*lamatas*) que datan del siglo IV aC, en las que se describen las curaciones;^{11,12} seis de éstas, fueron descritas por Pausanias en el siglo II dC y dan constancia de los tratamientos llevados a cabo por el dios en el templo (en total, relatan 70 casos clínicos: 11 de ceguera, 2 de sordera, 1 de afonía, 9 de parálisis, 1 de insomnio con cefalea, 4 de esterilidad femenina, etc.);¹² dicen, por ejemplo:

“Andrómaca de Epiro, con el fin de tener numerosa descendencia, durmió en la sala de curación y tuvo un sueño. Soñó que un bello chico la destapaba y el dios la tocaba con la mano. Después tuvo un hijo de Arybbas.”¹⁸

Renombradas familias de médicos remontaban hasta el dios sus árboles genealógicos y se daban el nombre de Asclepiades (Hipócrates de Cos, pertenecía a una de ellas). A Esculapio se le representa de pie (o sentado en un trono), como un hombre robusto (atlético), de edad madura (o incluso anciano, para algunos)⁵, de mirada serena, con abundante barba y cabellera rizadas, recogida ésta última con una diadema y vistiendo un manto que dejaba al descubierto el brazo derecho y el busto; sus atributos son la copa con la bebida salutífera, el báculo de viajero con la serpiente enroscada (la «vara mágica») y un perro, como recuerdo del que llevaba el pastor que lo encontró cuando lo abandonó su padre.^{1,2,6,8,11,13,19,22}

La adopción de la vara de Esculapio como símbolo médico

En 1899 los médicos de la armada belga la pusieron en sus uniformes; el 31 de agosto de 1902 fue adoptada oficialmente por el Cuerpo Médico de los EUA, en sustitución de la “Cruz de San Juan”;² actualmente, se usa como em-

blema médico en Gran Bretaña, Alemania, México, Perú, Bélgica, Filipinas y Cuba (Ministerio de Salud Pública); la OMS la usa desde su fundación en 1947.^{5,6}

El caduceo de Hermes

La palabra *caduceo* se deriva del griego *kadux*, que significa heraldo o embajador. En su origen, el caduceo constaba de una rama de olivo y dos hebras de lana, las que sucesivamente fueron sustituidas por dos cintas blancas y luego por dos serpientes enlazadas, que en la parte superior se miran de frente una a otra. La rama de olivo también ha sufrido modificaciones, cambiando a una vara con dos alas extendidas.⁴

De acuerdo con la mitología griega, Mercurio (de *merx-mercure*, mercancía) era hijo de Zeus (Júpiter) y de Maya, fue autor de varios robos célebres:⁶ el carcaj de Eros, la espada de Ares, el tridente de Artemisa, el ceñidor de Afrodita, el cetro de Zeus, etc.; escondido en una gruta al ser denunciado por Bato, después del robo del ganado del rey Admeto, fabricó una lira de siete cuerdas de intestinos de dos bueyes que se había comido más el caparazón de una tortuga, como caja de resonancia y, al ser escuchado por Apolo, la música le agradó tanto que lo convirtió en embajador de los dioses, saldando el disgusto por el robo;⁷ el caduceo de oro provenía de que cuando Mercurio encontró en el Monte Citerón a dos serpientes que se peleaban, arrojó en medio de ellas su varilla para separarlas y vio cómo, sin hacerse daño, se enroscaron y se entrelazaron alrededor de la vara, de tal manera que la parte más elevada de los cuerpos, formaba un arco,⁸ siendo por esto una vara de poder y de paz (“mágica”).^{2,4,6,8,14,20}



Caduceo de Hermes

Las serpientes entrelazadas copulando también pueden observarse en las alegorías simbólicas mesopotámicas de las serpientes de Ningishzida o en el Vaso de libaciones de Gudea (3000 aC).^{2,23} Las alas provendrían del *pileus* (o pétaso, o casco) con alas anchas que portaba Hermes para protegerse de la lluvia o de las sandalias con alas que usaba para volar¹ o del hecho de que los médicos, al disolverse el Colegio de Pitágoras, en Samos, no escogieron residencia fija y se trasladaban de un país a otro representando la máxima médica *curare tuto, cito, et jacunde* (curar todo, pronto y, placentemente).⁶

El caduceo de Mercurio se empezó a usar como emblema de la medicina cuando Sir William Butts (1486-1545), médico de Enrique VIII de Inglaterra (1491-1547), lo puso en su escudo nobiliario; en 1538, el editor alemán Froeben, lo utilizó en la portada de la edición griega de la obra de Hipócrates, impresa en Basilea y traducida por Janus Cornarius; en el mismo año, el caduceo también figuró en la portada del diccionario y enciclopedia hipocrática de Anuce Foes, en la ciudad de Metz; tres siglos después, la casa editorial de libros médicos J.S.M. Churchill, lo usó como distintivo.^{2,6} En 1818, el Cuerpo de Sanidad Militar de los EUA⁹ adoptó como emblema oficial, el Caduceo de Hermes;³ en 1856, al Servicio del Hospital de Marina de los EUA, también le pareció apropiado usar como símbolo el caduceo.^{2,6,10} Desde entonces, la confusión entre la vara de Esculapio y el Caduceo de Hermes, como símbolo de la medicina, no sólo se ha mantenido, sino que se ha extendido a otros organismos oficiales¹⁰ de diferentes naciones (Nicaragua, Ecuador, algunos estados de Brasil, el Colegio Dominicano de Cirujanos)^{3,6} y se repite constantemente en nuestra vida cotidiana; lo encontramos en el anuncio de las librerías especializadas en el área médica, en las empresas encargadas de la distribución y venta de instrumental médico, en los recetarios, en las tarjetas de presentación, en el logotipo de clínicas, consultorios, hospitales y facultades de medicina,¹¹ en algunas revistas médicas, en las ambulancias y en las figuras que traen los programas de computadora, de tal forma que el emblema de la medicina se publica mal en los periódicos y en la televisión ya que ambos medios tienen como herramienta los programas de cómputo.^{1,6} Además, si se recurre a los diccionarios generales y, hasta a los diccionarios médicos, como fuentes supuestamente fiables de conocimientos, se puede encontrar que no lo son en todos los casos; entre los que dicen que el cadu-



Sir William Butts (1486-1545)

ceo de Mercurio es el símbolo de la medicina, se pueden contar: el Pequeño Larousse ilustrado, en su edición de 1993¹², el Diccionario Enciclopédico Grijalbo, edición de 1986,¹ el Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Editores Mexicanos Unidos;²⁴ el Diccionario Enciclopédico Lexipedia²⁵ y, hasta el prestigioso Diccionario de uso del Español, de María Moliner,²⁶ en el colmo de los casos, también éste hecho se encuentra en algunos diccionarios médicos: en el de Estanislao Lluesma Uranga,^{19,27} en el Diccionario Enciclopédico de Ciencias de la Salud²⁸ y, aún, en los prestigiosos University²⁹ y en el Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas;³⁰ afortunadamente, sí hay otras obras generales que mencionan al caduceo como el símbolo del comercio.^{14,31-37} Así como también el diccionario «oficial» del idioma castellano³⁸ y otros diccionarios médicos.³⁹⁻⁴²

Otros símbolos relacionados con la medicina

La confusión de tomar el caduceo de Hermes en lugar del báculo de Esculapio por el símbolo de la medicina,

ha llegado hasta nuestros días: En la 20ª edición del conocido texto de Medicina de Cecil, apareció en el frente y en el lomo del libro, una figura simbolizando los aspectos universales de la medicina,⁷ con una imagen que se puede apreciar en la iconografía y cuya explicación decía: «...is an abstraction which symbolizes the universal aspects of medicine. The circle represents the world. The stylized triangle in the upper area is the classic image of positive and negative forces—the Law of Life. The vertical line with the upper right staff suggests the staff of Esculapius and Hermes, and the horizontal bar connects all three symbols into the total summation of medicine as Art and Science».¹⁵ El logotipo inicial que utilizó la primera editorial médica mexicana, fundada en 1930, por Francisco Méndez Oteo (1909-1998), consistía en un escudo¹⁶ de donde sobresalía una serpiente con la cabeza dentro de la copa de la bebida sanadora, como se puede apreciar, por ejemplo, en el lomo de la Terapéutica Clínica, de Mario Rebolledo Lara;¹⁷ después, el emblema fue cambiado por el escudo acompañado de una Vara de Esculapio, en donde la serpiente es devorada por un águila, haciendo alusión al símbolo de la nación azteca; actualmente, persiste la imagen de la Vara de Esculapio y el águila, sólo que, en lugar del escudo, aparece la leyenda “Méndez Editores”¹⁸ (ver iconografía).⁴³



Dios sumerio Ningizzida (con 2 grifones)
(grifón: figura legendaria con cuerpo de león y cabeza de águila)



Facultad de Medicina, UNAM



Méndez Oteo. Editor



Facultad de Medicina, UAQ



Méndez Editores

CONCLUSIONES

La Vara de Esculapio y el Caduceo de Hermes representan a dos profesiones, la medicina y el comercio que, en la práctica ética, no se deben mezclar,²¹ así como tampoco, por ignorancia, debe hacerse con sus símbolos.

REFERENCIAS

1. Méndez SE. El verdadero emblema de la medicina y su significado. *Rev Méd Hosp Gen* 1996;59(3):104-108.
2. Blanco DF, Ramírez VH. El caduceo como emblema de la medicina: un error de casi cinco siglos. *Medicina Universitaria* 2004;6(23):147-151.
3. Navarro F. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. Madrid: McGraw-Hill, 2005;p:146.
4. Lugo OE. El símbolo de la medicina, en: *Para ser Médico. Vocación, orígenes y tradiciones de la medicina*. México: Trillas, 1998;p:71-74.



Medicina universal (Cecil)

5. González-Rivera A, Chico-Aldama P, Domínguez-Viveros W, Iracheta-Gerez ML, y col. Epidemiología de las mordeduras por serpiente. Su simbolismo. *Acta Pediatr Méx* 2009;30(3):182-191.
6. Gutiérrez VL, Mellado PA, Saavedra M de los A. Origen y evolución del símbolo de la medicina. *Educ Méd Super* 2004;18(2):
7. Anía LBJ, Asenjo GM, Suárez AJL. Los verdaderos símbolos de la medicina: la serpiente y el bastón de Asclepio, pero no el caduceo. *Med Clín (Barc)* 2002;119(9):336-338.
8. Salas S. Símbolo de la medicina y cordón umbilical. Un punto de vista obstétrico. *Rev Fac Med UNAM* 2009;52(4):168-172.
9. *Encyclopaedia Britannica*, 2008
10. Schott H (dir.). Los enfermos piden ayuda al médico divino Asclepio. En: *Crónica de la Medicina*. México: Intersistemas, 2003;p:38.
11. Rillo AG. El origen griego del caduceo: Esculapio. *Colomb Méd* 2008;39(4):384-388.
12. Pérez TR. La teoría humoral de la enfermedad. Medicina primitiva griega, en: El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia. México: Fondo de Cultura Económica, 1988;l:95-103.
13. Casillas JM, Fornis C. Epidauró y el culto a Asclepio. *Revista de Arqueología* 1995;(173):28-39.
14. *Diccionario de la Mitología Mundial*. Madrid: Ediciones-Distribuciones, 1981;p:59-60, 78, 159-160.
15. Barquín CM. La enfermedad y la medicina griegas hasta antes de los filósofos naturales. El culto a Asklepios. En: *Historia de la Medicina. Su problemática actual*. México: Méndez Oteo, 1989;p:103-104.
16. Schott H (dir.). En el templo del dios, el sueño es la mejor terapia, en: *Crónica de la Medicina...*, op. cit., pág. 39
17. Schott H (dir.). Segundo auge del culto a Asclepio, en: *Crónica de la Medicina...*, op. cit., pág. 52.
18. Schott H (dir.). Curaciones milagrosas en Epidauró, en: *Crónica de la Medicina...*, op. cit., pág. 52.
19. Pérez TR. La medicina en Grecia (siglos IX a I aC). La medicina en la Grecia antigua, en: *De la magia primitiva a la medicina moderna*. México: Fondo de Cultura Económica, 1997;p:30-34.
20. Castillo R. El Caduceo. *Gac Méd Caracas* 1998;106(3):391-393.
21. Semeniuk GB. La última persona sana. La vara de Esculapio y el caduceo de Mercurio. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68(3):258-260.
22. Lurker M. El águila y la serpiente como polos del ser. En: *El mensaje de los símbolos. Mitos, culturas y religiones*. Barcelona: Herder, 1992;p:193-205.
23. Vidaurre ACV, Vázquez VM. Representación del médico y la práctica médica en el arte (Primera de dos partes). *Med Int Méx* 2010;26(2):167-170.
24. *Diccionario Enciclopédico Ilustrado*. México: Editores Mexicanos Unidos, 1989;p:145.
25. *Lexipedia. Diccionario Enciclopédico*. Enciclopaedia Britannica, 1994-1995;p:321.
26. Moliner M. *Diccionario de uso del español*. Madrid: Gredos, 1998;p:451.
27. Lluesma UE. *Diccionario de Medicina*. Buenos Aires: Schapire, 1968;p:57.
28. Weller BF. *Diccionario Enciclopédico de Ciencias de la Salud*. México: McGraw-Hill, 1997;p:117.
29. *Diccionario de medicina inglés-español University*. México: Interamericana, 1966;p:166.
30. *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. Barcelona: Masson, 1992;p:188.
31. *Diccionario Enciclopédico Nuevo Espasa Ilustrado*. Madrid: Espasa Calpe, 2003;p:288.
32. *Nuevo Diccionario Enciclopédico González Porto*. México: Valle de México, 1982;294.
33. *Diccionario Enciclopédico Quillet*. Buenos Aires: Quillet, 1966;p:343.
34. *Diccionario Léxico Hispano. Enciclopedia Ilustrada en lengua española*. México: Jackson, 1983;p:258.
35. *La Enciclopedia*. Barcelona: Salvat Editores, 2004;p:3,2311.
36. *Gran Enciclopedia Espasa*. Bogotá: Espasa Calpe, 2005;p:1959.
37. *Diccionario Enciclopédico Baber*. Barcelona: Baber, 1991;p:297.
38. *Real Academia Española. Diccionario de la lengua española*. Madrid, 2001.
39. *Diccionario Mosby. Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud*. Madrid: Harcourt, 2000;p:181.
40. *Stedman's Medical Dictionary*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995;p:258,1661.
41. *Dorland. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina*. Madrid: Elsevier, 2005;p:273.
42. Thomas CL. *Taber's. Diccionario Médico Enciclopédico*. México: El Manual Moderno, 1997;p:173.
43. Méndez CF. Semblanza de Francisco Méndez Oteo y, *Crónica de las Editoriales Méndez Oteo, Méndez Cervantes y Méndez Editores*. En: *Francisco Méndez Oteo y nuestros autores en la Medicina Mexicana del Siglo XX*. México: Méndez Editores, 2001;p:65-66, 81-82.

Oftalmopatía tiroidea: reporte de caso y revisión de la literatura

René Bourlon Cuéllar, María Micaela Martínez Balbuena, Tania Teresa Mora Arias,* Rafael Vera Urquiza, Salvador Pimentel Hernández

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente femenina de 44 años de edad que comenzó con: astenia, adinamia, somnolencia, irritabilidad, discreto aumento de peso no cuantificado, edema en la cara y los pies. Enseguida, ptosis palpebral, ojo rojo y diplopía en el ojo izquierdo, acompañado de fotofobia. La resonancia magnética reportó discreto aumento del grosor de los músculos oculares. Las pruebas de estimulación neuromuscular de los músculos orbitarios no registraron alteraciones. Sin embargo, debido a la elevación de los anticuerpos antitiroideos se le realizó la tiroidectomía total. La paciente permanece en tratamiento sustitutivo hormonal. La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad con un proceso inflamatorio crónico de etiología autoinmunitaria con coexistencia de proteínas similares a la tiroidea después de una infección viral, capaces de desencadenar la activación de antígenos tiroideos contra células T helper específicas y secreción de anticuerpos antitiroideos.

Palabras clave: oftalmopatía tiroidea, tiroiditis de Hashimoto, inflamación crónica.

ABSTRACT

We report the case of a female patient 44 years of age that began with: fatigue, weakness, drowsiness, irritability, mild increase undetermined weight, edema of the face and feet. Next, ptosis, diplopia red eye and left eye, accompanied by photophobia. Magnetic resonance reported slightly increased thickness of the eye muscles. Neuromuscular stimulation tests of the orbital muscles showed no abnormalities. However, due to elevated thyroid antibodies underwent total thyroidectomy. The patient remains in hormone replacement therapy. Hashimoto's thyroiditis is a disease with a chronic inflammatory process of autoimmune etiology, with co-existence of proteins similar to the thyroid after a viral infection can trigger the activation of thyroid antigens to specific helper T cells and secretion of anti-thyroid antibodies.

Keywords: thyroid ophthalmopathy, Hashimoto's thyroiditis, chronic swelling.

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmunitaria con proteínas similares a la tiroidea después de una infección viral, capaces de activar antígenos tiroideos contra células T *helper* específicas, que secretan anticuerpos antitiroideos.¹ Para su diagnóstico, además de niveles de anticuerpos, se requiere la presencia de células oxifílicas

mediante el estudio histopatológico. La asociación de oftalmopatía y tiroiditis es poco frecuente; sin embargo, existe evidencia de producción de reactividad cruzada de anticuerpos antitiroglobulina con ciertos componentes proteicos de los músculos orbitarios, que simulan una oftalmopatía miasténica.² Por eso es importante el diagnóstico integral de oftalmopatía tiroidea: reporte de caso y revisión de la literatura, además de la realización de estudios y pruebas especiales para descartar otras patologías primarias asociadas.³

* Medicina Interna Hospital Ángeles del Pedregal.

** Medicina Interna HGZ 2 IMSS, Aguascalientes.

Correspondencia: Dr. René Bourlon Cuéllar. Camino Santa Teresa número 1055, colonia Heroes de Padierna, Torre de especialidades quirúrgicas, consultorio 4. México 14000, DF. Correo electrónico: rene6@prodigy.net.mx

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

Este artículo debe citarse como: Bourlon-Cuéllar R, Martínez-Balbuena MM, Mora-Arias TT, Vera-Urquiza R, Pimentel-Hernández S. Oftalmopatía tiroidea: reporte de caso y revisión de la literatura. Med Int Mex 2010;26(6):616-618.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 44 años de edad, mexicana, casada, católica, sin antecedentes familiares de importancia. Con historia personal de resección de quiste pilonidal y apendicectomía a los 15 años de edad, LAPE por endometriosis a los 28 años de edad, HTA, implantes mamarios y lipectomía a los 36 años de edad. Cirugía de senos pa-

ranasales a los 42 años de edad. Depresión posparto en 2 gestas. Presentó datos de extrapiramidalismo secundario a la administración de metoclopramida a los 29 años de edad. AGO: Menarca 13 años, G3, P0, C3, A0.

Su padecimiento lo inició en enero del 2008 con astenia, adinamia, somnolencia, irritabilidad, discreto aumento de peso no cuantificado, edema de cara y pies. En mayo del mismo año presentó ptosis palpebral, ojo rojo y diplopía de ojo izquierdo, acompañadas de fotofobia. Persiste con somnolencia, por lo que se inicia protocolo de estudio encontrando hipotiroidismo en valores de laboratorio (01/06/08). Por persistencia de los datos oftalmológicos y problemas del III par craneal se realizan estudios neurológicos, entre ellos IRM, que reporta solo discreto aumento del grosor de los músculos oculares; pruebas de estimulación neuromuscular de los músculos orbitarios sin alteraciones. Se realizan pruebas inmunológicas en donde se obtienen niveles positivos de Ac antireceptor de TSH y antitiroglobulina.

Es vista por neurooftalmólogo en julio 08 y se integra síndrome miasteniforme, con pruebas de fatiga y mejora al frío, encontrando parálisis de los músculos oculares. Se inició tratamiento con piridostigmina a dosis bajas obteniendo mejoría (Figura 1).

Se da seguimiento por medicina interna, en el mes de agosto se encuentra con persistencia de elevación de anticuerpos antitiroideos, por lo que se decide intervención quirúrgica (tiroidectomía total) en noviembre del 2008, y por histopatología con tejido delimitado por bandas gruesas de tejido conectivo, con formación de folículos linfoides reactivos con centros germinales, rodeado de células oxifílicas (Figura 2), con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto y concluyendo oftalmoplejía tiroidea.

Actualmente se encuentra con tratamiento sustitutivo hormonal con mejoría del cuadro, requiere 200 µg de levotiroxina y sostén con piridostigmina; las dosis se ajustan de acuerdo con las manifestaciones clínicas. Toma 120 mg (6:30 am), 60 mg (10:00 am), 120 mg (14:30) y a las 18:30 de 60 a 120 mg según respuesta.

DISCUSIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad con un proceso inflamatorio crónico de etiología autoinmunitaria con presencia de proteínas similares a la tiroides después de una infección viral, las cuales son capaces de desen-



Figura 1. Pruebas oculares de fatiga y mejora al frío

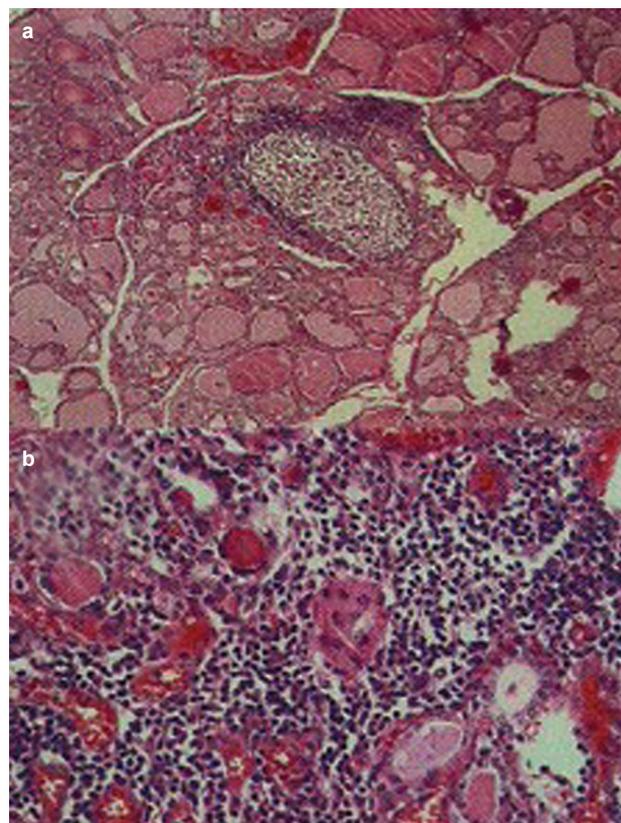


Figura 2. a) Folículos linfoides, b) células oxifílicas

cadena una activación de antígenos tiroideos contra células T *helper* específicas, secretando así anticuerpos antitiroideos. Estos normalmente se encuentran en 10% de la población general en Estados Unidos y aumenta

hasta 25% en mujeres después de los 60 años. Entre las manifestaciones clínicas el bocio es la más comúnmente encontrada y suele ser asimétrico, de consistencia elástica y con aumento del lóbulo piramidal.¹ Al comienzo de la enfermedad la reserva tiroidea suele estar intacta o mostrar un hipotiroidismo subclínico. Un alto nivel de anticuerpos antiperoxidasa predice la progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo franco. Esta entidad se puede asociar con la presencia de otras enfermedades de etiología autoinmune como la miastenia gravis, entre otras.³ En un estudio en población japonesa con miastenia gravis se observó relación con la tiroiditis de Hashimoto y con la enfermedad de Graves, con una edad media de 49 años en tiroiditis de Hashimoto y de 29 años en enfermedad de Graves. La incidencia de la asociación de miastenia gravis con estas patologías tiroideas fue de 4.2 y 7.7% respectivamente.³ Desde 1988 se describió la oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea y se sugería que ocurría principalmente en pacientes con enfermedad de Graves y bocio multinodular.² Ahora se sabe que esto no es exclusivo, ya que se han reportado casos de tiroiditis de Hashimoto con oftalmopatía con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Graves. Por ser de etiología autoinmune en la tiroiditis de Hashimoto con oftalmopatía se detecta la presencia de anticuerpos anticalsequestrina hasta en 10-15%, esto más frecuentemente en niños y adolescentes con bocio.⁶ En la patogénesis de la oftalmoplejía en tiroiditis de Hashimoto asociada a miastenia gravis, se postula que existe una reacción cruzada de anticuerpos anticolinesterasa contra los anticuerpos antitiroglobulina hasta en 85%.⁷ Esto condiciona las manifestaciones clínicas

oculares clásicas de miastenia gravis como parálisis del tercer par, diplopía y pruebas de agotamiento positivas.⁴

En 1988 se postuló por primera vez la oftalmopatía tiroidea, y ocasionalmente se presentaba en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Y se describen anticuerpos contra proteínas de membrana de musculatura ocular, y años después la expresión de receptores de TSH en el tejido retroorbitario, con autoanticuerpos.⁵

Por estudio de patología se observa infiltración linfocitaria difusa y algunas células epiteliales con alteraciones oxifílicas características en el citoplasma. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las neoplasias de tiroides y el tratamiento es quirúrgico si existen síntomas de compresión.¹

REFERENCIAS

1. Pearce Elizabeth, Farwell Alan. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-2655.
2. Arnold K, Tendon N. T cell responses to orbital antigens in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1994;96:329-334.
3. Kanazawa M, Shimohata T. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune disease. *Eur J Neurol* 2007;14:1403-1404.
4. Jobson Publishing. Thyroid Ophthalmopathy. *Review of Optometry*. April 15, 2009.
5. Kelly W, Joplin G. Intermittent ophthalmoplegia. *British Journal* 1978;1534-1535.
6. Mappouras D, Philippou G. Antibodies to acetylcholinesterase cross-reacting with thyrolobulin in myasthenia gravis and Graves disease. *Clinical Exp Immunol* 1995;100:336-343.
7. Tani J, Wall J. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy. *CMAJ* 2006;(175).

Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica

Gervith Reyes Soto,* Carlos Castillo Rangel,** Alfredo Cabrera Rayo***

RESUMEN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami fue descrita por Marchiafava y Bignami en dos pacientes italianos alcohólicos con crisis convulsivas, coma y muerte. Las características clínicas son variadas; sin embargo, las más frecuentes son demencia, alteración de la atención, dificultad para la marcha y síndrome de desconexión interhemisférica ocasionados por desmielinización del cuerpo caloso. Informamos las características clínicas, radiológicas, histopatológicas y de inmunohistoquímica en tejido obtenido mediante biopsia por estereotaxia y craneotomía, de dos hombres con historia de alcoholismo crónico. El diagnóstico diferencial de las lesiones del cuerpo caloso debe incluir enfermedad de Marchiafava-Bignami, encefalomiелitis diseminada aguda, linfoma, glioblastoma multiforme y lesiones infecciosas. Esta es la primera comunicación de pacientes mexicanos con diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami documentado clínica, radiológica e histopatológicamente.

Palabras clave: enfermedad de Marchiafava-Bignami, cuerpo caloso, desmielinización, alcoholismo.

ABSTRACT

The Marchiafava-Bignami disease was described by Marchiafava and Bignami in two alcoholics Italian patients, they presented seizures, coma and death. The clinical characteristics are varied, but the most common are dementia, impaired attention, difficulty in gait and interhemispheric disconnection, this syndrome are caused by demyelination of the corpus callosum. We reported the clinical, radiologic and histologic features using tissue obtained by stereotaxy biopsy and craniotomy. Two patients were described with history of chronic alcoholism. The differential diagnosis of the lesions in the corpus callosum must include EMB, acute disseminated encephalomyelitis, lymphoma, multiform glioblastoma and infectious lesions. These are the firsts mexican cases reports with EMB, documented by clinical radiological and histopathologically.

Keywords: Marchiafava-Bignami disease, callosum corpus, demyelination, demyelination, alcoholism.

La enfermedad de Marchiafava-Bignami asociada a ingesta de etanol fue descrita por Marchiafava y Bignami en un informe de tres pacientes italianos

alcohólicos con crisis convulsivas, coma y muerte, en cuyo estudio anatómico *post mortem* demostraron desmielinización focal predominantemente en rodilla del cuerpo caloso.¹ Aunque previamente se pensó exclusiva de la población italiana, se han descrito casos en todo el mundo asociados con ingesta crónica de bebidas alcohólicas y con mucho menor frecuencia en pacientes no alcohólicos.^{2,3} No existe informe previo alguno de enfermedad de Marchiafava-Bignami en pacientes mexicanos.

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es un padecimiento poco común de curso agudo, subagudo o crónico;^{4,5} el diagnóstico se establece actualmente mediante correlación clínico-radiológica: 1) la mayoría de los pacientes son hombres adultos con historia de alcoholismo, demencia progresiva, crisis convulsivas mixtas y síndrome de desconexión interhemisférica; 2) la imagen de resonancia magnética de cráneo muestra lesiones bien delimitadas y simétricas del cuerpo caloso, que son hiperintensas en

* Neurocirujano. Servicio de Neurocirugía. Hospital Juárez de México. SSA.

** Neurocirujano. Servicio de Neurocirugía. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

*** Internista-intensivista, jefe de urgencias adultos. Hospital regional 1º de Octubre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. Gervith Reyes Soto. Servicio de Neurocirugía. Hospital Juárez de México. Avenida Instituto Politécnico Nacional 5160, colonia Magdalena de Las Salinas, México, DF. Correo electrónico: gervith_rs@hotmail.com
Recibido: 10 abril, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Reyes-Soto G, Castillo-Rangel C, Cabrera-Ray A. Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica. Med Int Mex 2010;26(6):619-624.

www.nietoeditores.com.mx

fase T2 *weighted image* (WI).⁶ No es una práctica común la toma de biopsia del cuerpo calloso en pacientes con cuadro clínico e imagen de resonancia magnética sugestivas de enfermedad de Marchiafava-Bignami; ésta se realiza excepcionalmente para excluir otras patologías como encefalomielitis diseminada aguda, linfoma, glioblastoma multiforme u otras lesiones inflamatorias.⁷⁻⁹

CASO CLÍNICO 1

Hombre de 69 años originario de Puebla con consumo crónico de alcohol desde los 18 años. Historia de 2 meses de evolución con confusión, desorientación, demencia progresiva y crisis convulsivas tónico-clónicas. A su ingreso presentó hipotensión leve, taquipnea, desorientación y estupor. La resonancia magnética de cráneo mostró una lesión hiperintensa en fase T1 WI, bien delimitada y simétrica en la rodilla del cuerpo calloso (Figura 1). Se realizó craneotomía frontal con toma de biopsia de dicha zona. En el examen microscópico se demostraron zonas ocupadas por denso infiltrado de macrófagos (MF) con citoplasma de aspecto espumoso y proliferación vascular que, mediante la tinción de mielina (Luxol Fast Blue – LFB-), correspondían en áreas desmielinizadas de bordes abruptos desprovistas de oligodendroglicitos (Figura 2); el citoplasma de los MF contenía material intracitoplasmático PAS+ y LFB+. No se identificó lesión a los axones mediante la tinción de Bielschowsky. Las reacciones de inmunohistoquímica (IHQ) realizadas mediante técnica de inmunoperoxidasa (IP), mostraron disposición perivascular de linfocitos B CD20+ en zonas adyacentes a la lesión desmielinizada, ésta última con importante infiltra-

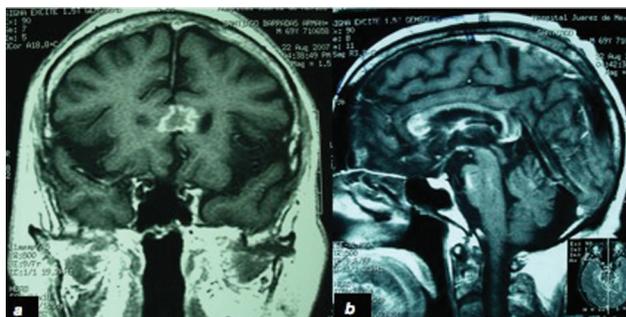


Figura 1. Paciente 1; a) RM coronal + gadolinio: T1WI donde se observa atrofia cortical y lesión en la rodilla del cuerpo calloso de 1 cm con hipointensidad central e hiperintensidad irregular periférica. b) RM sagital + gadolinio: T1WI se observa hiperintensidad en rodilla del cuerpo calloso y puente.

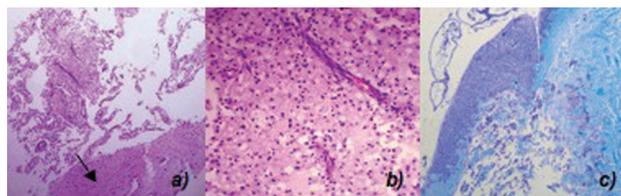


Figura 2. Paciente 1; Fotomicrografía de tejido obtenido por craneotomía frontal. a) Fibras del cuerpo calloso (flecha) adyacentes a zona con denso infiltrado de macrófagos y proliferación vascular (H&E; 50x). b) Los macrófagos de la lesión tienen citoplasma de aspecto espumoso (H&E; 200x). c) Zonas de desmielinización (LFB, 200x)

do de MF CD68+ y linfocitos T CD3+. La proteína glial fibrilar ácida (PGFA) desmostró proliferación astrocítica leve en los bordes de las zonas desmielinizadas y casi total ausencia de astrocitos en los sitios infiltrados por MF (Figura 3).

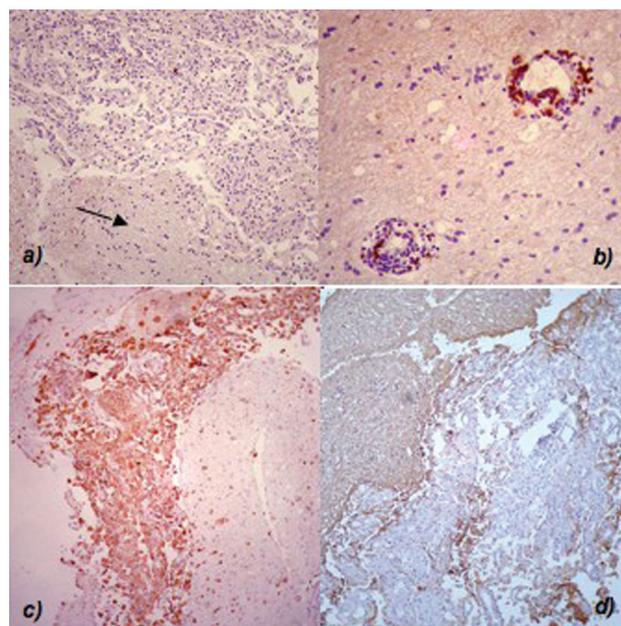


Figura 3: a) Fotomicrografía panorámica de sustancia blanca (flecha) limítrofe con la lesión (esquina superior derecha) que muestra muy escasos linfocitos B (IP, CD20; 100x). b) El infiltrado perivascular de linfocitos B es más acentuado en las zonas adyacentes a la lesión (IP CD20; 200x). c) Zona de infiltración por macrófagos CD 68+. A la derecha se observan fibras del cuerpo calloso (IP, 100x). d) cuerpo calloso (esquina superior izquierda) que muestra positividad acentuada para PGFA; la reacción es negativa en sitios de infiltrado por macrófagos (centro) (IP, 100x).

CASO CLÍNICO 2

Hombre de 53 años originario de Sonora, con antecedentes de ser bebedor de cerveza cada fin de semana (15 cervezas en promedio); fumador de tabaco (3 cajetillas diariamente durante 40 años). Hipertensión arterial sistémica de reciente diagnóstico. Inició 3 meses previos a su ingreso con pérdida de la fuerza de ambas extremidades inferiores. “*Mini-mental-test*” de 22 puntos, discalculia, apraxia ideomotor, disimetría, monoparesia en miembro inferior izquierdo, propiocepción alterada en hemicuerpo izquierdo, hipoestesia en dermatomo T12 y L1, con pérdida de control de esfínteres. Las IRM de cráneo mostraron, en fase T1WI, zonas de hipointensidad simétrica en la rodilla del cuerpo caloso; en fase T2 WI una lesión focal hiperintensa en misma localización; FLAIR con hiperintensidad focal que se extendía hacia el cuerno anterior frontal (Figura 4). Se realizó biopsia guiada por estereotaxia con tomas en abanico (marco estereotáctico ZD Leibinger-Fisher software STP versión 3.0). Los ha-

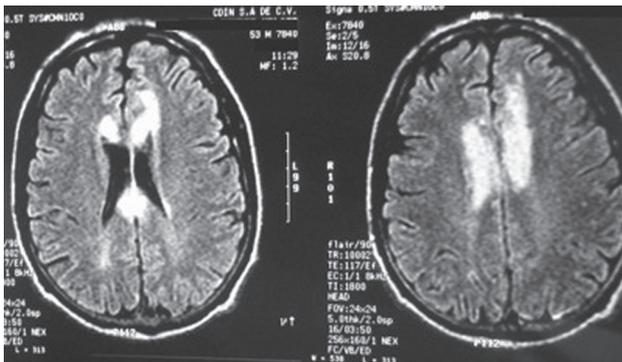


Figura 4. Paciente 2. RM FLAIR axial: se observa hiperintensidad en cuerno frontal bilateral y cuerpo caloso.

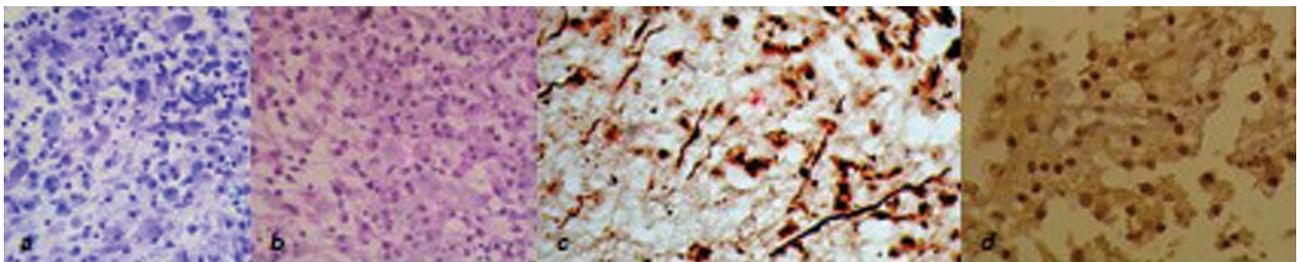


Figura 5. a) MF espumosos con productos de degradación de la mielina intracitoplasmáticos. (200X LFB), b) positivos para la tinción de PAS (200X). c) Axones preservados aunque separados entre sí por infiltrado inflamatorio, edema y restos celulares (200X, Bielschowsky). d) Linfocitos T en centro de la lesión (200X, IP, CD3).

llazgos histopatológicos fueron zonas de desmielinización con ausencia de oligodendrocitos, infiltrado denso de MF CD68+, los cuales mostraban detritus intracitoplasmáticos PAS+ y LFB+ (Figura 5), algunos linfocitos T CD3+, proliferación astrocítica moderada en la sustancia blanca adyacente y manguitos perivasculares de linfocitos B CD20+; con menor proporción linfocitos T CD3+. Los axones se mostraron sin alteraciones mediante la tinción de Bielschowsky (Figura 5).

La evolución de ambos pacientes fue favorable después de tratamiento médico mediante administración de metilprednisolona en esquemas similares a los utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, con mejoría en sus funciones mentales superiores (Mini mental test: 25 puntos); la fuerza muscular en el segundo caso mejoró hasta la normalidad después de 3 meses de tratamiento y suspensión de la ingesta de alcohol.

Ambos pacientes continúan con seguimiento clínico sin mostrar recurrencia.

DISCUSIÓN

Desde su descripción inicial la enfermedad de Marchiafava-Bignami se pensó exclusiva de población mediterránea con desnutrición y consumidora de vino tinto de baja calidad.^{9,10} Actualmente se conocen informes en otros sitios geográficos. Se han descrito así mismo algunos casos de enfermedad de Marchiafava-Bignami no asociada a la ingesta de bebidas alcohólicas.² Los pacientes aquí presentados fueron interrogados intencionadamente y se corroboró su origen y ascendencia mexicana, el antecedente de alcoholismo y las lesiones selectivas del cuerpo caloso demostrados con resonancia magnética nuclear son muy orientadores para enfermedad de Marchiafava-

Bignami. Las evidencias disponibles sugieren que ni las características étnicas ni el consumo crónico de etanol son factores etiológicos definitivos; se ha propuesto que alguna alteración metabólica o enzimática aún no definida podría predisponer a un subgrupo de alcohólicos al desarrollo de la enfermedad.^{11,4,12} Se ha propuesto una relación entre la enfermedad de Marchiafava-Bignami y la existencia de una deficiencia de vitamina B₁₂.¹³

La información obtenida mediante TC y especialmente, IRM, contribuirá indudablemente a identificar la lesión en tales pacientes. Las imágenes de RM muestran habitualmente una intensificación de la señal en T2 o zonas císticas con una disminución de la señal en T1 dentro del cuerpo caloso.¹⁴

Heinrich y col.⁶ definen dos subtipos clínico-radiológicos de la enfermedad con implicación pronóstica que se resume en el Cuadro 1. Los pacientes aquí presentados corresponden al subtipo B de la clasificación mencionada; el seguimiento clínico ha mostrado adecuada respuesta al tratamiento médico y a la disminución en el consumo de alcohol.

Se han utilizado también como herramienta diagnóstica el *Single-photon emission CT* (SPECT), donde se describe hipoperfusión frontal izquierda en ganglios basales y en lóbulos parietales de forma bilateral, sin embargo, no ha superado la utilidad de la resonancia magnética.^{15,16} Mediante estudios de tractografía oblicua, se ha observado disminución de la densidad de fibras en rodilla, cuerpo y rodete de cuerpo caloso, con terminación temprana en la sustancia blanca hemisférica, puente, pedúnculos cerebelosos, putámen y columna posterior de médula espinal, los fascículos que pueden ser afectados son: la comisura anterior, comisura posterior y fascículo córtico-espinal.^{17,18,19} Se han informado algunos casos de enfermedad de

Marchiafava-Bignami, donde la manifestación inicial fue hemorragia del cuerpo caloso, que se corroboró mediante tomografía de cráneo¹⁶, por lo que se ha propuesto este evento como factor etiológico.²⁰ En nuestros pacientes el estudio inicial fue IRM y no se evidenciaron lesiones hemorrágicas previas.

Desde su descripción, se conocen las características histopatológicas de la enfermedad de Marchiafava-Bignami con base únicamente en estudios anatómicos *post mortem* y no conocemos algún informe previo con confirmación histológica *pre mortem*. Dichas características en los dos pacientes presentados se resumen en el Cuadro 2.

En ambos casos podemos destacar la participación de linfocitos B CD 20+ que predominan en los espacios perivasculares, infiltrado de linfocitos T CD3+ y MF CD 68+ con abundantes restos intracitoplasmáticos de material PAS+ y LFB+ y zonas amplias de desmielinización abrupta (LFB-), preservación axonal, gliosis periférica y ausencia de oligodendrocitos. Las observaciones son muy similares en los 2 casos presentados e idénticas a las descritas en las placas de desmielinización subaguda de la esclerosis múltiple.¹⁵ La diferencia con la esclerosis múltiple se establece mediante criterios no histológicos debido a que estos son idénticos en ambas entidades: la afectación del cuerpo caloso en la esclerosis múltiple es excepcional y el antecedente de alcoholismo crónico es muy significativo para el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami así como la mejoría clínica de los pacientes al suspender el consumo de alcohol. La preservación de los axones es un dato definitivo para justificar la presencia de una lesión desmielinizante, lo cual no ocurre en los infartos del cuerpo caloso, en donde los axones se destruyen por la lesión isquémica, además de presentar la mayoría de las

Cuadro 1. Clasificación clínico-radiológica pronóstica de enfermedad de Marchiafava-Bignami^{6,12}

Clasificación de Heinrich ^{6,12}	Características clínico-radiológicas.
Tipo A	Inicio agudo caracterizado por estupor, coma y alteración piramidal. RM son lesiones hiperintensas en fase T2WI, que afecta todo el cuerpo caloso, además en la TAC se observan lesiones bien definidas hipodensas. Pronóstico desfavorable, discapacidad y muerte.
Tipo B	Menor alteración del estado de conciencia, caracterizado por deterioro sub-agudo o crónico del estado cognitivo, disartria, alteración de la marcha y síndrome de desconexión interhemisférica. IRM son lesiones focales hiperintensas en fase T2 WI en la rodilla del cuerpo caloso, sin embargo puede ser afectado en su totalidad. Son características de buen pronóstico.

Cuadro 2. Observaciones histopatológicas en pacientes con enfermedad de Marchiafava-Bignami

<i>Histopatología</i>	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>
Zona desmielinización abrupta (LFB negativo)	+++	+++
Preservación axonal	Presente	Presente.
Hemosiderófagos.	-	-
Infiltrado de MF (CD68)	++	+++
Infiltrado linfocitos B (CD20)	Perilesional +++. Centro de lesión-.	Perilesional ++. Centro de lesión-.
Infiltrado de linfocitos T (CD3)	Perilesional +. Centro de la lesión +.	Perilesional +. Centro de la lesión ++.
Gliosis periférica	+	+++
Oligodendrocitos	-	-

+: *Leve*, ++: *moderado*, +++: *acentuado*, -: *ausente*.

veces numerosos hemosiderófagos como signo histológico de hemorragia antigua, dato que no corroboramos en nuestros casos, aunque se han informado casos de enfermedad de Marchiafava-Bignami con infiltrado periférico de hemosiderófagos.²⁰ La histopatología de la enfermedad de Marchiafava-Bignami es similar a la mielínolisis pontina, lo cual pudiera explicar algunos de sus mecanismos fisiopatológicos, sin embargo es raro encontrar las dos lesiones en el mismo paciente.²¹ Los mecanismos fisiopatológicos no están claramente establecidos.²² La participación de linfocitos B y T comentada en la literatura se puede evidenciar claramente en los dos casos presentados, en las zonas de desmielinización y en el tejido adyacente. Los linfocitos T participan como reguladores de respuesta inmune siendo las células presentadoras de antígenos las que inician la respuesta inflamatoria.²³ Se ha comentado la función de los astrocitos como reguladores de HLA B7 que pudieran participar en la desmielinización del sistema nervioso central, en modelos experimentales similares a la esclerosis múltiple.^{24,25}

Nuestros hallazgos muestran la pérdida selectiva de oligodendrocitos y astrocitos en zonas de desmielinización. En ninguno de los dos casos presentados realizamos IHQ para proteína básica de mielina, característica que sería muy importante definir en la enfermedad de Marchiafava-Bignami.

Hasta el momento no existe ningún consenso en el tratamiento de la enfermedad de Marchiafava-Bignami; sin embargo, se han utilizado esquemas similares a la esclerosis múltiple como esteroides y mianserina. Nuestros casos mostraron una respuesta favorable a los esteroides, lo cual demuestra que comparten fisiopatologías similares.^{21,26,27,28}

Las formas de lesión que mayor índice de supervivencia presentan son aquellas en donde únicamente existe desmielinización focal,^{29,30} como se presentaron en ambos casos.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es una enfermedad poco frecuente, asociada con la ingesta crónica de alcohol y no restringida a la población mediterránea. Sus manifestaciones clínicas se deben a lesiones desmielinizantes del cuerpo caloso, con pérdida de oligodendrocitos, infiltrado de MF y linfocitos T y en cuya periferia hay proliferación astrogliar y manguitos perivasculares de linfocitos B. La confirmación histológica de la enfermedad mediante toma de biopsia permite descartar enfermedades neoplásicas de mal pronóstico como linfoma y GBM. Conocer la historia clínica y la topografía de las lesiones es indispensable para diferenciarla de la esclerosis múltiple ya que ambas tienen características histológicas idénticas.

REFERENCIAS

1. Marchiafava E, Bignami A. Sopra un alterazione del corpo caloso osservata in soggetti alcoolisti. Riv Patol Nerv 1903; 8:544-547.
2. Kosaka K, Aoki M, Kawasaki N, Adachi Y, Konuma I, Iizuka R. A non-alcoholic japanese patient with Wernicke's encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease. Clin Neuropathol 1984; 3:231-6.
3. Leong AS. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic indian male. Pathology. 1979; 11:241-9.
4. Canaple S, Rosa A, Mizon JP Marchiafava-Bignami disease. Interhemispheric disconnection, favourable outcome, neurological aspect. Rev Neurol 1992; 148:638-640.

5. Kohler CG, Ances BM, Coleman AR, Ragland JD, Lazarev M, Gur RC Marchiafava-Bignami disease: literature review and case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13:67-76.
6. Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol* 2004; 251:1050-9.
7. Friese SA, Bitzer M, Freudenstein D. Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI. *Neuroradiology* 2000; 42:795-802.
8. Kuhlmann T, Schröter A, Dechent P. Diagnosis of multifocal B cell lymphoma with preceding demyelinating CNS lesions by single-voxel proton MR spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:259-262.
9. Navarro JF, Noriega S. Enfermedad de Marchiafava-Bignami. *Rev-Neurol.* 1999; 28:519-23.
10. Kosaka K, Aoki M, Kawasaki N. A non-alcoholic Japanese patient with Wernicke's encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease. *Clin Neuropathol* 1984; 3:1-236.
11. Leong ASY. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic Indian male. *Pathology* 1979; 11:241-249.
12. Marjama J, Yoshino MT, Reese Ch. MarchiafavaBignami disease: premortem diagnosis of an acute case utilizing magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging* 1994;4:1069.
13. Heepe P, Nemeth L, Brune F, et al. MarchiafavaBignami disease: a correlative computed tomography and morphological study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;237:749.
14. Kawamura M, Shiota J, Yagishita T, Hirayama K. Marchiafava-Bignami disease: computed tomographic scan and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1985;18:1034.
15. Yahya C, Meryem Kaya , Semra S. Marchiafava-Bignami disease: cranial MRI and SPECT findings. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104:339-341.
16. Chang KH, Cha SH, Han MH. Marchiafava-Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. *Neuroradiology* 1992;34:480-482.
17. Haris I, Sair, Feroze B, Mohamed, Sunil Patel. Diffusion Tensor Imaging and Fiber-Tracking in Marchiafava-Bignami Disease. *Journal of Neuroimaging* 2006; 16:281-285.
18. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, Hirayama K. Callosal bleeding in a case of MarchiafavaBignami disease. *J Neurol Sci* 1996;136:869-872.
19. Ruiz-Martinez J, Martinez Perez-Balsa A, Ruibal M, et al. Marchiafava- Bignami disease with widespread extracallosal lesions and favourable course. *Neuroradiology* 1999; 41:40-43.
20. Shiota J, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of MarchiafavaBignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996; 136:903-905.
21. Kuhlmann T, Lassmann H, Brück W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2008; 115:275-287.
22. Mix E, Olsson T, Correale J, Baig S, Kostulas V, Olsson O, Link H: B cells expressing CD5 are increased in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1990; 79:21-27.
23. Kevin C. O'connor. The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Possible Roles of T and B Lymphocytes in Immunopathogenesis. *J Clin Immunol* 2001; 21:81-93.
24. Correale J, Mix E, Olsson T, Kostulas V, Fredrikson S, Hojberg B, Link H: CD51 B cells and CD4-82 T cells in neuroimmunological diseases. *J Neuroimmunol* 1991; 32:123-132.
25. Antonio Iglesias, Jan Bauer. T-and b-cell responses to myelin Oligodendrocyte glycoprotein in Experimental autoimmune Encephalomyelitis and Multiple sclerosis. *Glia* 2001; 36:220-234.
26. Annegrit Gerlach, Eckard Oehm, Jens Wattochow. Use of high-dose cortisone in a patient with Marchiafava- Bignami disease. *J Neurol* 2003;250:758-760.
27. Jun Fukumoto, Takeo Suzuki. Marchiafava-Bignami disease treated by mianserin hydrochloride in short-term evaluated by neuropsychological analysis. *Psychogeriatrics* 2007;7:25-32.
28. Falangola MF, De Queiroz A. Necrose primaria do corpo caloso (Doença de Marchiafava-Bignami). *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:507-12.
29. Delangre T, Hannequin D, Clavier E, Denis P, Mihout B, Samson M. Maladie de Marchiafava-Bignami d'évolution favorable. *Rev Neurol* 1986;142:933-936.
30. Martínez Fernández R, Manzano L, Cabrera F, Arranz A. Enfermedad de Marchiafava-Bignami de evolución clínica favorable. *Rev Clin Esp* 1992; 190:431-443.

Lepra en Veracruz. Presentación de dos casos clínicos

Miguel Bada del Moral,* Roberto Arenas Guzmán,** Leticia Vergara Takahashi,*** María Elisa Vega Memije,****
Sonia Toussaint Caire,¹ María del Pilar Bada Pérez,² Peter Grube Pagola,³ Alejandro Cruz Gómez³

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa que se manifiesta esencialmente en la piel. Se presentan dos casos en el estado de Veracruz, ambos manifestaron eritema nudoso. La histopatología detectó en uno de los casos dermatitis nodular granulomatosa con histiocitos vacuolados y el otro caso mostró infiltrado inflamatorio perivascular y aneal. En ambos casos la baciloscopia resultó positiva lo que confirmó el diagnóstico.

Palabras clave: lepra lepromatosa, *Mycobacterium leprae*.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious and contagious disease that affects essentially the skin. We report two cases in the state of Veracruz both present erythema nudoso. Histopathology detected in one case a granulomatous nodular dermatitis with vacuolated histiocytes and in other one a dense inflammatory infiltrate to perianexially and perivascular tissue; whereas bacilloscopy was positive confirming the diagnosis in both cases.

Key words: lepromatous leprosy, *Mycobacterium leprae*.

* Departamento de Dermatología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Región Veracruz, Ver.

** Jefe de la Sección de Micología, Departamento de Dermatología, Hospital General Manuel Gea González, SS México, D.F.

*** Servicio de Dermatología del IMSS, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades número 14, Veracruz, Ver.

**** Departamento de Dermatología, Hospital General Manuel Gea González, SS México, D.F.

¹ Departamento de Análisis Clínicos del CEES Universidad Veracruzana, Región Veracruz, Ver.

² Consultorio Privado de Anatomía Patológica. Veracruz, Ver.

³ Laboratorio de Análisis clínicos del IMSS, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades número 14, Veracruz, Ver.

Correspondencia: Dr. Miguel Bada del Moral. Avenida Jiménez 1575, Veracruz, Ver.

Correo electrónico: badadelmoral@yahoo.com.mx

Recibido: 30 de abril, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Bada del Moral M, Arenas-Guzmán R, Vergara-Takahashi L, Vega-Memije ME, Toussaint-Caire S, Bada-Pérez MP, Grube-Pagola P, Cruz-Gómez A. Lepra en Veracruz. Presentación de dos casos clínicos. Med Int Mex 2010;26(6):625-628.

www.nietoeditores.com.mx

La lepra es una enfermedad milenaria, su origen se remonta a las primeras civilizaciones como la India, donde ya se citaba en los libros de los Vedas y 300 años aC en el Susrutha Samhita con el nombre de Kustha y en China 500 años aC era conocida con el nombre de La Feng.¹ Es una enfermedad infectocontagiosa crónica, poco transmisible, que se manifiesta esencialmente en la piel y en los nervios periféricos, aunque puede ser sistémica. Constituye un problema de salud pública prioritario; es la principal causa de neuropatía.² Esencialmente es una enfermedad de los nervios periféricos, pero también afecta la piel y otros órganos (mucosas, ojos, testículos, tracto respiratorio alto, músculos y huesos). El descubrimiento del bacilo causante de la lepra, *Mycobacterium leprae*, lo realizó Henrik Armauer Hansen en 1873; siendo la primera identificación de una bacteria como agente causal de una enfermedad en el hombre. Las principales zonas endémicas del planeta son: el sur y sureste de Asia, África Central Tropical, Mesoamérica y la parte septentrional de Suramérica, donde según la OPS, para estas dos últimas

zonas, las tasas notificadas oscilan entre 0.1-14.0 x 10,000 habitantes.³

En nuestro país su prevalencia ha disminuido 95% en los últimos 16 años al pasar de 16,694 casos en 1990 a 820 en 2005. El número de casos de lepra en México permaneció casi estable entre 1960 y 1990. Actualmente el estado de Veracruz no es considerado entidad con una alta endemia de lepra; sin embargo, debido a su proximidad con estados que si lo son, se mantienen zonas bien delimitadas que presentan casos. Actualmente existen 3 casos en tratamiento y 15 casos en vigilancia postratamiento. La escasez de casos, condiciona su dificultad para ser diagnosticados y tratados con oportunidad. Es importante conocer la forma clínica en que se presentan, su clasificación y su vigilancia.⁴ El uso de monoterapia como tratamiento provocaba recaídas y resistencias medicamentosas cada vez más frecuentes, es por esto que se inició el uso de lo que hoy se conoce como tratamiento multimedicamentoso. A partir de 1980-81 la OMS recomienda oficialmente los primeros esquemas. En la actualidad 100% de los pacientes de todo el mundo reciben tratamiento multimedicamentoso.⁵

REPORTE DE LOS CASOS

Caso 1

Masculino de 54 años de edad, oficio constructor, nacido en Tamaulipas y radicado en Veracruz. Presenta dermatosis diseminada caracterizada por múltiples nódulos de diferente tamaño desde 3 x 3 hasta 8 x 8 mm, algunos de coloración de la piel y otros eritematosos en tronco y extremidades superiores e inferiores de 8 meses de evolución (Figuras 1 y 2). Se diagnóstica clínicamente como micobacteriosis, a descartar lepra lepromatosa. Se realizó biopsia para estudio histológico que demostró dermatitis nodular granulomatosa con histiocitos vacuolados. La tinción de los cortes con Ziehl Nielsen resultó intensamente positiva para bacilos alcohol ácido resistentes (Figura 3). El diagnóstico histopatológico fue lepra lepromatosa, circunstancia que correlacionaba con la impresión clínica. Se dio alta posterior a dos años de tratamiento con multiterapia.

Caso 2

Masculino de 59 años de edad, casado, oficio tablero, nacido y radicado en Boca del Río, Ver. Presenta dermatosis diseminada caracterizada por nódulos de 5-8mm



Figuras 1 y 2. Nódulos eritematosos, diseminados en tórax y espalda.

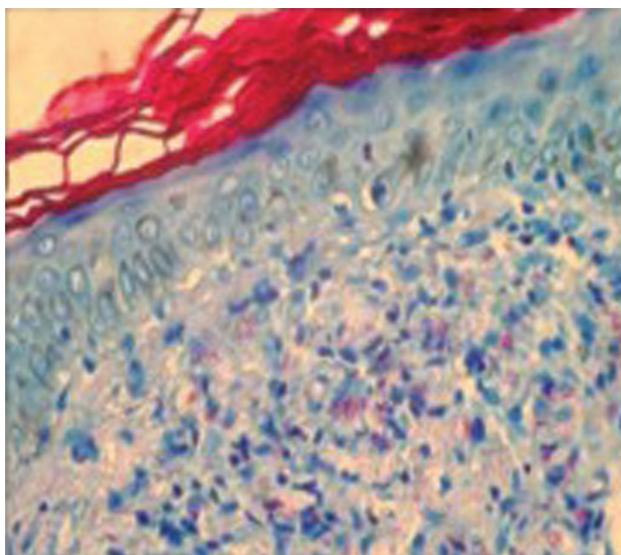


Figura 3. Tinción de Ziehl Nielsen intensamente positiva para bacilos ácido-alcohol resistente en la lesión nodular.

en cara, tronco, miembros torácicos y pélvicos de un año de evolución, con manchas residuales hipercrómicas, con eritema mínimo en ambas extremidades pélvicas. Se detectó alopecia en tercio distal de ambas cejas y madarosis bilateral. (Figuras 4 y 5) La investigación seriada de bacilos alcohol ácido resistentes en linfa y moco nasal fueron positivas (Figura 6). Se agregaban descamación plantar y onicodistrofia de dedos gordos de ambos pies. El paciente cursaba con reacción leprosa tipo II además de calosfríos, artralgias maleolares y epistaxis de repetición. La exploración física detectó alteraciones de sensibilidad y motoras en dedos de ambas manos e insuficiencia venosa en ambas piernas. Los estudios de laboratorio detectaron: hemoglobina



Figuras 4 y 5. Alopecia de cejas, madarosis y nódulos eritematosos en cara, brazos y antebrazos.

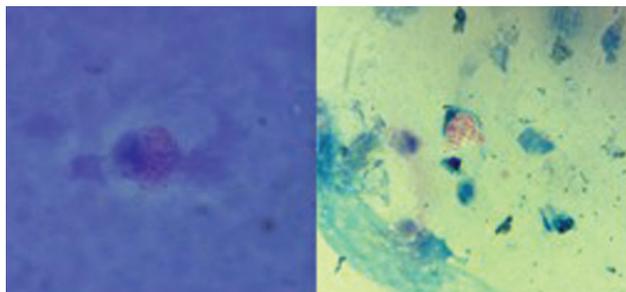


Figura 6. Tinciones de Ziehl Nielsse en linfa de pabellón auricular y en moco nasal.

11.60 g/dL, hematocrito de 35%, leucocitos 10,900, velocidad de sedimentación globular 50 38 mm/h, glucosa 110 mg/dL, aspartatoaminotransferasa 47 UI/L y fosfatasa alcalina 235 UI/L, proteína C reactiva 9.48 mg/dL, factor reumatoide negativo, VDRL positivo (1:4). Linfocitos T 1074 células por microlitro. Linfocitos T reguladores 159 células por microlitro. Cultivo de escamas de uñas en Sabouraud con *Trichophyton rubrum*. La biopsia de nódulo demostró en la dermis superficial infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial y en dermis profunda infiltrado de polimorfonucleares con macrófagos. No se observaron células gigantes ni microorganismos. La intradermorreacción con lepromina negativa a los 21 días. Con los datos anteriores se hace diagnóstico de lepra lepromatosa y se somete a tratamiento multimedicamentoso con desaparición de los nódulos al primer mes de tratamiento.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Hansen o lepra es causada por *Mycobacterium leprae*. Tiene diversas formas clínicas, las cuales se atribuyen a la respuesta inmune del individuo infectado.⁷ El diagnóstico de la lepra se hace fundamentalmente por medio del examen clínico apoyado por la investigación de la presencia de *M. leprae* en las baciloscopías teñidas con Ziehl Nielsse y practicadas tanto en el moco nasal como en la linfa del pabellón auricular, así como en el estudio histopatológico de las lesiones dermatológicas. En la lepra lepromatosa, la reactividad específica inmune celular está prácticamente ausente, por lo que los bacilos se multiplican en los macrófagos y en otras células resultando la enfermedad multibacilar (MB), se infiltra en los nervios periféricos y se extiende a casi toda la piel. Los dos casos presentados corresponden a lepra lepromatosa con lesiones eritematosas nodulares. En el caso 1 la investigación de *M. leprae* resultó positiva tanto en las baciloscopías de moco y linfa como en el estudio histopatológico. El caso 2 presentó reacción tipo II, la cual se observa exclusivamente en la lepra lepromatosa y excepcionalmente ha sido informada en BL.⁸ Ambos casos fueron negativos a la lepromina. En este mismo caso, la histopatología no detectó los bacilos y éstos fueron demostrados por el Ziehl Nielsse tanto de linfa como en moco nasal; en su evolución clínica manifestó “eritema nudoso que repite y sube más allá de la cintura, es reacción leprosa mientras no se demuestre lo contrario”.^{9,10} El tratamiento empleado en ambos casos es el distribuido gratuitamente por la OMS. El tratamiento para lepra multibacilar fue administrado de acuerdo con lo establecido por la Norma Oficial Mexicana para la prevención, control y eliminación de la lepra. En ambos casos se observó buena respuesta al tratamiento con desaparición de las lesiones dermatológicas y mejoría del estado general. En la actualidad en nuestro país existen 18 entidades con alta endemia y tasas superiores de 1 x 10,000; en las que se localiza 93% de todos los casos. En 14 estados se registra una endemia baja. Hasta el tercer trimestre del 2004 se tiene reportada una prevalencia de 803 casos de los cuales 743 están en tratamiento y el resto sin él. Actualmente se considera que la única medida efectiva para el control de la lepra es el tratamiento multibacilar aplicado a partir de los años 80. Este tratamiento consolidado por la OMS en 1982 es el avance más importante en el control de la lepra desde el uso de las sulfonas cuatro décadas atrás. Este

régimen terapéutico recomienda: rifampicina, dapsona y clofazimina durante 24 meses o hasta que desaparezcan las lesiones. Con los esquemas clásicos de la OMS, el número de recaídas es menor de 2%. En relación con el tratamiento multimedicamentoso las recaídas son poco frecuentes. Es probable que este efecto sea debido a la propiedad antiinflamatoria de la clofazimina, misma que provoca inhibición de crecimiento micobacteriano actuando como bactericida lento sobre *Mycobacterium leprae*. Los mecanismos de estos resultados son aún pobremente comprendidos. Las complicaciones de la lepra, entre las que se encuentran daño nervioso irreversible y discapacidad, afectan todos los aspectos de la vida del paciente. La prevención de estas complicaciones es un punto cardinal que debe incluirse en cualquiera de los planes a seguir en el tratamiento de la lepra.

CONCLUSIONES

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa producida por el *Mycobacterium leprae* y se trasmite de hombre a hombre a través de las secreciones nasales y se mantiene la hipótesis de que el contagio pudiera ser por contacto directo o a través de la piel o inclusive que la transmisión sea por el armadillo. Para la década de los 70 se ha probado la existencia del bacilos en el tracto digestivo de artrópodos y hasta el momento se sigue experimentando en la inoculación del bacilo en el cojinete plantar de ratones timentomizados y en el armadillo de 9 bandas.¹¹ En México los nuevos casos persisten, especialmente en forma aislada. Es verdad que el diagnóstico de la lepra muchas veces es difícil por el polimorfismo de la enfermedad, su clasificación complicada y lo complejo de la historia natural de la enfermedad, lo que ocasiona un diagnóstico y tratamiento tardios. Afortunadamente con el tratamiento multimedicamentoso normativo de la OMS los resultados han sido satisfactorios, disminuyendo las secuelas y rehabilitando

tempranamente a los pacientes. En el estado de Veracruz la lepra no es frecuente, no obstante en el municipio de Boca del Rio, Veracruz, se han detectado más de un caso en los últimos 15 años. La detección oportuna de casos es un quehacer importante de los departamentos de medicina preventiva de todas las instituciones del país. Se presentan dos casos de lepra lepromatosa, ambos con reacción leprosa de tipo eritema nodoso. Los dos se ha sujetado al tratamiento de dapsona, rifampicina y clofazimina a dosis convencionales. El caso 1 con antecedente de lepra familiar fue dado de alta a los 24 meses de tratamiento y el caso 2 sin antecedente heredofamiliares de lepra presenta buena respuesta a los escasos dos meses de tratamiento multimedicamentoso.

REFERENCIAS

1. Terencio de las Aguas, José. Consideraciones Histórico - Epidemiológicas de la Lepra en América. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(4):179-194.
2. Arenas R. Dermatología: Atlas, Diagnóstico y Tratamiento. 3ª ed. México: McGraw Hill Interamericana, 2005;p:336-351.
3. Rivero-Reyes, et al. La lepra, un problema de salud global. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2009;25(1).
4. Ferreira-Guerrero EE, Velásquez-Monroy O, Torres Reynoso N, Tapia Conyer R. Manual para la vigilancia epidemiológica de la lepra. Secretaría de Salud Vol.15. Agosto 1993.México.
5. Trautman JR. Treatment of Hansen's Disease. *Cutis* 1976;18(1):62- 65.
6. Terencio de las Aguas J. Historia de la Terapéutica de la Lepra. *Revista de Leprología* 2001;4(2):117-124.
7. Taylor JP, et al. A continuing focus of Hansen's disease in Texas. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999;60(3):449-452.
8. López-Antuñano F. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Pública Mex* 1998;40:1-10.
9. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 10ª ed. México: Méndez Editores, 2001;p:124-200.
10. Moran CJ, Ryder G, Turk JL, Waters MFR. Evidence for circulating Immune complexes in Lepromatous Leprosy. *Lancet* 1972;II(7777):572-573.
11. Shepard ChC. Immunology and Animal Experimentation in Leprosy. *Cutis* 1976;18(1):80-96.

Taponamiento cardiaco secundario a metástasis de adenocarcinoma gástrico en pericardio. Informe de un caso de autopsia

Alejandro Cisneros,* Janeth García,* Guillermo Castellanos,* Rocío Ramírez Aceves*

RESUMEN

Se reporta un caso de autopsia de una paciente de 57 años de edad, sin antecedentes de importancia, con manifestaciones clínicas y muerte asociada con taponamiento cardiaco. El padecimiento se interpretó clínicamente como de origen autoinmunitario porque la paciente no tuvo dolor articular, fiebre, derrame pericárdico o ANA. En individuos sanos puede haber elevación de títulos de ANA debido a neoplasias sólidas y procesos infecciosos. La paciente tuvo derrame pericárdico recidivante por carcinomatosis pericárdica que condicionó el deterioro súbito de la función hemodinámica y la muerte: una situación clínica excepcional. Los autores proponen el término CPC en lugar de "pericarditis carcinomatosa" en virtud de que define mejor la patogenia de las alteraciones observadas. La inflamación implícita en el término "pericarditis" es un epifenómeno resultado de la reacción inmunológica que despiertan en el hospedero los antígenos asociados con las células neoplásicas y no el proceso mórbido fundamental.

Palabras clave: tamponade, taponamiento cardiaco, metástasis, adenocarcinoma gástrico, pericardio.

ABSTRACT

We report an autopsy case of a 57-year-old, without previous medical history, clinical manifestations and death associated with cardiac tamponade. The condition was interpreted clinically as autoimmune origin because the patient had no joint pain, fever, pericardial effusion or ANA. In healthy individuals may have elevated ANA titles due to solid neoplasms and infectious processes. The patient had recurrent pericardial effusion pericardial carcinomatosis conditioned by the sudden deterioration of hemodynamic function and death: a unique clinical situation. The authors propose the term CPC instead of "pericarditis carcinomatous" under which sharpens the pathogenesis of these alterations. Inflammation implicit in the term "pericarditis" is an epiphenomenon of the immune response result aroused in the host antigens associated with neoplastic cells and not the fundamental disease process.

Keywords: tamponade, cardiac tamponade, metastasis, gastric adenocarcinoma, pericardium.

Las metástasis en el miocardio de neoplasias epiteliales malignas tienen una frecuencia de entre 4.2 y 30%; los carcinomas primarios de mama y pulmón son la causa más común.¹⁻³ Los tumores gastrointestinales y en especial el adenocarcinoma gástrico, metastatizan con poca frecuencia en esta localización.^{2,3}

El taponamiento cardiaco asociado a metástasis en epicardio/pericardio (MC) por anticuerpos G es una manifestación muy poco usual que se ha observado únicamente en enfermedad con curso clínico agresivo, y excepcionalmente se informa en la literatura.^{2,3}

Presentamos el caso de una paciente con manifestaciones clínicas y muerte asociada a TC, cuya etiología neoplásica fue establecida en el estudio *post mortem*.

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, DF.

Recibido: 9 de mayo, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Cisneros A, García J, Castellanos G, Ramírez Aceves R. Taponamiento cardiaco secundario a metástasis de adenocarcinoma gástrico en pericardio. Informe de un caso de autopsia. Med Int Mex 2010;26(6):629-633.

www.nietoeditores.com.mx

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años de edad sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento en mayo de 2007 con pérdida paulatina de peso y disnea de grandes esfuerzos sin otra sintomatología. Cuatro meses después había perdido ya 10 kg e inició con insomnio, disnea de medianos esfuerzos que evolucionó a disnea en reposo, ortopnea, dolor pre-

cordial, tos, fiebre intermitente de predominio vespertino, diaforesis e hiporexia. Fue hospitalizada en 3 ocasiones (fuera de nuestra institución) con diagnóstico de “derrame pericárdico”, sin especificarse su etiología. En cada uno de dichos internamientos se le practicó pericardiocentesis y drenaje de 500 mL, en promedio, de líquido hemático. El análisis citoquímico de la última muestra obtenida demostró que el material correspondía a trasudado, negativo a células neoplásicas; no se aislaron microorganismos en el cultivo. En enero de 2008 ingresó a nuestro hospital con exacerbación de la sintomatología descrita, además de artralgias en manos, edema de miembros inferiores, palpitaciones y ansiedad. Exploración física (EF): TA 110/70 mmHg, taquicardia (110x'), ruidos cardíacos con intensidad disminuida, 32 respiraciones por minuto, 36.5°C e ictericia generalizada. Laboratorios en Cuadro 1. Examen general de orina sin alteraciones. Anticuerpos anti-DNA (doble cadena) 2 (negativo menor de 19.9 UI/mL), anticuerpos antinucleares con patrón mitocondrial positivo 1:160 y moteado grueso 1:160. anticuerpos contra virus de hepatitis C, B y de inmunodeficiencia humana negativos. PPD negativo. Coombs directo positivo en gel (anticuerpos fríos, C3b) y anticuerpos despegados de eritrocitos positivos con especificidad autoanti Ii. En la radiografía simple del tórax se observó borramiento bilateral de ángulos costodiafragmáticos y cardiofrénicos compatible con derrame pleural de 30% en hemitórax derecho y 40% en hemitórax izquierdo, aumento de red venocapilar y cardiomegalia grado II. Mediante un ecocardiograma se identificó engrosamiento difuso del epipericardio de 9.8 mm y derrame pericárdico (Figura 1a); la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue 84%. Se realizó pericardiocentesis y se obtuvieron 50 mL de líquido hemorrágico de la cavidad pericárdica, que al examen microscópico mostró citólisis acentuada, escasas células mesoteliales y aislados linfocitos. No se realizó análisis citoquímico del material. Mediante centellografía con tecnecio ($^{99m}\text{TcO}_4$) se identificó hipercaptación generalizada y concentración irregular del radionúclido en la glándula tiroidea, con predominio en el lóbulo izquierdo. No se realizó la búsqueda de anticuerpos específicos para tiroiditis autoinmune (AI).

Se establecieron los diagnósticos de bocio tóxico difuso, coagulación intravascular diseminada (CID) crónica, sin sangrado; anemia hemolítica AI y derrame pericárdico de probable etiología AI. Se administró tiamazol vía oral 10 mg cada 12 h y metilprednisolona 1g cada 24 h sin

Cuadro 1.

Parámetro	Resultado	Referencia
Glucosa	118	<110mg/dL
Urea	48	45 mg/dL
Creatinina	0.5	0.40-1.2 mg/dL
Bilirrubinas totales	3.1	0-1.1 mg/dL
Bilirrubina indirecta	2.26	0-0.80mg/dL
Bilirrubina directa	0.84	0-0.30mg/dL
AST	31	2-38U/L
ALT	13	2-41U/L
GGT	20	7-49U/L
DHL	1010	240-480U/L
FA	240	40-130 U/L
Hb	8.2	13-18 g/dL
Hematocrito	26.3	42-53.6%
VSG	23	<10 mm
Leucocitos	14.5	5-10x10 ³ /μL
Neutrófilos	69%	50-70%
Plaquetas	110	150-450 x10 ³ /μL
C3	55	90-180 mg/dL
C4	11	10-40 mg/dL
Productos de degradación de fibrinógeno	128	200-400 mg/dL
TP	15.9	13 seg
Fibrina	>20	<5 mg/mL
Dímero D	3	<5 mg/mL
TSH	0.006	0.4-4.0 UI/mL
T4 libre	1.17	0.8-1.9 ng/dL
Antígeno carcinoembrionario	1.3	0-3 U/mL
CA15-3	7.0	<30 U/mL
CA125	82.41	<35 UmL

mejoría clínica. En su 4o. día de estancia intrahospitalaria presentó de forma súbita desorientación, somnolencia y dificultad respiratoria. A la EF se observó pálida, con petequias en tórax y abdomen, ingurgitación yugular, pulsos débiles, taquicardia (120x'), taquipnea (50x') e hipotensión arterial (80/50 mmHg), por lo que se realizó intubación orotraqueal. Los laboratorios mostraron Hb 5.9 g/dL, hematócrito 15%, leucocitos 34.8 x10³/μL (20% de bandas), plaquetas 52x10³/μL, SpO₂ 70% (arterial), glucosa 195 mg/dL, urea 130 mg/dL, bilirrubinas totales 11 mg/dL (indirecta 9 mg/dL), K 5.35 meq/L (3.5-5.0), DHL 1779 U/l y TP 20/13 s. Una hora después presentó sangrado de tubo digestivo alto (STDA) de aproximadamente 500 mL y paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación. Los diagnósticos finales fueron bocio tóxico difuso, anemia hemolítica autoinmune,

derrame pericárdico de probable etiología AI complicado por uremia, TC, CID y STDA. Se practicó autopsia toracoabdominal.

Hallazgos de autopsia

a) *Examen macroscópico:* mujer de 1.50 m de talla y 45 kg de peso. A la apertura del tórax se observó engrosamiento difuso del pericardio de 1 cm de espesor promedio, con adherencias al epicardio por tejido blanco amarillento membranoso friable y áreas mixoides que se extendían hacia el miocardio (Figura 1b). Los ganglios linfáticos intraparenquimatosos y parahiliares pulmonares formaban conglomerados firmes, blancos de 1.5 cm de diámetro. Ambos pulmones tenían engrosamiento de la pleura visceral y puntillado blanco difuso subpleural. La superficie de corte del parénquima pulmonar presentaba engrosamiento peribronquial blanquecino con aumento de la consistencia. En la curvatura mayor y menor del estómago se identificaron varios nódulos blancos de 1.5 cm de diámetro promedio, firmemente adheridos a la serosa. La totalidad de la pared gástrica mostraba aumento de su espesor (1.7 cm promedio) y tenía consistencia firme; la mucosa era café y granular con pliegues notablemente engrosados (Figuras 1c-1d). Se identificaron ganglios linfáticos color blanco con aumento de tamaño y consistencia en regiones supraclavicular, peripancreática (que ocluían parcialmente la vía biliar extrahepática), periaórtica, raíz de mesenterio e implantes blanquecinos en peritoneo visceral/parietal, ovarios y vértebras lumbares. La tiroides tuvo tamaño y peso normales con pequeños nódulos de aspecto coloide. El hígado mostró colestasis acentuada.

b) *Examen histológico.* Se demostró infiltración transmural de la pared del estómago, con extensión al epiplón mayor y menor por un anticuerpo difuso de Lauren tipo *linitis plástica* con células en “anillo de sello”, positivas para las tinciones de ácido periódico de Schiff y azul alciano a pH de 2.5 (Figura 2a-2b). El tejido membranoso fibromixoide que envolvía el miocardio, el puntillado subpleural y los anillos peribronquiales correspondieron a infiltración masiva del peri/epi/miocardio (Figura 2c), parénquima pulmonar, vasos linfáticos peribronquiales y subpleurales por células en anillo de sello. Ambos ovarios tenían infiltración linfática y parenquimatosa por anticuerpos. Los nódulos blancos descritos en vértebras, el resto de los órganos y superficies serosas correspondieron a metástasis óseas, en ganglios linfáticos e implantes de anticuerpo difuso.

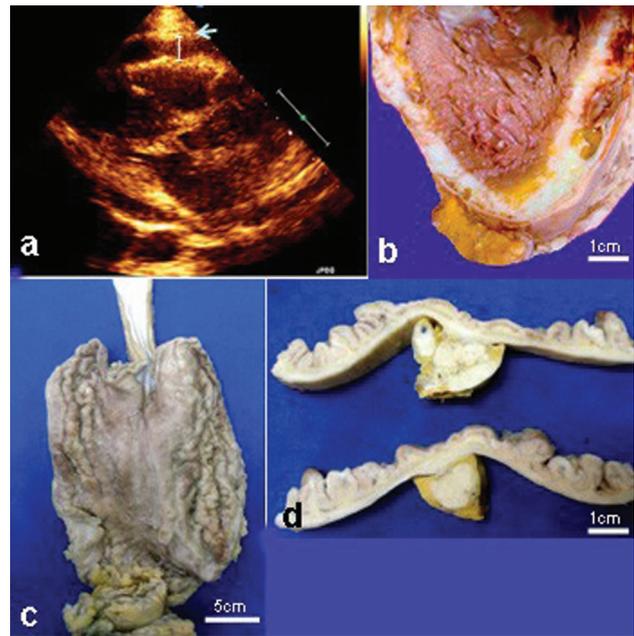


Figura 1. a) Ecocardiograma que muestra engrosamiento difuso del pericardio (flecha). b) El corazón presenta engrosamiento del pericardio secundario a infiltración por adenocarcinoma. c) y d) Estómago con adenocarcinoma difuso de tipo linitis plástica y metástasis en los ganglios perigástricos.

Las reacciones de inmunohistoquímica demostraron positividad para citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3) y antígeno carcinoembrionario en las células neoplásicas (Figuras 2d y 2e). En la tiroides se observó hiperplasia nodular que alternaba con zonas de atrofia folicular, sin evidencia de neoplasia.

DISCUSIÓN

El caso descrito correspondió a una mujer con derrame pericárdico recidivante por carcinomatosis pericárdica (CPC) que condicionó deterioro súbito de la función hemodinámica y muerte, una situación clínica muy poco frecuente. En la serie de 60 pacientes con neoplasias malignas y MC que informaron Adenle y Edwards¹² se identificó un solo caso (7%) de adenocarcinoma de estómago. Kobayashi y col.³ informan una frecuencia similar y señalan atinadamente que esta observación es excepcional en la práctica clínica pero no es infrecuente en casos de autopsia. La manifestación clínica peculiar en estos pacientes es la disnea de esfuerzos secundaria a derrame pericárdico y derrame pleural.¹² Esto generalmente resulta ser la indica-

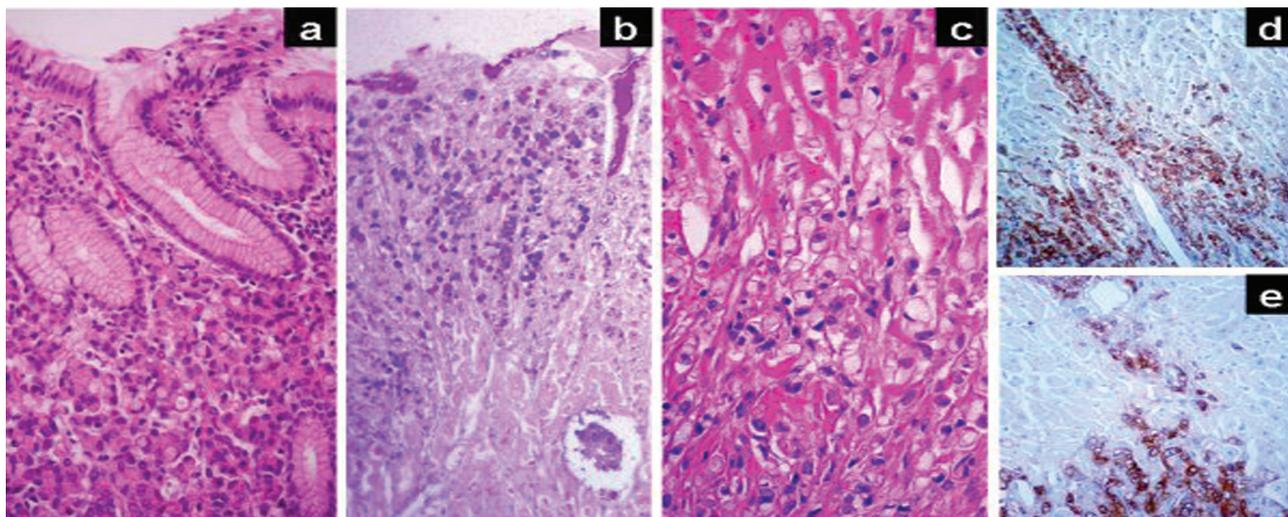


Figura 2. a) Infiltración difusa de la mucosa del estómago por adenocarcinoma difuso con células en anillo de sello. b) Mucosa de estómago con tinción de PAS-Azul Alciano positiva en las células neoplásicas en anillo de sello. c) Infiltración en el miocardio por células neoplásicas. d) y e) Positividad para citoqueratinas y antígeno carcinoembrionario respectivamente en las células en anillo de sello.

ción para una telerradiografía de tórax y ecocardiograma, que la mayoría de las veces demuestra un engrosamiento difuso del pericardio.¹⁻⁶ La pericardiocentesis con drenaje de líquido para análisis citológico define casi siempre el diagnóstico etiológico.^{11,13}

En nuestro caso destacan: a) la ausencia de manifestaciones gastrointestinales de un adenocarcinoma de estómago de variedad linitis plástica, b) ausencia de diagnóstico histológico de neoplasia maligna en repetidos análisis citológicos de líquido de pericardiocentesis, c) la presencia de un cuadro clínico y bioquímico que simuló una enfermedad AI y d) la causa de la muerte directamente relacionada con TC de etiología neoplásica sin diagnóstico *pre mortem*.

De acuerdo con el estudio mencionado¹² únicamente en 30% de los casos se estableció el diagnóstico antes de la muerte del paciente. Así mismo, en la serie de 127 casos con MC y derrame pericárdico de Wilkes y col., aproximadamente en 45% de ellos no se identificó inicialmente la etiología neoplásica, y hasta en el 74% no fue posible establecer la etiología.¹³ En nuestra paciente no se realizó el diagnóstico de MC debido a que el material drenado de la cavidad pericárdica mostraba citólisis, abundantes eritrocitos y escasas células que fueron interpretadas como de hiperplasia mesotelial reactiva. La revisión de las preparaciones citológicas de nuestro archivo confirmó la observación inicial de ausencia de células neoplásicas. Se ha informado que la sensibilidad de la citología y

la biopsia de pericardio en estos casos es de 90 y 56% respectivamente.^{7,13} Aunque generalmente las células neoplásicas suelen identificarse en los derrames serosos, éstas pueden confundirse con linfocitos o con células mesoteliales reactivas, puede haber poca cantidad de las mismas y/o estar oscurecidas por la hemorragia, dando resultados falsos negativos.^{1,11}

También en nuestra paciente se evaluaron algunos marcadores tumorales de los que únicamente el CA125 mostró elevación significativa. Esto seguramente debido a las metástasis de adenocarcinoma de estómago en ambos ovarios (tumor de Krukemberg bilateral), sin embargo, existen enfermedades no neoplásicas que pueden elevar el CA125.¹⁴ La ausencia de manifestaciones GI no favorecieron la identificación de la enfermedad, además de lo poco útiles que resultan otros marcadores tumorales para el diagnóstico de adenocarcinoma de estómago.¹⁵ La ictericia y elevación de las bilirrubinas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica se explican con el hallazgo *post mortem* de ganglios linfáticos con metástasis de adenocarcinoma de estómago que obstruían la vía biliar extrahepática. Así, el padecimiento fue clínicamente interpretado como de origen AI, pues la paciente presentó además dolor articular, fiebre, derrame pericárdico y ANA.

Es bien conocido que la elevación de títulos de ANA puede presentarse en individuos sanos, secundario a neoplasias sólidas y procesos infecciosos, entre otros.¹⁰ La taquicardia asociada a ansiedad y pérdida importante de

peso en nuestra paciente fueron confundidas con manifestaciones de BT, cuando en realidad se explican por la restricción progresiva de la función cardíaca. A pesar de que el perfil tiroideo de nuestra paciente mostró mínimas alteraciones, la hipercaptación tiroidea del radiomarcador demostrada mediante gammagrafía, la sospecha de enfermedad AI, la ausencia de diagnóstico histológico de neoplasia en el líquido de derrame pericárdico y de sintomatología GI, justificaron el tratamiento con tiamazol.

Existen muy escasos informes de CPC complicada con TC, los cuales se han observado como la primera manifestación de enfermedad de curso clínico muy agresivo, enfermedad terminal o urgencia oncológica, según la serie más extensa que conocemos publicada por Kobayashi y col.³ Los pacientes presentan compromiso hemodinámico súbito, con ruidos cardíacos de baja intensidad y trazo electrocardiográfico de bajo voltaje. En este caso el TC se presentó como un evento terminal que en nuestra opinión fue la causa directa de la muerte.

La CPC puede iniciarse por contigüidad con la neoplasia, por vía hematógena o linfática. Se acepta como mecanismo patogénico fundamental el bloqueo de los ganglios linfáticos del corazón y el PC con diseminación retrógrada a partir de ganglios mediastinales.^{2,3} Los casos publicados,^{5,6} al igual que este, muestran extensa permeación de vasos linfáticos miocárdicos, pleurales y pulmonares, lo que señala que la vía linfática es la principal para su diseminación. Las preparaciones citológicas del material obtenido por pericardiocentesis en la etapa intermedia de evolución de nuestra paciente con resultados de “trasudado, negativo para neoplasia” sugieren que la obstrucción linfática mediastinal por adenocarcinoma de estómago inicialmente condicionó la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica que terminó con la diseminación de la neoplasia a este sitio.

El pronóstico de individuos en estas condiciones es muy pobre aún establecido el diagnóstico.^{3,6-9} Se ha utilizado quimioterapia intrapericárdica con resultados variables, pero la sobrevida generalmente no es mayor de 10 meses.^{3,6,8} El tiempo total de evolución en la paciente que describimos fue de 9 meses, y 5 meses a partir de que se identificó el derrame pericárdico, prueba de un curso clínico agresivo.

Finalmente, proponemos el uso del término CPC en lugar de “pericarditis carcinomatosa” utilizado por algunos autores,³ pues define de manera más adecuada la patogenia

de las alteraciones observadas. La inflamación implícita en el término “pericarditis” es un epifenómeno resultado de la reacción inmunológica que despiertan en el hospedero antígenos asociados a las células neoplásicas y no el proceso mórbido fundamental.¹⁶

REFERENCIAS

- Escobar A, Beltrán R. Taponamiento cardiaco en pacientes con neoplasia primaria conocida. *Revista CES Medicina* 2002;16(1):3.
- Domínguez AB, Linares P, Vivas S, Castañón C, et al. Cardiac tamponade as the first manifestation of gastric cancer recurrence. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:577.
- Kobayashi M, Okabayashi T, Okamoto K, Namikawa T, Araki K. Clinicopathological study of cardiac tamponade due to pericardial metastasis originating from gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):6899-6904.
- Varvarigos N, Kamaradou H, Kourt A, Papavasiliou ED, et al. Cardiac Tamponade as the first manifestation of gastric cancer and remission after chemotherapy. *Digestive Diseases and Sciences* 2001;46(11):2333-2335.
- Sakai Y, Minouchi K, Ohta H, Annen Y, Sugimoto T. Cardiac tamponade originating from primary gastric signet ring cell carcinoma. *J Gastroenterol* 1999;34(2):250-252.
- Miyazaki N, Iyama K, Baba H. A patient with 43 synchronous early gastric carcinomas with a Krukenberg tumor and pericardial metastasis. *Gastric Cancer* 2007;10(2):135-139.
- Kusaba H, Fujihara M. Systemic chemotherapy of TS-1 and cisplatin for gastric signet-ring cell carcinoma presenting as cardiac tamponade. *Med Oncol* 2008;25(2):241-244.
- Kohnoe S, Maehara Y, Takahashi I, Saito A, et al. Intrapericardial mitomycin C for the management of malignant pericardial effusion secondary to gastric cancer: case report and review. *Chemotherapy* 1994;40(1):57-60.
- Funk L, Hartmann D. Symptomatic pericardial effusion as initial manifestation of gastric signet ring cell carcinoma. *Dutch Wes Med* 2003;128(16):870-873.
- Adams BB, Mutasim DF. The diagnostic value of anti-nuclear antibody testing. *Int J Dermatol* 2000;39:887-891.
- Gray W. *Diagnostic cytopathology*. 2th ed. London: Elsevier, 2003; p:103-244.
- Adenle AD, Edwards JE. Clinical and pathologic features of metastatic neoplasms of the pericardium. *Chest* 1982;81:166-169.
- Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L, Perez RR. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995;15(76):1377-1387.
- Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumors-associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989;4(1):1-12.
- Tochi A, Costa G, Lepre L. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19-9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:450-455.
- Taylor-Papadimitrou J, Finn OJ. Biology, biochemistry and immunology of carcinoma-associated mucins. *Immunol Today* 1997;108:105.

Título: Contra viento y marea (1962-1982)

Autor: Mario Vargas Llosa

Editorial: Seix Barral

País y edición: México 4ª reimpresión, 1992.

Ahora que recientemente le fue otorgado a Vargas Llosa el Premio Nobel de Literatura, muchos de sus admiradores sentimos una enorme satisfacción, como si por fin nuestro favorito fuera justamente premiado, las desilusiones de años anteriores quedaron atrás, tiene Mario Vargas Llosa muchos años por delante para gozar del premio y seguir escribiendo las maravillas a las que nos tiene acostumbrados. Varias ventajas tiene para nosotros el premio, su obra será aun más difundida, lo que lo acercará a muchos que no lo han gozado, y quizá se reimprima, *García Márquez, historia de un deicidio*, que muchos no hemos leído, que no se consigue, porque no se ha reeditado, aunque también puede ser que no se reimprima y los pocos ejemplares, viejos, que existen suban aún más de precio y sea aún más difícil acceder a ella. Gran parte de su obra está al acceso de cualquier lector, seguramente se realizarán ediciones de obras completas, que probablemente nos acerquen a alguna parte de su obra no tan difundida.

Creo que la obra de Vargas Llosa se puede dividir, tratando de hacer un símil con las secciones de esta revista, en obras originales, sus novelas; sus obras teatrales, y sus cuentos, todos extraordinarios, es delicioso platicar sobre si *La fiesta del chivo* es mejor que *La casa verde* o que *¿Quién mató a Palomino Molero?*, todas son extraordinarias. Los artículos de revisión: en los que hace un análisis de obras literarias como *Carta de batalla de Tirant lo blanc*, *La orgía perpetua*, *Flaubert y Madame Bovary*, o las obras que sobre Víctor Hugo u Onetti escribió, también está *La verdad de las mentiras*, en la que trata sobre muchas obras definitivas de la Literatura Universal, en esta parte de su obra no realiza crítica de las obras sino un

análisis, una descripción y casi elegía sobre ellas, no hay crítica. Los artículos de opinión son una parte fundamental de su obra, escritos en diversos medios y generalmente ampliamente difundidos, han sido reunidos en diferentes libros, *Contra viento y marea*, originalmente editado en 1983, es el primero, pero le han seguido otros, *El lenguaje de la pasión*, *Desafíos de la libertad*, el más reciente de ellos *Sables y utopías*, ha sido comentado en esta misma sección, en *Como pez en el agua*, el autor nos relata parte de su experiencia como candidato fallido a la Presidencia del Perú; esta parte de su obra resultó fundamental para obtener el Premio Nobel, según las declaraciones oficiales de la Academia Sueca en su mensaje inicial en el que se explicaba su premiación.

Retrospectivamente *Contra viento y marea*, resulta fundamental para entender la arista de analista político de Vargas Llosa, a través del libro se observan los cambios que le condujeron a las posiciones actuales de liberal a toda prueba, en los escritos más antiguos se manifiesta su posición cercana a la izquierda, pero luego aparecen sus cambios, que quedan perfectamente explicados y justificados a través de los escritos que van apareciendo en el libro. En otros de los escritos adivinamos la polémica que con otros autores tiene ante la aparición de *García Márquez historia de un deicidio*, y aun la divergencia con el otro Premio Nobel latinoamericano vivo, por eso leer esta obra resulta sumamente tentador.

El Premio Nobel resulta un pretexto perfecto para leer o releer a Vargas Llosa.

Manuel Ramiro H.

**A**

Aguilar Guerra José Luis 449
Alcocer Díaz Barreiro Luis 472
Aldrete Audiffred Sol del Mar 485
Aldrete Velasco Jorge 485
Alexanderson Rosas Elvira Graciela 583
Álvarez García Beatriz 95
Álvarez Lucas Carlos Humberto 337
Álvarez Martínez Edith Milena 337
Álvarez Vera José Luis 21
Ancona Vadillo Ana Elena 535
Araiza Andraca Raúl 410
Arceo García Marco Antonio 421
Arcos Acosta Leticia 397
Arellano Bernal Rosa Himelda 281
Arellano Montañó Sara 462
Arenas Roberto 281, 625
Arias Amaral Jaime 63
Arredondo Sandoval José de Jesús 597
Asencio Magdaleno Alejandro 183
Aspe Armella Pedro 189
Avendaño Reyes José Manuel 431
Azamar Jacome Amyra Ali 573

B

Bada del Moral Miguel 625
Bada Pérez María del Pilar 625
Barbachano Rodríguez Enrique 95
Bárceñas Ortiz Maricela 31
Basoni Ruíz Alberto Esteban 226
Belmontes Uribe Oscar 95
Bernal Estrada José Enrique 449
Bourlon Cuellar René 259, 397, 512, 590, 616
Bourlon de los Ríos Christianne 397
Bourlon de los Ríos María Teresa 397

C

Cabrera Rayo Alfredo 31, 175, 305, 619
Camacho José Luis 397
Camacho Trujillo Rebeca 437
Carmona García Rosalba 109
Carranza Madrigal Jaime 24, 307, 421, 449
Carrillo Córdova Alberto 243, 501,

Carrillo Córdova Jorge Raúl 243, 501
Carrillo Córdova Luis Daniel 243, 501
Carrillo Esper Raúl 48, 130, 243, 276, 501
Carrillo Ponce Claudia 273
Castellanos Guillermo 629
Castillo Amador Giovanni 31
Castillo Rangel Carlos 619
Castro Martínez María Guadalupe 449
Castro Mayra Sofía 516
Castro Sensores Carlos J 207
Chávez Landeros Lucio 226
Chávez Plascencia Elizabeth 11
Chima Galán María del Carmen 109
Cisneros Alejandro 629
Cisneros Bernal José Ernesto 406
Cobo Abreu Carlos 100
Contreras Hernández Iris 199
Coral Vázquez Ramón 350
Córdova Pluma Víctor Huggo 5, 324
Cruz Gómez Alejandro 625

D

Dávila Lara Guadalupe Yazmín 337
De Lago Acosta Alberto 437, 535
Del Río Prado Antonio Felipe 406
Díaz Aguilar Francisco 31
Díaz Greene Enrique 319
Domínguez Leal Luis Enrique 449

E

Elizalde Barrera Carlos Iván 552
Escobedo De la Peña Jorge 449
Espinosa Elizondo Rosa Martha 109
Espinoza López Dulce 273
Esquivel Molina Carlos Gerardo 95, 226

F

Fabián San Miguel Ma. Guadalupe 100
Fanghänel Guillermo 472
Fernández Aguilar Octavio 148
Fernández Reyes Mercedes 286
Flores Alcántar Guadalupe 17, 87, 561
Flores Gómez Lucía 449

Flores Hernández Sergio 17
 Flores Ydrack Erick 226
 Frenk Baron Paul 36

G

Galindo Olmeda Jesús Alfonso 95
 Galindo Sainz Jorge 116, 457
 García Cruz Edgar 552
 García Frade Ruíz Luis Fernando 383, 597
 García Janeth 629
 García Martínez Adolfo 524
 García Méndez Sergio 109
 García Mitre Perla 31
 García Ortiz Liliana 109
 García Rivas Doris Lilián 123
 García Romero María Teresa 281
 García Sancho F María Cecilia 100
 García Silvia 350
 García Ulloa Ana Cristina 148
 Garduño Espinosa Juan 199
 Garzón García Aurora 70
 Gómez Meléndez Gustavo Armando 462
 González Crussí Francisco 295
 González De la Parra Mario 437, 535
 González Fernández José Antonio 189
 González López Julia Aurora 406
 González Ortiz Luis Arturo 226
 González Patiño María Alejandra 313
 Graciano Gaytán Leticia 31
 Grube Pagola Peter 625
 Guerra Mariano Miguel 1710
 Guerrero Díaz Francisco Israel 406
 Gurrola Morales Teodoro 67
 Gutiérrez Canalez Pamela 31
 Gutiérrez Salinas José 109

H

Hanssen Carrión Fabiola 457
 Heredia Melgar Pablo 449
 Hernández Santos Juan Carlos 70
 Hernández Saúl 516
 Herrera Álvarez Wilfrido 219
 Higuera de la Tijera María de Fátima 583
 Huerta Montiel Luis Fernando 237
 Huerta Ramírez Saúl 87

I

Inzunza Camacho Daniel H 67
 Islas Mejía Edgar 175

J

Janeiro Sarabia Manuel Ramón 485
 Jaramillo Ramírez Hiram Javier 180, 431
 Jiménez Jiménez Enrique Agustín 449
 Jiménez Jiménez Martha Olivia 457
 Jiménez Saab Nayeli Gabriela 544

L

Laguna Hernández Guadalupe 31
 Lara Esquda Agustín 337
 Lara Perera Dora M 207
 Lezana Fernández Miguel Angel 337
 Liceaga Craviotto María Gabriela 449
 Lifshitz G Alberto 1, 81, 531
 López Ávila Alberto 5
 López Berenice 350
 López Correa Sonia María 307
 López Elizalde Ramiro 508
 López Hernández Manuel Antonio 219
 López Islas Inés 123
 López Nuche Mariana 397, 590
 López Robledo José Luis 226
 López Santiago Verónica 123
 Lozano Nuevo José Juan 17, 123, 552
 Luna Rodríguez César I 374

M

Manríquez Reyes Marisol 171
 Márquez Eduardo 36
 Márquez Martha Gabriela 516
 Martínez Balbuena Micaela 140, 313, 512, 616
 Martínez Campos César A 213
 Martínez Mendoza Jesús Alfonso 95
 Martínez Monter Julisa 324
 Medina García Eduardo 568
 Medina Gómez Oswaldo Sinué 449
 Melchor López Alberto 17
 Mendoza Hernández Carmen Francisca 462
 Meza Dávalos Erika G 350
 Mis Fernández Rogelio 213
 Monteón Batalla Ignacio 324

- Mora Arias Tania Teresa 140, 259, 616
Morales Villegas Enrique C 472
Moreira Vera Wisthon 512
Moreno Macías Lidia 213
Moreno Ulloa Javier 401
Mould Joaquín F 199
Muñoz Ibarra Adriana Ivett 24
Muñoz Sandoval Rocío 286, 492
Murillo Godínez Guillermo 65, 155, 250, 293, 346, 390, 498, 608
- N**
Navarro Fernando A 187
Nevarés Luis Alejandro 449
- O**
Ojeda López Carmen 319
Olvera Gracida Leonardo 449
Ortega Raquel 148
Ortiz Jiménez Enrique 67
Ortiz Solís Gabriela 337
Orzechowsky Rallo Aurora 410
- P**
Paniagua Pérez Angélica 561
Parada Tapia Miguel Gerardo 437, 535
Parra Rojas Juan Agustín 544
Partida Moreno Paulina 183
Pavía López Abel 472
Paz Barreiro José Andrés 449
Pelayo Nieto Marcela 508
Pérez Bustamante Gerardo 171
Pérez Padilla José Rogelio 11
Pérez Ríos Jesús 171
Pimentel Hernández Salvador 616
Pineda Cárdenas Felipe 213
Poletti David Eduardo 286, 492
Ponce de León Garduño Luis Alfredo 281
Ponce Ponce Alejandra 273
Prieto Miranda Emilio 508
Prieto Miranda Sergio Emilio 269
- R**
Ramírez Rodríguez José Angel 406
Ramiro H Manuel 75, 189, 197, 530, 533, 635
Ramos Barajas José Luis 449
Ramos Ponce María Guadalupe 63
Ramos Rodríguez Hugo J 183
Rangel Santana Sergio 31
Rebollo Gómez Héctor 186
Reinoso Reyes Joaquín 449
Rely Kely 199
Remes Troche José María 573
Reyes Jiménez Abraham Emilio 186
Reyes López Daniel 31
Reyes Soto Gervith 616
Rincón Villegas Jaime Aquiles 324
Rivera Badillo Martha Elena 109
Rivera Herrera Xóchitl 568
Rivera Salcedo Armando Daniel 544
Rodríguez Dennen Fernando Guillermo 148
Rodríguez Lomelí Moisés 180, 431
Rodríguez Weber Federico Leopoldo 140, 313, 319
Rojas Díaz Mario Antonio 524
Rubio Guerra Alberto Francisco 87, 568
Ruiz Betanzos Rosa 462
Ruiz Landaverde Anaid 449
Ruiz Torres Juan Carlos 449
Rull Rodrigo Juan A 281
Ruvalcaba Ortega Lorena 508
- S**
Saita Kamino Oscar 415
Salcido de Pablo Pamela 313, 319, 512
Sánchez Pedraza Valentín 462
Sánchez Reyes Leticia 472
Sánchez Reyes Pablo Adrián 140, 313
Sandoval Ramírez Jorge Luis 116
Santiago Roque Armando 31
Secín Diep Ricardo 5
Segovia Palomo Antonio 462
Servín Caamaño Alfredo Israel 583
Sibaja Nieto Laura 219
Silva Romo Rodolfo 237
Solano Ramírez Angélica 70
Solís Ortega Ana María 123
Solís Rodríguez Francisco 207
Sosa García Jesús Ojino 48, 130, 276
Suárez Otero Rodrigo 273
Suástegui Domínguez Sigrít 109

T

Tejada García Rafael Antón 116, 457
Than G María Teresa 237
Torres Narváez Pablo 31
Torres Viloría Alfredo 148
Toussaint Caire Sonia 625
Tovar Serrano Alejandro 11
Trejo Tejero Raúl 213
Treviño Mejía Alberto de Jesús 109

V

Valdes Dávila Mario Alberto 406
Valdez Díaz Rubén 226
Varela Gutiérrez José Arturo 70
Vargas Ayala Germán 568
Vargas Correa Jorge B 213
Vázquez Gutiérrez Pamela 512
Vázquez Vidaurre Manuel 167, 269

Vega Memije María Elisa 625
Veja López César A 410
Velázquez Alicia 337
Vélez Gómez Ezequiel 508
Vera Urquiza Rafael 397, 616
Vergara Takahashi Leticia 625
Vidales Rosales José Antonio 449
Vidaurre Arenas Carmen Vitaliana 167, 269
Vilchis Aguila Andrea 5
Villagómez Ortiz Asisclo de Jesús 350, 516

W

Wilkins Gamiz Amada 237
Wong Estrello Raúl 226

Z

Zavala Fernández Luis E 67

Normas para autores

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

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

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

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



Estimado Dr. Manuel Ramiro H.
Editor de la revista Medicina Interna de México
Presente:

En la revista Medicina Interna volumen 26, enero-febrero, 2010, en el artículo de Hernández Santos páginas 70-74, en la página 71, se comenta que se trató la hiperpotasemia con heparina de bajo peso molecular profiláctica; y la verdad es que no encuentro en la bibliografía el uso de heparina para su tratamiento.

Agradezco la orientación que le de a mi comentario. Queda de usted. SS.

Dr. Ignacio Villarreal
Medico Internista
Guadalajara, Jalisco
ignaciovillarreal@mac.com
Tel: 013331231758
Respuesta a la carta al editor
Doctor Manuel Ramiro,

En el artículo titulado: Vasculitis retiniana aguda y glomerulonefritis extracapilar pauci inmune como manifestaciones de inicio en el síndrome de Churg Strauss ANCA negativo. Presentación de un caso y revisión de literatura, correspondiente a las páginas 70 a 74 y precisamente en la página 71 se comentó que la hiperpotasemia se trató con heparina de bajo peso molecular, por lo que inmediatamente me di a la tarea de revisar el artículo, en Word, que le fue enviado a la revista encontrando que existió un error por parte de su comité al editar mi artículo. El texto original (enviado), se presento de la siguiente manera:

“.. Se ingresó al servicio de medicina interna para protocolo de estudio con el diagnostico de síndrome urémico, recibiendo manejo con medidas antihiperkalemia, heparina de bajo peso molecular profiláctico y doble esquema antihipertensivo con ARA II e IECA”.

Está por demás comentar que se trata de un error ya que la heparina no es tratamiento de hiperkalemia, siendo ésta utilizada como profilaxis por el estado protrombótico que tienen estos paciente por la pérdida de anti trombina III, entre otras en el contexto de un paciente con vasculitis sistémica.

Atentamente
Juan Carlos Hernández Santos
Nota del editor

Efectivamente, el original recibido mencionaba: *Se ingresó al servicio de medicina interna para iniciar su estudio con el diagnóstico de síndrome urémico, recibiendo manejo con medidas para la hiperkalemia, heparina de bajo peso molecular profiláctica y doble esquema antihipertensivo con ARA II e IECA.* Nuestro corrector de estilo escribió: *Se le trató la hiperpotasemia con heparina de bajo peso molecular profiláctica y doble esquema antihipertensivo.* ... Pareciera un mejor uso del idioma pero evidentemente modificó el sentido y cometió un error del que yo no me percaté. Pido una disculpa puntual a los autores y a los lectores y ofrezco cuidar más a nuestros correctores de estilo

Manuel Ramiro H.
Editor

A**Abordaje del paciente con diarrea crónica 583**

María de Fátima Higuera-de la Tijera, Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, Alfredo Israel Servín-Caamaño

Acidosis láctica por metformina 276

Raúl Carrillo Esper, Jesús Ojino Sosa García

Algo más que inflamación vascular 597

Luis Fernando García-Frade Ruíz, José de Jesús Arredondo Sandoval

Alteraciones ungueales como marcador de enfermedad sistémica 243

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

Aterosclerosis y lesión endotelial. ¿Proceso irreversible? 590

René Bourlon Cuellar, Mariana López Nuche

B**Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en Biología Molecular del padecimiento 350**

Silvia García, Berenice López, Erika G. Meza Dávalos, Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz, Ramón Coral Vázquez

C**Carta al editor sobre el artículo de síndromes pulmonares eosinofílicos 186**

Héctor Rebollo Gómez, Abraham Emilio Reyes Jiménez

Carta al editor sobre el pie diabético 293

Guillermo Murillo Godínez

Cartas al editor 634**Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de la influenza AH1N1 501**

Raúl Carrillo-Esper, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova

Consideraciones sobre algunos sistemas de Medicina. Homeopatía-antipatía-isopatía-nihilismo terapéutico-alopatía 155

Guillermo Murillo Godínez

Costo-efectividad de maraviroc más tratamiento de base optimizado en pacientes con VIH/SIDA 199

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

D**Dabbah H, Arroyo-Furphy S. Compiladoras. Recuentos Urbanos. Antología de Cuento Breve 75**

Manuel Ramiro H.

Delirium en el enfermo grave 130

Raúl Carrillo Esper, Jesús Ojino Sosa García

Detección de infección asintomática por citomegalovirus en donadores voluntarios de sangre 109

José Gutiérrez-Salinas, Rosalba Carmona-García, Lilia-na García-Ortiz, María del Carmen Chima-Galán, Sigrít Suástegui-Domínguez, Rosa Martha Espinosa-Elizondo, Alberto de Jesús Treviño-Mejía, Sergio García-Méndez, Martha Elena Rivera-Badillo

Día del Médico en México 63

Jaime Arias-Amaral, María Guadalupe Ramos-Ponce

Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes 36

Paul Frenk-Baron, Eduardo Márquez

Diabetes mellitus y asociación con cáncer de páncreas en el anciano: reporte de caso y revisión de la bibliografía 512

René Bourlon Cuellar, Micaela Martínez Balbuena, Wis-thon Moreira Vera, Pamela Salcido de Pablo, Pamela Vázquez Gutiérrez

Dolor torácico en una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES). Reporte de un caso y revisión de la bibliografía 67

Daniel H Inzunza-Camacho, Enrique Ortiz-Jiménez, Luis E Zavala-Fernández, Teodoro Gurrola-Morales

Dr. Rafael Juan de Meraulyock, el merolico original 498

Guillermo Murillo-Godínez

E**Eficacia del besilato de amlodipino en pacientes hipertensos, mexicanos, manejados en condiciones de vida real 535**

Ana Elena Ancona Vadillo, Alberto de Lago Acosta, Miguel Gerardo Parada Tapia, Mario González de la Parra

El papel del paciente en la atención de las enfermedades 1*Alberto Lifshitz G***El símbolo de la medicina: La Vara de Esculapio (Asclepio) o el Caduceo de Hermes (Mercurio) 608***Guillermo Murillo-Godínez***El síndrome metabólico y la depresión en el climaterio y la premenopausia 307***Sonia María López Correa, Jaime Carranza Madrigal***El tratamiento intensivo del síndrome metabólico reduce el nivel de riesgo cardiovascular 421***Noreen Rosendo Ballesteros, Marco Antonio Arceo García, Jaime Carranza Madrigal***En sepsis... No olvidar la miocardiopatía séptica 305***Alfredo Cabrera Rayo***Encuesta de opinión sobre donación de órganos 2009 313***Tania Teresa Mora Arias, Federico Leopoldo Rodríguez Weber, Pamela Alejandra Salcido de Pablo, María Alejandra González Patiño, María Micaela Martínez Balbuena, Pablo Adrián Sánchez Reyes***Encuesta Nacional del Tratamiento y Control Metabólico y de los Factores de Riesgo Cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos por especialistas en Medicina Interna 449***Jorge Escobedo de la Peña, Joaquín Reinoso Reyes, Lucía Flores Gómez, Leonardo Olvera Gracida, Pablo Heredia Melgar, Jaime Carranza Madrigal, José Luis Aguilar Guerra, Luz Odette Villegas Pichardo, José Antonio Vidales Rosales, Anaid Ruiz Landaverde, José Andrés Paz Barreiro, José Enrique Bernal Estrada, Juan Carlos Ruiz Torres, Luis Enrique Domínguez Leal, José Luis Ramos Barajas, José Manuel Mauro Valentín García, Enrique Agustín Jiménez Jiménez, Oswaldo Sinué Medina Gómez, Luis Alejandro Nevarés, María Gabriela Liceaga Craviotto, María Guadalupe Castro Martínez***Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas 281***María Teresa García Romero, Roberto Arenas, Rosa Hímelda Arellano Bernal, Juan A Rull Rodrigo***Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos. Hallazgos histopatológicos y correlación clínica radiológica 619***Gervith Reyes Soto, Carlos Castillo Rangel, Alfredo Cabrera Rayo***Enfermedad por arañazo de gato. A propósito de un caso en un hombre de 32 años 410***César A Vega López, Aurora Orzechowsky Rallo, Raúl Ariza Andraca, Luis Alfredo Ponce de León Garduño***Envejecimiento humano. Una visión transdisciplinaria 531***Alberto Lifshitz***Epidemiología y manejo del paciente crítico con infección por influenza A H1N1 en el Hospital Ángeles Pedregal 319***Enrique Díaz Greene, Federico Rodríguez Weber, Carmen Ojeda-López, Pamela Salcido de Pablo***Eritrocitosis sintomática en un adulto con persistencia del conducto arterioso y síndrome de Eisenmenger. Presentación de un caso 171***Marisol Manriquez Reyes, Jesús Pérez Ríos, Mariano Miguel Guerra, Gerardo Pérez Bustamante***¿Es la angioplastia el tratamiento de elección en la coartación de aorta? Presentación de un caso y revisión de la literatura 524***Mario Antonio Rojas Díaz, Adolfo García Martínez***Escala de Siriraj vs escala modificada en el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral 544***Armando Daniel Rivera Salcedo, Nayeli Gabriela Jiménez Saab, Juan Agustín Parra Rojas***Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México 437***Rebeca Camacho Trujillo, Alberto de Lago Acosta, Mario González de la Parra, Miguel Gerardo Parada Tapia***Ética médica y humanismo 81***Alberto Lifshitz***Evaluación de la acción terapéutica por distintos médicos de neumonía adquirida en la comunidad en un hospital privado de la Ciudad de México 11***Elizabeth Chávez-Plascencia, Alejandro Tovar-Serrano, José Rogelio Pérez-Padilla***Eyaculación precoz 250***Guillermo Murillo Godínez***F****Filosofía en la educación del médico internista 415***Oscar Saita Kamino***Frecuencia de ansiedad y depresión en pacientes adultos en la sala de urgencias de un hospital general**

no gubernamental y detección por el médico de urgencias 5

Andrea Vilchis-Aguila, Ricardo Secín-Diep, Alberto López-Ávila, Víctor Huggo Córdova-Pluma

Fundamento científico de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento del pie diabético infectado grave en medicina basada en evidencias 374

César L. Luna Rodríguez

H

Hemoglobina glucosilada en 1,152 sujetos con diabetes, que participaron en la estrategia UNEMEs Recorridos por la Salud en México en 2009 337

Miguel Ángel Lezana Fernández, Carlos Humberto Álvarez Lucas, Edith Milena Álvarez Martínez, Alicia Velázquez, Gabriela Ortiz Solís, Guadalupe Yazmín Dávila Lara, Agustín Lara Esqueda

Hemorragia subaracnoidea en el servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI 237

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

Hipoalbuminemia severa: factor de riesgo para peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal 87

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

Hipotiroidismo 462

Gustavo Armando Gómez Meléndez, Rosa Ruiz Betanzos, Valentín Sánchez Pedraza, Antonio Segovia Palomo, Carmen Francisca Mendoza Hernández, Sara Arellano Montaña

I

Inhibidores de la secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras por estrés, indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali 431

José Manuel Avendaño Reyes, Hiram Javier Jaramillo Ramírez, Moisés Rodríguez Lomelí

Inicio de la diálisis en forma temprana posterior a la colocación del catéter blando como factor de riesgo para disfunción y disminución de la efectividad de la diálisis peritoneal 552

Edgar García Cruz, Carlos Iván Elizalde Barrera, José Juan Lozano Nuevo

Insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos comparado con pacientes diabéticos e hipertensos 568

Eduardo Medina García, Alberto Francisco Rubio Guerra, Germán Vargas Ayala, Xóchitl Rivera Herrera.

J

Julia Navarro. Dime quién soy 530

Manuel Ramiro H

L

La enigmática respuesta isotópica de Wolf. Casos de esta visible dupla y su revisión 286

David Eduardo Poletti, Rocío Muñoz Sandoval, Mercedes Fernández Reyes

La fábrica del cuerpo 295

Francisco González Crussi

La noche de los tiempos 414

Las transfusiones de sangre y los Testigos de Jehová. Aspectos ético-médico-legales aún no resueltos 390

Guillermo Murillo-Godínez

Laringitis por reflujo. Mito o realidad 573

José María Remes-Troche, Amyra Ali Azamar-Jacome

Lepra en Veracruz. Presentación de dos casos clínicos 625

Miguel Bada del Moral, Roberto Arenas, Leticia Vergara Takahashi, María Elisa Vega Memije, Sonia Toussaint Caire, María del Pilar Bada Pérez, Peter Grube Pagola, Alejandro Cruz Gómez

M

Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en la enfermedad coronaria aterosclerosa 472

Enrique C. Morales Villegas, Guillermo Fanghänel, Leticia Sánchez-Reyes, Abel Pavía López, Luis Alcocer Díaz Barreiro

Mauricio Ortiz en conversación con Julio Frenk. Camino y destino. Una visión personal de las políticas públicas de salud 189

Manuel Ramiro H, José Antonio González Fernández, Pedro Aspe Armella

Medicamentos biológicos en artritis reumatoide 259

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

Melanoma maligno intrarraquídeo en el embarazo: Reporte de un caso 508

Marcela Pelayo-Nieto, Lorena Ruvalcaba-Ortega, Emilio Prieto-Miranda Sergio, Ezequiel, Vélez-Gómez, Ramiro López-Elizalde

N

Nefropatía por medio de contraste en angiografía cardiaca 226

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

Neumonía adquirida en la comunidad. Validación de un instrumento pronóstico en una cohorte mexicana 457

Jorge Galindo-Sainz, Rafael Antón Tejada García, Fabiola Hanssen Carrión, Martha Olivia Jiménez Jiménez

Neumonía grave por virus AH1N1: revisión bibliográfica a propósito de un caso. Actualidades 516

Martha Gabriela Márquez, Mayra Sofía Castro, Asiscló de Jesús Villagómez, Saúl Hernández

Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales 219

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

O

Oftalmopatía tiroidea: reporte de caso y revisión de la literatura 616

René Bourlon Cuéllar, María Micaela Martínez Balbuena María Micaela, Tania Teresa Mora-Arias, Rafael Vera Urquiza, Salvador Pimentel Hernández

P

Pancreatitis probablemente inducida por tigeciclina: reporte de un caso 273

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

Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica 383

Luis Fernando García Frade Ruíz

Perfil alimentario de una población rural de Michoacán y su asociación con obesidad, diabetes e hipertensión 24

Adriana Ivett Muñoz-Ibarra, Jaime Carranza-Madrigal

Perfil epidemiológico de la infección por el virus de la influenza A H1N1 en un hospital de concentración de la Secretaría de Salud del Distrito Federal 123

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

Pie diabético 78

Presión intraabdominal: su importancia en la práctica clínica 48

Raúl Carrillo-Esper, Jesús Ojino Sosa-García

Prevalencia de alteraciones cognitivas en pacientes con VIH/SIDA en una cohorte mexicana 116

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

Prevalencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el estado de Yucatán, México 207

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

Prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con el tipo de tratamiento, complicaciones de la diabetes y comorbilidades 100

Ma. Guadalupe Fabián San Miguel, Ma. Cecilia García Sancho F, Carlos Cobo Abreu

Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México 183

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

Proteínas de estrés: elementos básicos en la homeostasis 148

Ana Cristina García Ulloa, Fernando Guillermo Rodríguez Dennen, Octavio Fernández Aguilar, Alfredo Torres Viloria, Raquel Ortega, Fernando Montiel

Q

¿Qué es “Croup” (“Crup”)? 65

Guillermo Murillo-Godínez

R

Reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes onco-hematológicos 95

Beatriz Álvarez García, Carlos Gerardo Esquivel Molina,

Enrique Barbachano Rodríguez, Oscar Belmontes Uribe, Jesús Alfonso Martínez Mendoza, Jesús Alfonso Galindo Olmeda

Representación del médico y la práctica médica en el arte (Primera de dos partes) 167

Carmen Vitaliana Vidaurre Arenas, Manuel Vázquez Vidaurre

Representación del Médico y la práctica médica en el Arte (segunda de dos partes) 269

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

Rickettsiosis. Presentación de dos casos, en medio de un brote en Mexicali, Baja California 180

Hiram Javier Jaramillo Ramírez, Moises Rodríguez

Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedad aguda internados en urgencias 31

Alfredo Cabrera-Rayó, Guadalupe Laguna-Hernández, Daniel Reyes-López, Pablo Torres-Narváez, Francisco Díaz-Aguilar, Leticia Graciano-Gaytán, Maricela Bárcenas-Ortiz, Perla García-Mitre, Sergio Rangel-Santana, Giovanni Castillo-Amador, Armando Santiago-Roque, Pamela Gutiérrez-Canales

Rincón del internista 635

Manuel Ramiro H.

Role Model 533

Manuel Ramiro H

S

Síndrome de choque tóxico secundario a fascitis necrosante por *Streptococcus pyogenes*. Presentación de un caso clínico 397

René Alfredo Bourlon Cuellar, María Teresa Bourlon de los Ríos, Mariana López Nuche, Christianne Bourlon de los Ríos, Rafael Vera Urquiza, José Luis Camacho, Leticia Arcos Acosta

T

Taponamiento cardíaco secundario a metástasis de adenocarcinoma gástrico en pericardio. Informe de un caso de autopsia 629

Alejandro Cisneros, Janeth García, Guillermo Castellanos

Terapéutica con agentes biológicos y riesgo de infecciones oportunistas 140

María Micaela Martínez Balbuena, Pablo Adrian Sánchez

Reyes, Tania Teresa Mora Arias, Federico Leopoldo Rodríguez Weber

Transformación maligna de neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de von Recklinghausen. A propósito de un caso 401

Javier Moreno Ulloa

Translational medicine: ¿qué nombre en español? 187

Fernando A Navarro

Tratamiento de la depresión miocárdica por sepsis con levosimendan. Serie de casos y revisión de la bibliografía 324

Jaime Aquiles Rincón Villegas, Julisa Martínez Monter, Ignacio Monteón Batalla, Victor Huggo Córdova Pluma

Tratamiento de la eyaculación precoz. Punto de vista del internista 485

Jorge Aldrete-Velasco, Manuel Ramón Janeiro Sarabia, Sol del Mar Aldrete Audiffred

Trombocitopenia: factor de riesgo para encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática 561

Angélica Paniagua Pérez, Guadalupe Flores Alcántar

Tumor de células pequeñas, redondas y azules. El papel del internista 406

Antonio Felipe del Río Prado, Julia Aurora González López, José Ernesto Cisneros Bernal, José Ángel Ramírez Rodríguez, Mario Alberto Valdes Dávila, Francisco Israel Guerrero Díaz

U

Un caso interesante: neumonitis por metotrexate 175

Edgar Islas Mejía, Alfredo Cabrera Rayo, Rubén Morales Salas

Un dilema científico, bioético y económico 197

Manuel Ramiro H.

Uso de betabloqueadores para el control de síntomas adrenérgicos en el tratamiento de la supresión etílica: comparación de propanolol vs metoprolol 17

Alberto Melchor-López, José Juan Lozano-Nuevo, María Guadalupe Flores-Alcántar, Sergio Flores-Hernández

Uso ilícito de modelantes y efectos adversos 346

Guillermo Murillo-Godínez

V

Valoración antropométrica y estilos de vida en pacientes internados en el Hospital Regional Mérida del ISSSTE 213

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

Vasculitis retiniana y glomerulonefritis extracapilar pauci inmune como manifestaciones de inicio en el síndrome de Churg Strauss ANCA negativo.

Presentación de un caso y revisión de la bibliografía 70

Juan Carlos Hernández-Santos, Aurora Garzón-García, Angelica Solano-Ramírez, José Arturo Varela-Gutiérrez

Victoria ¿“pírrico-terapéutica”? 492

David Eduardo Poletti, Rocio Muñoz-Sandoval