



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 1 **Mensaje**
Víctor Huggo Córdova
- 3 **Mensaje**
Bernardo Tanur Tatz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Estudio metabólico de los familiares de pacientes con diabetes tipo 2**
Ana Lilia Lozada Tequeanes, María Guadalupe Fabian, María del Rosario Fernández Plata, María Cecilia García Sancho
- 11 **La obesidad como factor de riesgo de la hipertensión de bata blanca en pacientes de consulta externa**
Javier Fernando Cuevas Bucio, Gerardo Sánchez Hernández, Roberto Espinoza Soriano
- 17 **Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos**
Manuel Antonio López-Hernández, José Luis Álvarez Vera
- 23 **Prevalencia de síndromes geriátricos en una residencia de mujeres de edad avanzada**
Lorenza Martínez Gallardo, Carlos d'Hyver de las Deses

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 29 **Disfunción no motora en la enfermedad de Parkinson: una enfermedad neurológica con manifestaciones multisistémicas**
Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante
- 38 **Inhibidores directos de trombina**
Raúl Carrillo Esper, Crithian Ronaldt Arias Delgadillo, Diego Sánchez Ríos
- 52 **Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis**
José Alberto Barragan-Garfias
- 58 **Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria**
Víctor Huggo Córdova Pluma, Pablo Vargas Viveros, César Vega, Medardo Quintero, Rafael Hurtado Monroy

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 75 **¿Influenza, gripe, catarro o resfriado?**
Guillermo Murillo-Godínez
- 79 **Factores que influyen hacia una menor demanda de los médicos por la especialidad de Medicina Interna**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

EDITORIAL

- 1 **Message**
Víctor Huggo Córdova
- 3 **Message**
Bernardo Tanur Tatz

ORIGINAL ARTICLES

- 5 **Metabolic study of relatives of patients with type 2 diabetes**
Ana Lilia Lozada Tequeanes, María Guadalupe Fabian, María del Rosario Fernández Plata, María Cecilia García Sancho
- 11 **The obesity like a risk factor of the white coat hypertension in outpatients**
Javier Fernando Cuevas Bucio, Gerardo Sánchez Hernández, Roberto Espinoza Soriano
- 17 **Ferritin levels in patients with hematologic diseases transfused with more than three units of red blood cells**
Manuel Antonio López-Hernández, José Luis Álvarez Vera
- 23 **Prevalence of geriatric syndromes in a residence of old women**
Lorenza Martínez Gallardo, Carlos d'Hyver de las Deses

REVIEW ARTICLES

- 29 **Non-motor dysfunction in Parkinson's disease: a neurological disease with multisystemic manifestations**
Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante
- 38 **Direct thrombin inhibitors**
Raúl Carrillo Esper, Crithian Ronaldt Arias Delgadillo, Diego Sánchez Ríos
- 52 **Treatment with biological therapy in rheumatologic diseases and its relation to tuberculosis**
José Alberto Barragan-Garfias
- 58 **Platelet aggregometry: the study of platelet aggregation and dysfunction**
Víctor Huggo Córdova Pluma, Pablo Vargas Viveros, César Vega, Medardo Quintero, Rafael Hurtado Monroy

OPINION ARTICLES

- 75 **Influenza, flu, catarrh or cold?**
Guillermo Murillo-Godínez
- 79 **Factors influencing a lesser demand by physicians towards Internal Medicine specialty**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

CASOS CLÍNICOS

- 83 **Traqueopatía osteoplástica**
Damián Palafox, José Palafox, René García-Vélez
- 86 **Enfermedad de Lyme. Reporte de caso**
Edgar García Cruz, Jesús Guerrero González, Adriana Mendoza Noguez, Javier Fernando Cuevas Bucio, Nayeli A. García Cruz
- 91 **Mielinólisis extrapontina e hipoglucemia. Reporte de un caso**
Heriberto Augusto Martínez Camacho, Roberto Gutiérrez Meza, Luis Zavala Molina, Rodrigo Andrade Rodríguez
- 93 **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso**
Miguel Quintana Quintana, Óscar Flores Rivera, Susana Ruiz Sierra
- 97 **Linfoma de Hodgkin postrasplante de médula ósea. Reporte de un caso**
María Virginia Bürgesser, Diego Camps, Patricia Calafat, Ana Diller

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 101 **Herlinda Dabbah Mustrí (ed) Medicina basada en cuentos. Palabras y Plumas. México. 2010.**
Manuel Ramiro H.

CARTAS AL EDITOR

- 103 *Ricardo Juárez Ocaña*

CLINICAL CASES

- 83 **Tracheopathia osteoplastic**
Damián Palafox, José Palafox, René García-Vélez
- 86 **Lyme disease. A case report**
Edgar García Cruz, Jesús Guerrero González, Adriana Mendoza Noguez, Javier Fernando Cuevas Bucio, Nayeli A. García Cruz
- 91 **Extrapontine myelinolysis and hypoglycemia. A case report**
Heriberto Augusto Martínez Camacho, Roberto Gutiérrez Meza, Luis Zavala Molina, Rodrigo Andrade Rodríguez
- 93 **Kikuchi-Fujimoto's disease: a case report**
Miguel Quintana Quintana, Óscar Flores Rivera, Susana Ruiz Sierra
- 97 **Hodgkin lymphoma after bone marrow transplantation. Case report**
María Virginia Bürgesser, Diego Camps, Patricia Calafat, Ana Diller

THE INTERNIST'S CORNER

- 101 **Herlinda Dabbah Mustrí (ed) Medicina basada en cuentos. Palabras y Plumas. México. 2010.**
Manuel Ramiro H.

LETTER TO THE EDITOR

- 103 *Ricardo Juárez Ocaña*

Discurso pronunciado durante la ceremonia de toma de posesión como Presidente del Colegio de Medicina Interna de México por el Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma, el 27 de Noviembre del 2010 en el Centro de Convenciones de Cancún, Quintana Roo

Con la venia de los Señores Ex presidentes
Queridos amigos.

Antes de ir a más, muchas gracias a Marisela, Lulú, Efrén, Ricardo y Joaquín por la aventura que significó hace dos años buscar votos y armar consensos para llegar hoy a este momento.

Mi reconocimiento a Ernesto, a quien me unen años de visiones conjuntas. Cuentas con mi respaldo a tu figura como Vicepresidente, esto implica recursos en tiempo, y apreciar tu consejo durante mi Presidencia, justo como se había hecho por nuestros antecesores.

Mi felicitación a Blanquita, Eloy, Jorge Aldrete, Jorge Alberto e Irma; bienvenidos. A partir de hoy conformamos la mesa directiva. Una. Una sola mesa directiva. Amigos de años, generación de un solo proyecto.

Nos espera intenso trabajo dentro de nuevas regulaciones internacionales para la Industria Farmacéutica, y un difícil panorama económico nacional. Convoco a la unidad, al viejo oficio de la concertación, con una planeación financiera detallada y austera. Con estos elementos avanzaremos poco a poco.

Soy solo la voz de mi gremio. Un colegiado que durante pocos meses tendrá la mayor responsabilidad de su vida, pero que justo en un año volverá a ocupar el lugar más importante de esta institución: ser un Colegiado. Así de efímero, porque esta no es una posición de poder, es un honor que cada año todos decidimos conceder a uno de nuestros iguales.

Seré el responsable de cuidar el patrimonio del Colegio, de rendir cuentas claras del dinero, de los muebles, de los libros, pero, lo más importante, de cuidar de la prudencia en

las formas, de la delicadeza en la relación ética y laica que el Colegio entabla con el Consejo Mexicano de Medicina Interna, las Academias, las organizaciones de pacientes, la industria farmacéutica pero también con la gente de casa.

Hemos adoptado como símbolo de la gestión el signo mexicana del viento ascendente, que se hace nuevo por evolución solo por que nace de lo hecho por sus fundadores. Porque, al final de los tiempos, somos nosotros quienes nos tenemos a nosotros mismos.

En orden a ello, asumo sin duda:

- Total apertura a los aspirantes para conformar los próximos Consejos Directivos continuando con procesos democráticos, cuidando siempre se cuente con el respaldo de sus hospitales o universidades y se cuide la rotación entre las instituciones.
- Cumplir los acuerdos de las diferentes comisiones, las cuales deben convocarse cumpliendo con nuestros estatutos.
- Incorporar a colegiados de cada filial del país como coordinadores y profesores, los Consejos Directivos de todos los estados son parte de la dirección nacional y así deben funcionar y comprometerse.
- Elaboración del proyecto conveniente ante las Cámaras de Diputados y Senadores para modificar lo sustantivo y que los internistas no seamos juzgados en el orden penal en asuntos que involucren exclusivamente a la responsabilidad profesional.

Y por ello resalto:

El órgano editorial del Colegio es la *Revista de Medicina Interna de México*, caracterizada por una ardua labor incuestionable y de alta calidad, cualquier otro proyecto debe someterse a consideración de la Asamblea General. Mi total respaldo a nuestra revista y al hombre que todos los días la logra: Manuel Ramiro.

Construir lo que es hoy la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna llevó años, su prestigio es reconocido en muchos países, nunca he visto en esta acción un indicio de escisión. SOLAMI nos ha dado oportunidades. Esta administración se sentirá muy honrada en ser su apoyo, incuestionable.

Pido a nuestros residentes su cercanía para que estén presentes como protagonistas, tendrán beca completa a cambio de una actividad académica o la presentación de sus trabajos de investigación. A estas alturas del siglo XXI ¿quién puede dudar de la enorme enseñanza que recibimos de ustedes?

Nuestros compañeros, internistas jubilados, también requieren de un esquema distinto en cuanto a sus cuotas e incorporación a proyectos, su experiencia debe conocerse, estamos en ello.

Para estructurar las bases de la definición del H. Consejo Consultivo destaco mi solicitud a todos los ex-presidentes quienes son elemento de cohesión, avales morales por propia definición, a quienes pido nos reunamos cada dos meses, y que sean duros críticos de mi actuación. Invitaremos a las sesiones de trabajo a uno de ustedes como testigos de honor. Cito a la primera reunión durante el mes de enero, en las oficinas del Colegio.

Ante diversos problemas jurídicos, civiles, laborales, administrativos o penales en los cuales podemos ser afec-

tados por nuestra práctica profesional, todos los colegiados con su membrecía en orden cuentan, a partir del primer día de enero del 2011, con asesoría directa sin costo para ellos.

Siempre he visto en nosotros a una familia, hoy hay hijos que ya son médicos, antes eran los niños que se dormían sobre los portafolios; ya tenemos parejas de novios, y en un descuidito hasta veremos por ahí algún niño de nuestros hijos. Algunas esposas se han hecho amigas, otras no, así sucede en todos lados. Comemos, cenamos, bailamos y por supuesto, vamos de fiesta por ahí, eso también es el Colegio.

Por eso hoy mi corazón se alegra.

Veo un Colegio vivo, libre, alegre, intenso, inquieto. Un Colegio que reconoce sus logros pero que no debe perder de vista sus errores, que sabe de sus insuficiencias, el que sabe de sus problemas pendientes por resolver.

Aquí está el Colegio con su fuerza. Aquí está el Colegio con su organización, está con su gente, con la sensibilidad de sus mujeres y de sus hombres. Aquí está el Colegio con recia vocación de internistas. Un Colegio que reconoce en el quehacer académico su columna vertebral, su identidad.

Al final buscaré solo dos cosas: la siempre exquisita aventura de continuar siendo clínicos y la enorme fortuna de cuidar la familia que hemos construido por tantos años.

Muchas gracias.



Toma de protesta a la Mesa Directiva del Colegio de Medicina Interna de México 2010-2011

Cancún, Quintana Roo, México.

Noviembre 27, 2010.

Dr. Bernardo Tanur Expresidente de la
AMIM Expresidente del CMMI

Muy estimados colegas, amigas y amigos de la Mesa Directiva 2010-2011, de nuestro Colegio de Medicina Interna de México.

Respetables asociados e invitados.

Nuestro país sigue inmerso en un trabado conflicto de lucha armada y de intereses oscuros, en donde ha desaparecido la corrupción para dar paso a la franca podredumbre. El gremio médico, en general, y nuestro Colegio, en particular, se enfrenta a nuevas y retadoras obligaciones hacia nuestros colegas facultativos y al país entero.

Llevando el título, tan arduamente conseguido de Colegio, éste en particular se enfrenta a nuevas obligaciones; no sólo aumentar nuestro acervo académico y científico, sino que de lleno nos obliga a intervenir, de acuerdo con la Constitución y dentro de la Ley, en las decisiones políticas y, sobre todo, en las que conciernen a la salud en ambos congresos de la Unión y, muy especialmente, en las decisiones que se desprendan de las autoridades del Sector Salud con el objeto sin retardo de contribuir a la salud integral de nuestros conciudadanos en sus aspectos irremediamente biológicos desde el nacimiento hasta su fallecimiento.

(El médico que sólo es médico no es médico)

Tan sólo un ejemplo: es una profunda pena que México, en su bicentenario, no exista un avance en disminuir la pobreza y la marginación y, muy al contrario, haya aumentado en un 8%.

Como internistas debemos hacer algo, no sólo para estar juntos sino hacer algo juntos.

Así que: señores facultativos, especialistas en medicina interna, profesión que debe ser líder: Mesa Directiva del Colegio de Medicina Interna de México 2010-2011:

¿Prometen y juran liderar nuestra boyante organización con absoluta transparencia, honestidad y pasión e incentivar los derechos y deberes como Colegio ante las autoridades de nuestro querido país, para contribuir en mejorar con integralidad la salud de nuestro pueblo y cumplir en su totalidad con los estatutos de nuestra institución?

Si así lo hicieren, que los asociados del Colegio lo aplaudan y festejen, de lo contrario que ellos os lo demanden.

Estudio metabólico de los familiares de pacientes con diabetes tipo 2

Ana Lilia Lozada Tequeanes,* María Guadalupe Fabian,* María del Rosario Fernández Plata,*
María Cecilia García Sancho*

RESUMEN

Antecedentes: en México, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en mortalidad en población adulta. El síndrome metabólico se considera un factor muy importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes tipo 2.

Objetivo: evaluar la prevalencia del síndrome metabólico en familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un hospital de tercer nivel de atención en México.

Pacientes y método: estudio transversal que incluyó a 72 familiares de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 seleccionados aleatoriamente en la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Mediante la aplicación de un cuestionario estandarizado se obtuvo información socioeconómica, antropométrica, clínica y de laboratorio. Para la evaluación del síndrome metabólico se consideraron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS); Federación Internacional de Diabetes (FID) y del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (ATPIII).

Resultados: la media de edad para el grupo fue de 47.1 (± 13.9) años. De los 72 participantes, 79% eran mujeres. El 78% tuvo sobrepeso u obesidad, con una media de 29.2 (± 6.55) de índice de masa corporal. Los componentes del síndrome metabólico más frecuentemente encontrados fueron: obesidad general o abdominal, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo. De acuerdo con los diferentes criterios, la prevalencia de síndrome metabólico varió de 16 a 34% en toda la muestra.

Conclusiones: los familiares de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mostraron una gran frecuencia de obesidad y síndrome metabólico, lo que indica que esta población es de alto riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas, incluida la diabetes. Este grupo debe ser prioritario para la aplicación de programas preventivos para el control de factores de riesgo.

Palabras clave: síndrome metabólico, adultos, diabetes tipo 2, hospital de tercer nivel de atención.

ABSTRACT

Background: In Mexico, cardiovascular diseases are the leading cause of mortality among adults, and the Metabolic Syndrome (MS) is considered a particularly important factor in the development of this type of disease and of type 2 diabetes (diabetes mellitus tipo 2). Thus, the aim of this study was to assess the prevalence of MS among relatives of diabetes mellitus tipo 2 patients treated at a tertiary care institution.

Patients and Methods: A transversal study of 72 relatives of patients diagnosed with diabetes mellitus tipo 2 who were selected randomly at the INER's outpatient service. A standardized questionnaire was applied to obtain socioeconomic, anthropometric, clinical and laboratory information. The following criteria were taken into account in evaluating MS: those of the World Health Organization (WHO), the International Diabetes Federation (IDF), and the National Cholesterol Education Program (ATPIII).

Results: The mean age of the group was 47.1 years (± 13.9). Of the 72 participants, 79% were women. A total of 78% of subjects were overweight or obese. The mean body mass index (BMI) was 29.2 (± 6.55). The most frequently found MS components were as follows: general or abdominal obesity, hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol. Depending upon the specific criteria applied the prevalence of MS in the sample as a whole ranged from 16 to 34%.

Conclusions: The relatives of the diabetes mellitus tipo 2 patients showed elevated frequencies of obesity and MS, indicating that this population is at a high risk for developing cardiovascular and metabolic diseases, including diabetes. Preventive programs should be developed for this group to control these risk factors.

Key words: Metabolic syndrome, adult, type 2 diabetes, tertiary care

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Correspondencia: Dra. María Cecilia García Sancho. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México 14080, DF. Correo electrónico: cegarsan@netscape.net

Recibido: 10 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Lozada-Tequeanes AL, Fabian MG, Fernández-Plata MR, García-Sancho MC. Estudio metabólico de los familiares de pacientes con diabetes tipo 2. Med Int Mex 2011;27(1):5-10.

www.nietoeditores.com.mx

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año ocurren 3.2 millones de muertes debidas a diabetes tipo 2 y se calcula que por lo menos 171 millones de personas en el mundo viven con la enfermedad. Se estima que para el año 2030 esta cantidad aumentará a más del doble. En los países en vías de desarrollo el número de personas con diabetes aumentará 150% en los próximos 25 años. Esto es debido al envejecimiento de la población, incremento en la obesidad, dietas no saludables y falta de actividad física.¹

En México, la diabetes mellitus tipo 2 es la novena causa de enfermedad, con 396,374 casos para el año de 2008² y ocupa el primer lugar en mortalidad en hombres y en mujeres con una tasa de 64.0/100,000 hombres y 69.2/100,000 mujeres, respectivamente.³ Este incremento en la incidencia y mortalidad de la diabetes mellitus tipo 2 se atribuye al aumento en la obesidad que se ha observado en México. Un estudio epidemiológico realizado en el Distrito Federal mostró que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, obesidad y tabaquismo fue muy alta en la población de esta entidad.⁴

El término de síndrome metabólico agrupa varios factores de riesgo cardiovascular, y el principal es la resistencia a la acción de la insulina. No obstante, en la fisiopatogenia del síndrome metabólico la obesidad parece ser uno de los factores desencadenantes más importantes entre otras alteraciones metabólicas que lo caracterizan: intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión. En México, en la población adulta (20 a 69 años) se calcula que hay más de 17 millones de pacientes con hipertensión, más de 14 millones con dislipidemia, más de seis millones con diabetes mellitus tipo 2, más de 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y más de 15 millones de individuos con grados variables de tabaquismo.⁵ En América Latina 75% de la mortalidad total en adultos se debe a enfermedades crónicas, incluida la diabetes mellitus tipo 2.⁶

Está descrito que los familiares de primer grado de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo elevado de padecer la enfermedad y otros componentes del síndrome metabólico a lo largo de la vida⁷⁻¹⁰ y constituyen uno de los grupos en los que deberían plantearse intervenciones de tipo preventivo. Este interés responde a que muchos pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono y con diabetes mellitus tipo 2 tienen, cuando se hace el diagnóstico de síndrome metabólico, otros factores

de riesgo cardiovascular y lesión de órganos diana, que se expresan en hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica.^{11,12}

Con base en la mayor frecuencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico observada en los familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en las implicaciones de estos factores de riesgo para daño vascular, el objetivo de esta investigación es determinar la prevalencia de síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden al INER para su tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de corte transversal efectuado en la población de familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) durante un periodo de tres meses (1 de diciembre de 2007 a febrero 28 de 2008). Los participantes se seleccionaron al azar al llegar al consultorio sin importar sus antecedentes médicos, afiliación al servicio de salud o lugar de procedencia. Se consideró como criterio de inclusión tener un familiar con diabetes mellitus tipo 2 que estuviera siendo tratado en el INER. Además, se incluyeron familiares mayores de edad, sin discapacidad física o mental. Después de identificar a los familiares que cumplían los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio y previo asentimiento verbal se firmó una carta de consentimiento informado. Previo a la realización del estudio, el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INER.

El instrumento de recolección de información consistió en un cuestionario estructurado de preguntas cerradas, con secciones de datos sociodemográficos (edad, escolaridad, estilo de vida, laboral y familiar) y clínicos (de morbilidad, síntomas y toma de medicamentos). Se realizaron mediciones antropométricas de peso, talla y circunferencia de cintura y cuello con técnicas estandarizadas. Las evaluaciones las realizaron médicos pasantes del INER.¹³ Se hicieron mediciones en una muestra de sangre venosa de HDL, LDL, colesterol total, triglicéridos y glucemia en ayunas en una cita subsecuente programada por el equipo de trabajo.

Se clasificó a los familiares de acuerdo con las diferentes definiciones del síndrome metabólico en el adulto: *a)*

de la Organización Mundial de la Salud¹⁴; b) del Panel de Tratamiento para el Adulto III del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (ATP-III)¹⁵, y c) y de la Federación Internacional de Diabetes (FID).¹⁶ El parámetro más aceptado como criterio diagnóstico de síndrome metabólico es la obesidad, evaluada por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²) y el perímetro de cintura: mujeres: >88 cm; hombres >102 cm. Se respetaron los criterios de cada una de las clasificaciones.

Los datos se revisaron y capturaron en el programa Epi Info y se analizaron mediante el programa estadístico Stata v.9.0. Luego de excluir valores aberrantes, se realizó la identificación de variables con distribución asimétrica y la categorización de variables, se obtuvieron estadísticas descriptivas de frecuencia, medias, desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos.

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de la población de estudio. Se incluyeron 72 participantes de los que 79% eran mujeres. La media de edad para el grupo fue de 47 (± 13.9) años. La media de años completos concluidos en educación formal fue de 12.5 (± 4.4) y 19.4% fumaba en el momento del estudio. La prevalencia de sobrepeso y obesidad para el total de la muestra fue de 78%. La media de colesterol (mg/dL) fue de 213 (± 37.0) y la mediana (rango) de triglicéridos (mg/dL) fue de 151 (108-263). Se reportó hipertensión arterial en 18% de la población de estudio.

La frecuencia de síndrome metabólico en la población de estudio, de acuerdo con diferentes criterios se señala en el Cuadro 2. Según el criterio de la OMS para definición de síndrome metabólico, se observa que en toda la población estudiada la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, o resistencia a la insulina se observó en 18 y 20%, respectivamente, mientras que la obesidad, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo coexistieron en 32.0, 54.1 y 88% de nuestra población. Los puntos de corte, de acuerdo con la ATP-III, indicaron que 13.8% tuvieron diabetes o glucosa anormal de ayuno (100 mg/dL). La prevalencia de obesidad abdominal (53.0%), de hipertrigliceridemia (54.1%) y de colesterol HDL bajo (62.5%) se observaron en más de la mitad de la población. Por último, los criterios de la FID clasificaron a la población de estudio con obesidad central a 76.3%,

Cuadro 1. Características sociodemográficas, metabólicas y de laboratorio de 72 familiares de pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a consulta externa en un hospital de tercer nivel de atención a la salud

	Hombres n=15	Mujeres N=57	Total N=72
Variables	n (%)	n (%)	n (%)
Edad (años) [media, (\pm DE)]	44.8 (± 10.1)	47.8 (± 14.8)	47.1 (± 13.9)
≥ 30 años	14 (93.3)	53 (92.9)	67 (93.0)
Escolaridad (años completos) [media, (\pm DE)]	13.2 (± 4.0)	12.2 (± 4.6)	12.5 (± 4.4)
Primaria o menos	0 (0)	5 (8.8)	5 (7.0)
Escolaridad del padre de familia			
Primaria o menos	6 (40.0)	25 (43.8)	31 (43.0)
Fuma actualmente	3 (20.0)	11 (19.3)	14 (19.4)
Percepción de salud			
Excelente	2 (13.0)	8 (14.0)	10 (14.0)
Muy buena	3 (20.0)	4 (7.0)	7 (10.0)
Buena	4 (27.0)	35 (61.0)	39 (54.0)
Regular	5 (33.0)	10 (18.0)	15 (21.0)
Mala	1 (7.0)	0 (0)	1 (1.0)
Diagnóstico previo de presión arterial	3 (20.0)	10 (17.5)	13 (18.0)
IMC (kg/m ²) [media, (\pm DE)]	30.6 (± 11.1)	29.0 (± 4.8)	29.2 (± 6.6)
Normal ≤ 24.9	4 (27.0)	12 (21.0)	16 (22.0)
Sobrepeso ($>=25$ a ≤ 29.9)	6 (40.0)	19 (33.0)	25 (35.0)
Obesidad (≥ 30)	5 (33.0)	26 (46.0)	31 (43.0)
Perímetro de cintura (cm) [media, (\pm DE)]	96.8 (± 17.2)	92.7 (± 11.5)	92.5 (± 12.9)
Perímetro de cuello (cm) [media, (\pm DE)]	40.0 (± 3.9)	35.4 (± 2.8)	36.3 (± 3.5)
Colesterol (mg/dL) [media, (\pm DE)]	216.6 (± 40.7)	212.3 (± 36.2)	213 (± 37.0)
Glucemia de ayuno (mg/dL) [mediana, (rango)]	90(82-97)	85(82-91)	86 (82-97)
Triglicéridos (mg/dL) [mediana, (rango)]	202 (111-263)	148 (108- 176)	151 (108-263)
HDL (mg/dL) [mediana, (rango)]	46.0(40-61)	51(47-62)	50.5 (40-62)
LDL (mg/dL) [mediana, (rango)]	123 (104-159)	129 (104-151)	126 (104-159)

Cuadro 2. Prevalencia de criterios para diagnóstico de síndrome metabólico en 72 familiares de pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a consulta externa en el INER para diferentes definiciones de síndrome metabólico.

	Hombres n=15	Mujeres N=57	Total N=72
	n (%)	n (%)	n (%)
Definición			
Organización Mundial de la Salud (OMS)			
	Dos o más de:		
Hipertensión Arterial (140/90 mmHg)	3 (20.0)	10(17.5)	13(18.0)
Hipertrigliceridemia (>150mg/dL)	11 (73.3)	28(49.1)	39(54.1)
Colesterol HDL <35mg/dl en hombres y <40 en mujeres	13 (86.6)	51(89.5)	64(88.9)
Obesidad IMC \geq 29.9 y/o cintura-cadera >0.9 en hombres y >0.85 mujeres	5(33.3)	26(45.6)	31(43.0)
	Más la presencia de:		
Diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina (>75 percentil)	4(26.6)	11(19.3)	15(20.8)
Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III)			
	Tres o más de:		
Obesidad abdominal >88 en mujeres y >102 cm hombres	4(26.6)	34(59.6)	38(53.0)
Hipertrigliceridemia >150mg/dL	11(73.3)	28(49.1)	39(54.1)
Colesterol HDL bajo <40mg/dL hombres y <50 mujeres	13(86.6)	32(56.1)	45(62.5)
Hipertensión arterial 130/85 mmHg o diagnóstico previo	3(20.0)	10(17.5)	13(18.0)
Diabetes o glucosa anormal de ayuno 100mg/dL	2(13.3)	8(14.0)	10(13.8)
Federación Internacional de Diabetes (IDF)			
Obesidad central: cintura >94 en hombres y >80 cm en mujeres	6(40.0)	49(85.9)	55(76.3)
	Además de dos de los siguientes factores:		
Hipertrigliceridemia >150mg/dL o tratamiento específico	11(73.3)	28(49.1)	39(54.1)
Colesterol HDL bajo <40mg/dL en hombres y <50 en mujeres o Tratamiento específico	13(86.6)	25(43.8)	27(37.5)
Hipertensión arterial >130/85 mmHg o tratamiento previo	3(20.0)	10(17.5)	13(18.0)
Diabetes previa o glucosa anormal en ayuno >100 mg/dL	2(13.3)	8(14.0)	10(13.8)

OMS. Alberti FGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.

ATP III. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285:2486-97.

IDF. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.

con hipertrigliceridemia a 54.1% y con colesterol HDL bajo a 37.5%.

De acuerdo con los tres diferentes criterios considerados, la prevalencia de síndrome metabólico fue de 17% si se consideran los puntos de corte de la OMS; de 28% con la clasificación de ATP III y de 35% con los puntos de corte de la IDF (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la prevalencia de síndrome metabólico entre familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es de 16.6% (OMS); 27.7% (ATP III) y de 34.7% (FID). Los tres componentes observados más frecuentemente de síndrome metabólico fueron: obesidad

Cuadro 3. Prevalencia de síndrome metabólico en 72 familiares de pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a consulta externa en el INER de acuerdo con diferentes definiciones de síndrome metabólico

	Hombres n=15	Mujeres N=57	Total N=72
Definición	n (%)	n (%)	n (%)
Organización Mundial de la Salud (OMS)			
Dos o más criterios, más DM-2	3(20.0)	9(15.7)	12(16.6)
Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III)			
Tres o más criterios	5(33.3)	15(26.3)	20(27.7)
Federación Internacional de Diabetes (IDF)			
Obesidad central y más de dos criterios	4(26.6)	21(36.8)	25(34.7)

OMS. Alberti FGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.

ATP III. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285:2486-97.

IDF. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.

total o abdominal, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo.

Estos resultados son consistentes con los encontrados en otros estudios de población latina. En Cuba, los familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron mayor riesgo de síndrome metabólico en comparación con los familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedentes.¹⁷ En un estudio que incluyó una población seleccionada al azar de los familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social, 73% tuvieron antecedentes de hipertensión arterial, 27% de infarto de miocardio, 45.3% tuvieron perímetro abdominal de alto riesgo y 74.2% reportaron sedentarismo. Además de estos factores de riesgo, se reportó una frecuencia significativamente mayor de obesidad en las mujeres y abuso crónico de alcohol y tabaco entre los hombres. Estas características hacen de los familiares de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 un grupo de alto riesgo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares.¹⁸

El síndrome metabólico incrementa la morbilidad cardiovascular y precede a la diabetes mellitus tipo 2. Aún antes de la aparición de la hiperglucemia, los componentes del síndrome metabólico juegan un papel importante en la patogénesis de las complicaciones macrovasculares. El tratamiento del síndrome metabólico puede prevenir muertes cardiovasculares.¹⁹ Se han hecho estudios que muestran una correlación muy estrecha entre tener familiares de primer y segundo grado con diabetes mellitus tipo 2 y los parámetros antropométricos de los familiares. Se observa una prevalencia mayor de obesidad entre los participantes con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, en comparación con población sin ese antecedente.²⁰ La historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo muy importante y, por lo tanto, es siempre incluido en las pruebas de tamizaje para grupos en alto riesgo de diabetes o de poblaciones con diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada. Una de las razones por las que se hace el tamizaje para diabetes mellitus tipo 2 es que ésta tiene una fase asintomática prolongada, que incluye la alteración de la glucosa en ayuno, la intolerancia a la glucosa y las etapas tempranas de la diabetes. La evidencia muestra que la detección de la intolerancia a la glucosa en sus etapas tempranas podría retardar la aparición de la enfermedad y de sus complicaciones.²¹

Nuestro estudio tuvo la limitación de que la población de familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvo una elevada escolaridad que no es extrapolable a la población general mexicana, con un promedio de 12.5 (\pm DE 4.4) años de educación formal. La población estudiada también fue más joven, con un promedio de edad de 47.1 (\pm 13.9) años en comparación con la edad observada en los familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Estados Unidos.²² La menor edad de la población de familiares de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del INER pudo haber influido en la prevalencia de síndrome metabólico observada. Este estudio tuvo la limitación de no contar con datos de microalbuminuria, que está incluida en los criterios de síndrome metabólico de la OMS. No obstante, al aplicar estos criterios se pudo analizar la frecuencia de los otros criterios de la OMS en la población de estudio. Una limitación más importante es la gran variabilidad de la definición de síndrome metabólico y de los criterios empleados para su diagnóstico.^{23,24} La última limitación es no haber utilizado datos antropométricos estandarizados para evaluar el síndrome metabólico en

población mexicana,²⁵ tarea que se realizó para poder hacer comparaciones con estudios de otros países.

CONCLUSIONES

La prevalencia de síndrome metabólico en familiares sanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden al INER para su control fue alta. La prevalencia de síndrome metabólico hace que este grupo de familiares sea de alto riesgo de llegar a padecer diabetes mellitus tipo 2.

Agradecimientos

Al personal que colaboró en la captura, recolección de datos, captura y limpieza de base de datos que permitió esta investigación. También a los participantes del estudio por el apoyo brindado.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Diabetes. Disponible en: www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/ (consultado 18 junio de 2009)
- Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad. Veinte principales causas de enfermedad a nivel nacional por grupo de edad. Población general. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- Sistema Nacional de Información en Salud. Diez principales causas de mortalidad en hombres y en mujeres 2007. Disponible en: http://www.sinais.salud.gob.mx/descargas/xls/diezprincasasmort2007_C.xls
- Kuri-Morales P, Emberson J, Alegre-Díaz J, et al. The prevalence of chronic diseases and major disease risk factors at different ages among 150,000 men and women living in Mexico City: cross-sectional analyses of a prospective study. *BMC Public Health* 2009;9:9.
- Olaiz Fernández G, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med* 2002;19:994-999.
- Bouchard C, Perusse L. Genetics of causes and manifestations of the metabolic syndrome. In: Crepaldi G, Tiengo A, Manzato E (eds). *Diabetes, obesity and hyperlipidemia: The plurimetabolic syndrome*. Amsterdam: Elsevier Science, 1993;p:67-74.
- Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Copples LA, et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: The Framingham offspring study. *Diabetes* 1997;46:1594-1600.
- Kannel WB. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb* 2000;6:60-66.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- Bueno H. Prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus. *Puesta al día. Diabetes y enfermedades cardiovasculares* 2002;55:975-986.
- Lohman T, Roche A, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1988.
- Alberti FGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf. Consultado el 8 de junio de 2010.
- Calderín BR, Yáñez QM, Márquez PI, et al. Síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol [online]*. 2005;16(3) Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php>, Consultado el 8 de junio de 2010.
- Cuevas-Alvarez NA, Vela-Otero Y, Carrada-Bravo T. Identification of risk factors in relatives of type-2 diabetics. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44:313-320.
- Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Rull JA. Management of the metabolic syndrome as a strategy for preventing the macrovascular complications of type 2 diabetes: controversial issues. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:145-158.
- Pomara F, Russo G, Amato G, Gravante G. Familiar history and predictive risk factors to type 2 diabetes: a cross sectional study in young Sicilian subjects of both sexes. *Panminerva Med* 2005; 47:259-264.
- Valdez R. Detecting undiagnosed type 2 diabetes: family history as a risk factor and screening tool. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:722-726.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-2749.
- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-581.
- Lorenzo C, Williams K, González-Villalpando C, Harnner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-92 and 1997-99 despite more central obesity. *Diabetes Care* 2005; 28:2480-2485.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gonzalez-Villalpando C, et al. Design and validation of a population-based definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2420-2426.

La obesidad como factor de riesgo de la hipertensión de bata blanca en pacientes de consulta externa

Javier Fernando Cuevas Bucio,* Gerardo Sánchez Hernández,** Roberto Espinoza Soriano**

RESUMEN

Antecedentes: la definición precisa de la hipertensión de bata blanca es objeto de discusión; se define como la presión sistólica mayor de 140 mmHg o la presión diastólica mayor o igual de 90 mmHg medida en un paciente que se encuentra en un hospital o consultorio médico.

Objetivo: conocer si existe asociación entre la obesidad y la hipertensión arterial de bata blanca en pacientes de consulta externa.

Material y método: estudio transversal, analítico y comparativo efectuado en pacientes con una cifra tensional alta. El personal de enfermería del Hospital General de Ticoman identificó a los sujetos de estudio. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 18 a 80 años de edad sin diagnóstico previo de hipertensión arterial. Y los de no inclusión: diabetes mellitus tipo 1 o 2, insuficiencia renal, embarazo, hipertiroidismo, cardiopatía o en tratamiento con medicamentos que modifican la presión arterial, pacientes sometidos a procedimientos dolorosos o estresantes, o que no acepten participar en el estudio. Determinar la asociación con la razón de momios.

Resultados: se incluyeron 49 pacientes con hipertensión inicial. Se confirmaron 27 (55%) pacientes con hipertensión arterial sistémica y 22 (45%) con hipertensión de bata blanca. La asociación entre IMC>30 e hipertensión de bata blanca, determinada mediante la razón de momios fue igual a 4.53 (IC95% 1.34-15.37; p de una cola=0.01, p de dos colas=0.02); y la asociación con circunferencia abdominal elevada fue de RM=0.77 (IC95% 0.23-2.52; p de una cola=0.45, p de dos colas=0.76).

Conclusión: la prevalencia en nuestro medio hospitalario de hipertensión de bata blanca fue de 45%. La obesidad puede ser un factor de riesgo para esta enfermedad. Es necesario realizar otro diseño metodológico para corroborar la causalidad.

Palabras clave: hipertensión, bata blanca, obesidad.

ABSTRACT

Background: The precise definition of white coat hypertension (WCH) has been an issue for discussion and debate; it is defined as the systolic blood pressure over 140mm Hg or diastolic blood pressure over or equal to 90 mm Hg measured on a patient who is in a hospital or medical office, and blood pressure at home must be under 135/85 mm Hg.

Material and Method: Nursery employees from Ticoman General Hospital identified patients with a high tensional number. The inclusion criteria were: eighteen-to-eighty-year-old patients without previous arterial hypertension diagnosis. And the non-inclusion criteria were: diabetes mellitus type 1 or type 2, renal insufficiency, pregnancy, hyperthyroidism, cardiopathies or the usage of medicines that modify the blood pressure, patients under painful or stressful procedures, and/or their refusal to be part of the study. Association will be determined with the OR.

Results: 49 starting hypertension patients were included, from which 27 (55%) arterial systemic hypertension patients were confirmed, and 22 (45%) white coat hypertension patients as well. The association of BMI>30 with the presence of white coat hypertension, determined through the OR was OR=4.53 (IC95% 1.34-15.37; p=0.01; and the association with high abdominal circumference was OR=0.77 (IC95% 0.23-2.52; p: 0.45).

Conclusion: Obesity may be a risk factor for the WCH, whose prevalence in our hospital environment was 45%.

Key words: White Coat Hypertension, Obesity.

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

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

Este artículo debe citarse como: Cuevas-Bucio JF, Sánchez-Hernández G, Espinoza-Soriano R. La obesidad como factor de riesgo de la hipertensión de bata blanca en pacientes de consulta externa. Med Int Mex 2011;27(1):11-16.

Correspondencia: Dr. Javier Fernando Cuevas Bucio. Calle Albert 26-102, colonia Albert, México 03560, DF.

Recibido: 10 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

www.nietoeditores.com.mx

La definición precisa de hipertensión de bata blanca ha sido objeto de discusión y de debate; como su nombre lo sugiere, es la elevación anormal de la presión arterial en la persona que se encuentra en un hospital o en un consultorio médico. Hoy en día esta definición requiere cambios porque los médicos frecuentemente no utilizan bata blanca y la elevación anormal de la presión arterial ocurre por el mero efecto de que el paciente es atendido por una persona que trabaja en un hospital o en un consultorio médico.¹ En términos generales, la hipertensión de bata blanca se define como la presión sistólica mayor de 140 mmHg o la presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg medida en un paciente que se encuentra en un hospital o consultorio médico. Muchos expertos concuerdan con la idea de que la automedición de la presión arterial en casa tiene que ser menor de 135/85 mmHg.^{2,3}

La presión ambulatoria continua se define como la toma automatizada de la presión arterial braquial durante un periodo de 24 horas en pacientes a lo largo de su actividad diaria normal; este método ha sido utilizado por más de 30 años en la práctica clínica de hipertensión; inicialmente se realizaba en estudios cardiovasculares durante el sueño, el trabajo y la actividad física.¹⁰

El efecto de la hipertensión de bata blanca se manifiesta en pacientes en condiciones de estrés en el consultorio o en un hospital, con la elevación de la presión arterial. Este efecto es muy frecuente en pacientes diagnosticados como hipertensos, hasta en 35%. Esta observación es otra indicación de la toma ambulatoria de la presión arterial. Durante la pasada década, muchos estudios demostraron que los pacientes no tratados, con diagnóstico reciente de hipertensión basada en la toma de la misma en el consultorio u hospital han tenido un mejor resultado en cuanto a la certeza diagnóstica, que los pacientes no tratados farmacológicamente diagnosticados con la medición de presión arterial ambulatoria.¹¹

Está demostrado que el estrés no se manifiesta con taquicardia, con cifras mayores de 85 latidos por minuto, sino que se basa en estudios que demuestren que las cifras altas de presión arterial, por efecto de la bata blanca, no expresan ningún síntoma de agitación, como sudoración, taquicardia, etc. Por esta razón está indicada la toma de la presión arterial en el domicilio, aunque estas tomas ambulatorias de la presión sean con algunos errores, como ciertas situaciones diarias que someten a estrés y que son imperceptibles, incluso para el mismo paciente.¹²

Para el diagnóstico de hipertensión arterial en este protocolo se tomará en cuenta la clasificación del JNC-VII.

Clasificación	Presión arterial sistólica	P arterial diastólica
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Pre-hipertenso	120 a 139 mmHg	80 a 89 mmHg
Hipertenso 1	140 a 159 mmHg	90 a 99 mmHg
Hipertenso 2	> 160 mmHg	>100 mmHg

La presión arterial es una variable fluctuante influida por múltiples factores físicos y psicológicos, por eso muchas personas con cifras de presión arterial elevadas en el hospital o clínica médica no las tienen en el domicilio. La prevalencia del síndrome de bata blanca en el hospital está entre 21 y 25%, cifras controvertibles a pesar de que muchos estudios sugieren el manejo conservador, por tal motivo este síndrome es de importancia económica, social, y médica.^{10,13}

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados, que afecta a la mayoría de las personas. Para hacer el cálculo de obesidad es indispensable medir el índice de masa corporal, que se calcula dividiendo el peso entre la talla al cuadrado. El índice de masa corporal normal se ubica entre los límites de 18.5 a 24.9 kg/m². Se considera sobrepeso cuando el índice de masa corporal está entre 25 y 29.9 kg/m², y obesidad cuando es mayor de 30 kg/m². La prevalencia de obesidad se ha incrementado 75% con respecto a 1980.

Otra forma de medir o calcular la obesidad como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares es la circunferencia de la cintura.¹⁶

Clasificación de sobrepeso y obesidad según el IMC (OMS)

	Clase de obesidad	IMC (kg/m ²)
Infrapeso		< 18.5
Normal		18.5-24.9
Sobrepeso		25.0-29.9
Obesidad	I	30.0-34.9
	II	35.0-39.9
Obesidad extrema	III	≥ 40

Antecedentes

Estudios realizados en los últimos 20 años demuestran la importancia de este síndrome en los pacientes diagnosticados como hipertensos cuando tienen cifras normales de

presión arterial fuera del consultorio médico o del hospital.⁵ También puede sobreestimar el grado de hipertensión en estos pacientes. Aún así, hay muchos aspectos de este síndrome que no están del todo claros, y que son motivo de discusión y de debate.²

De acuerdo con algunos estudios, la incidencia de hipertensión de bata blanca se ubica entre 35 y 45% de los hipertensos ya diagnosticados en consulta externa; sin embargo, otros estudios sugieren que esta cifra está subestimada.⁹

Planteamiento del problema

La hipertensión de bata blanca se observa en alrededor de 35% de los pacientes de consulta externa que reciben tratamientos innecesarios, aunque no se tiene una estimación real de la prevalencia de este síndrome en nuestros hospitales. Esta enfermedad se subdiagnostica y, con frecuencia, confunde con hipertensión arterial sistémica, ya que basta con una cifra de presión arterial diastólica o sistólica, para considerarse hipertensión arterial sistémica e iniciar el tratamiento farmacológico. El paciente en consulta externa es objeto de múltiples factores estresantes, uno de ellos el médico que, con la seriedad con que se desenvuelve, infunde temor y, en ocasiones, ansiedad cuando realiza la exploración física, o el paciente con dolor, e incomodidad causados por punciones o procedimientos. No es lo ideal diagnosticar hipertensión arterial en un hospital, a menos que se curse con una crisis hipertensiva. La obesidad es un factor de riesgo conocido y estudiado para hipertensión arterial sistémica y sus complicaciones secundarias, pero aún no hay estudios en esta red de hospitales que avalen la relación de la obesidad con el síndrome de bata blanca.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la obesidad e hipertensión arterial de bata blanca en pacientes de consulta externa?

Justificación

Los pacientes de consulta externa, independientemente de cuál sea la causa de la visita, están expuestos a distintos factores de estrés, como el temor o nerviosismo al contacto con el médico; por tal motivo, la toma de la presión arterial con varios factores que alteran el resultado de la misma, es algo muy común en estos pacientes. La hipertensión arterial de bata blanca es un padecimiento muy frecuente hoy en día, causante de errores diagnósticos y tratamientos

médicos inútiles, que podrían llevar a complicaciones y a elevados costos económicos para el paciente y la institución de salud.

La prevalencia de este padecimiento no se ha estudiado ampliamente, sobre todo relacionándolo con un factor de riesgo, en este caso la obesidad; por eso creemos de suma importancia conocer esta prevalencia para determinar la importancia real de este padecimiento y así tener un panorama real de este padecimiento en nuestros hospitales. La obesidad es un factor de riesgo de ciertas enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, pero no se ha estudiado si tiene relación en el desarrollo de la hipertensión de bata blanca, así que si se corrobora dicha relación es más probable que hagamos un diagnóstico más adecuado en relación con el tipo de hipertensión.

Hipótesis

a) Nula (H0)

La obesidad no es un factor de riesgo para hipertensión arterial de bata blanca en pacientes de consulta externa.

b) Alterna (H1)

La obesidad es un factor de riesgo para hipertensión arterial de bata blanca en pacientes de consulta externa.

OBJETIVOS

a) General

Determinar la asociación entre obesidad e hipertensión de bata blanca en pacientes de consulta externa.

b) Específicos

1. Identificar la hipertensión de bata blanca en pacientes de consulta externa y sus respectivos controles.
2. Determinar variables antropométricas, incluido el índice de masa corporal.
3. Determinar la asociación de riesgo entre obesidad e hipertensión de bata blanca.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico y comparativo efectuado en pacientes que acuden al Hospital General de Ticomán, México, DF, de 18 a 80 años de edad, sin diagnóstico previo de hipertensión arterial. Se excluyeron quienes tuvieron diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 o 2, insuficiencia renal, embarazo, hipertiroidismo, cardio-

patía o estuvieran siendo tratados con medicamentos que modifican la presión arterial, o recibían procedimientos dolorosos o estresantes, o que no aceptaron participar en el estudio. No se estableció ningún criterio de interrupción. Como criterios de exclusión o eliminación se consideraron: negativa de los pacientes a continuar en el estudio, cambio de domicilio o falta de los datos suficientes para el análisis. El tipo de muestreo fue por cuota.

Cálculo del tamaño de muestra

Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 \cdot (p(1-p))}{d^2}$$

n= cálculo de la muestra

Z_{α/2}= valor Z del error alfa con una confianza de 95% asignando a alfa= 0.05

P= prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable

$$n = \frac{(1.96)^2 + (.35 (1 - 0.35))}{2 (0.65 - 0.35)} = 45$$

El personal de enfermería del Hospital General de Ticomán identificó a los pacientes con una cifra tensional alta y que cumplían con los criterios de inclusión. La cifra tensional se confirmó en ambos brazos, con un descanso previo de por lo menos 15 minutos, y con una técnica adecuada para la medición. En el mismo consultorio se realizó la somatometría establecida: peso, talla y circunferencia abdominal. Se llenó una hoja de recolección de datos. A los pacientes se les dio una cita en la que se les entregó un monitor ambulatorio de la presión arterial y se citaron posteriormente para registrar el resultado.

Plan de análisis estadístico y modelo matemático

Para la estadística descriptiva se utilizaron media aritmética y desviación estándar para describir las características poblacionales basales de: edad e índice de masa corporal, comparadas con T de Student. Las variables: género, antecedentes familiares de hipertensión arterial y tabaquismo se compararon con χ² o prueba exacta de Fisher, de acuerdo con la distribución de cada variable.

<i>Variable (índice / indicador)</i>	<i>Tipo</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Calificación</i>	<i>Fuente (en forma genérica)</i>	<i>Análisis / control</i>
Obesidad	Independiente	Índice de masa corporal ≥ 30 y/o un índice cadera-cintura mayor de 80 en mujeres y mayor de 90 en hombres.	Obesidad SI / NO	Cualitativa	Estadimetro	IMC = peso/ Talla ²
Hipertensión arterial sistémica	Dependiente	Cifra tensional >140/90 mmHg en dos ocasiones, y confirmado por determinación ambulatoria	mmHg hipertenso SI / NO	Cualitativa	Esfigmomanometro aneroide y Monitoreo ambulatorio de la presión arterial	
Hipertensión de Bata Blanca	Dependiente	Cifra tensional >140/90 mmHg en dos ocasiones, y sin confirmación por determinación ambulatoria	mmHg hipertenso bata blanca SI / NO	Cualitativa	Esfigmomanometro aneroide y Monitoreo ambulatorio de la presión arterial	

Se utilizó razón de momios para analizar la asociación de riesgo entre obesidad e hipertensión de bata blanca. Además, se estimó el intervalo de confianza del 95%, y se consideró significación estadística cuando la $p < 0.05$

RESULTADOS

Se incluyeron 49 pacientes con hipertensión inicial, de los que se confirmaron 27 (55%) con hipertensión arterial sistémica y 22 (45%) con hipertensión de bata blanca. Las características del grupo de estudio se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características basales del grupo de estudio.

Variable	HAS (n=27)	Hipertensión de bata blanca (n=22)	p
Edad (años) ± DE	42.7 ± 11.6	38.8 ± 9.7	0.21
Género (masculino-femenino)	13:14	10:12	0.5
Antecedentes heredo-familiares	14/27	2/22	0.001
Tabaquismo	15/27	6/22	0.04
IMC > 30	10/27	16/22	0.01
Circunferencia abdominal > 80 mujeres, >90 hombres	8/27	13/22	0.03

En el grupo estudiado se encontró una media (± DE) de 32.2 kg/m² de IMC y 85 cm de circunferencia abdominal. La prevalencia general de IMC > 30 fue de 53% y de circunferencia abdominal > 80 de 47%.

En los pacientes con hipertensión de bata blanca se encontró una media (± DE) de 32.6 kg/m² de IMC y 86 cm de circunferencia abdominal. Mientras que en hipertensión arterial sistémica hubo una media (± DE) de 30 kg/m² de IMC y 80 cm de circunferencia abdominal.

Cuadro 2.

	Hipertensión de bata blanca	No hipertensión de bata blanca
IMC ≥ 30	16	10
IMC < 30	6	17

Cuadro 3.

	Hipertensión de bata blanca	No hipertensión de bata blanca
C. abdominal elevada	13	8
C. abdominal normal	19	9

La asociación del IMC > 30 con la hipertensión de bata blanca, determinada mediante la razón de momios fue =4.53 (IC95% 1.34-15.37; p de una cola=0.01, p de dos colas=0.02); y la asociación con circunferencia abdominal elevada fue de RM=0.77 (IC95% 0.23-2.52; p de una cola=0.45, p de dos colas=0.76) como se observa en la Figura 1.

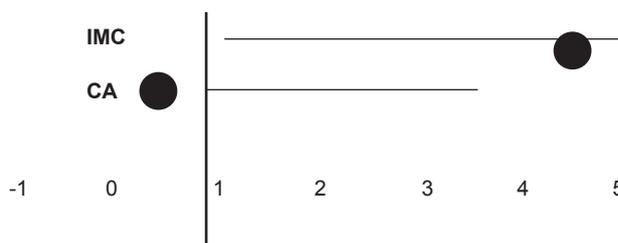


Figura 1. El riesgo atribuible para los expuestos, en este caso los obesos, fue de 0.35.

DISCUSIÓN

La prevalencia de hipertensión de bata blanca encontrada en la bibliografía internacional es de entre 35 y 40%. La encontrada en este estudio es de 45%. Estos datos son de gran utilidad para poder estimar el gran problema existente con esta enfermedad, y darle la importancia debida. El objetivo principal de este estudio fue determinar la obesidad como factor de riesgo para hipertensión de bata blanca, que se documentó con un riesgo relativo mayor de 2. Para hipertensión arterial sistémica de igual forma fueron determinantes el antecedente de hábito tabáquico y los antecedentes heredo-familiares, por lo que puede existir un sesgo en este sentido. Para poder establecer causalidad hubiera sido de utilidad

determinar primero a dos grupos, uno de obesos y otro de no obesos, para posteriormente determinar la prevalencia de hipertensión de bata blanca en cada grupo.

En otros estudios quizá sea de utilidad dar seguimiento posterior al MAPA, porque el paciente continúa estando bajo varios factores de riesgo y, de esta forma, poder establecer de mejor manera algunos factores de riesgo.

Algunos factores de riesgo que pudieran estar relacionados con esta enfermedad, y que no se tomaron en cuenta en este estudio, como la ingestión de alcohol y café, quizá la profesión, entre otros, será de gran utilidad considerarlos en otro estudio con más factores relacionados.

Es indudable que hacen falta más estudios que permitan corroborar la asociación definitiva entre obesidad e hipertensión de bata blanca, recolectar pacientes obesos y no obesos, para posteriormente diagnosticar hipertensión de bata blanca.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la hipertensión de bata blanca en nuestros hospitales es de 45%. La obesidad puede ser un factor de riesgo para hipertensión de bata blanca. Para poder establecer dicha causalidad se tendrán que hacer, posteriormente, otros estudios con diferente metodología.

Recomendaciones

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes con cifras aisladas de hipertensión, son originados por hipertensión de bata blanca, por lo que tenemos que diagnosticar con los medios que dispongamos dicha enfermedad. De esta forma racionaremos de una mejor forma la prescripción de antihipertensivos. Así mismo, la obesidad, como factor de riesgo de otra enfermedad, será otro motivo para poner nuestro empeño en la prevención.

REFERENCIAS

1. Mehmet Rami Helvaci, et al. What a high prevalence of white coat hypertension in society. *Internal Medicine* 2006;45:670-674.
2. Landray MJ, Lip GYH. White coat hypertension: a recognized syndrome with uncertain implications. *Journal of Human Hypertension* 1999;13:5-8.
3. White WB. Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:2377-2378.
4. Villalba-Alcalá F, et al. Ambulatory blood pressure monitoring to study white coat effect in patients with hypertension followed in primary care. *Revista Española de Cardiología* 2004;57:652-650.
5. Augustovski FA, et al. The deep-breath test as a diagnostic maneuver for white-coat effect in hypertensive patients. *J Amer B Family Pract* 2004;17:184-189.
6. Nakashima T. White-coat hypertension contributes to the presence of carotid arteriosclerosis. *hipertension Reserch* 2004;27:10.
7. Owens P, et al. Monitoring diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure. *J Amer Heart Ass* 1999;34:267-272.
8. Moser M, et al. Resistant or difficult to control hypertension. *New England J Med* 2006;355:385-392.
9. Curgunlu A, et al. Hyperhomocysteinemia an additional risk factor in white coat hypertension. *Internal Heart Journal* 2005;46:245-254.
10. Tseng YZ. Applications of 24-hour noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Formos Med Assoc* 2006;105(12).
11. Yamagishi T. Beneficial effect of cilnidipine on morning hypertension and white-coat effect in patients with essential hypertension. *Hypertens Reserch* 2006;29(5).
12. Owens P, et al. Monitoring diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure. *J Amer Heart Assoc* 1999;34:267-272.
13. García-Río F. White coat hypertension in patients with syndrome obstructive sleep apnea-hypopnea. *Chest* 2004;125:817-822.
14. Verdecchia P, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *J Amer Heart Assoc* 2005;45:203-208.
15. Kaplan N. Measurement of blood pressure. In: *Clinical Hypertension*. Baltimore: William and Wilkins, 1994.
16. Alastair JJ. Obesity. *New Engl J Med* 2002;346:591-602.

Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos

Manuel Antonio López-Hernández,* José Luis Alvarez Vera*

RESUMEN

Antecedentes: las condiciones hematológicas asociadas con hemosiderosis adquirida incluyen: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, neoplasias y las secundarias a transfusiones múltiples. Es necesario su tratamiento, generalmente contemplado sólo en casos extremos. No se conoce la incidencia real de quienes requieren quelantes.

Objetivo: identificar la frecuencia de sobrecarga de hierro mediante ferritina sérica, en pacientes mayores de 15 años, con hemopatías, atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Pacientes y método: estudio transversal, sin asignación al azar, unicéntrico, prospectivo y descriptivo. Pacientes mayores de 15 años de edad, con algún padecimiento que haya requerido transfusión de más de tres unidades de glóbulos rojos. Se excluyeron: hemocromatosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia ferropriva, sepsis y leucemias con actividad neoplásica. Se determinaron las concentraciones de ferritina sérica (inmunoensayo). Otras variables estudiadas fueron: tiempo de evolución, tratamiento, número de transfusiones, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y creatinina.

Resultados: se incluyeron 54 pacientes. Enfermedades de base: leucemias agudas (n= 32), síndromes mielodisplásicos (n=10), mieloma múltiple (n=8) y leucemia crónica (n=4). Promedio de unidades transfundidas: 12 (4-43). Recibían quimioterapia intensiva 28 e inmunosupresión 8. Promedio de ferritina 1,143 ng/mL (107 ng/mL- 3810 ng/mL). Fue mayor de 1'000 ng/mL en 54% de los enfermos. En la regresión lineal múltiple hubo relación con la cantidad de transfusiones (p= 0.0001) y elevación de las transaminasas (p= 0.003). La elevación de éstas sólo se asoció con la de la ferritina.

Conclusión: más de la mitad de los pacientes tuvo concentraciones de ferritina que requirieron quelantes. En pacientes con leucemia aguda la elevación de transaminasas se asocia con hiperferritinemia.

Palabras clave: hemosiderosis, hemosiderosis hepática, sobrecarga de hierro.

ABSTRACT

Background: Haematological conditions associated with acquired hemosiderosis include hemolysis, ineffective erythropoiesis, neoplasms and those secondary to multiple transfusions. Its treatment is necessary and generally contemplated only in extreme cases. The real incidence of those who require chelators is not known.

Objective: To identify the frequency of iron overload, by means of serum ferritin, in patients majors of 15 years, with hemopathies, taken care of in the *Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"*.

Patients and methods: Cross-sectional, non-randomized, single centre, prospective and descriptive study. Older than 15 years, with some condition that required transfusion of more than three units of red blood cell. Excluded: hemochromatosis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anaemia ferropriva, sepsis and leukemia with neoplastic activity. Serum ferritin was determined (immunoassay). Other studied variables: time of evolution, treatment, number of transfusions, transaminases, alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase and creatinine.

Results: 54 patients were included. Basic disease: acute leukemias (n = 32), myelodisplastic syndromes (n = 10), multiple myeloma (n = 8) and chronic leukaemia (n = 4). Transfused units averaged 12 (4-43). Receiving intensive chemotherapy 28 and immunosuppression 8. Average of ferritin 1'143 ng/mL (107 ng/mL - 3810 ng/mL). It was greater of 1'000 ng/mL in 54% of patients. In the multivariate regression there was relation with the amount of transfusions (p= 0.0001) and elevation of transaminases (p = 0.003). The elevation of these was only related with the ferritin.

Conclusion: More than half of patients had levels of ferritin requiring chelant agents. In patients with acute leukemia elevation of transaminases is associated with hiperferritinemia.

Key words: Hemosiderosis, Liver hemosiderosis, Iron overload.

El hierro es un metal muy abundante en la Tierra, pero escaso en los sistemas biológicos; interviene en el transporte de oxígeno y electrones; también como catalizador de muchas reacciones necesarias para el desarrollo, diferenciación y proliferación celulares. Su absorción está regulada por las células del epitelio intestinal. El control de las reservas corre a cargo de un sistema genéticamente coordinado en el que intervienen varios compartimentos de distribución y tres proteínas de gran importancia funcional que regulan los mecanismos de transporte (transferrina), reserva (ferritina) y utilización del mismo por las células (receptores de la transferrina).¹ La inexistencia en el ser humano de un sistema capaz de eliminar el exceso de hierro facilita su acumulación y con ello la lesión de tejidos vitales (corazón, páncreas e hígado, principalmente).

La reserva del hierro se encuentra en la forma de ferritina, un multímero de 24 subunidades constituido por dos tipos de cadenas: ligeras, de 19.7 kDa, (L) y pesada, de 21 kDa (H). Es capaz de almacenar en su núcleo hasta 4,500 moléculas de hierro en forma de hierro-oxihidroxifosfato.^{2,3,4} Prácticamente todas las células y líquidos biológicos del organismo contienen ferritina.

Existe una relación directa entre la ferritinemia y la ferritina celular, de forma que cada mg/L de ferritina sérica corresponde, aproximadamente, a 10 mg de hierro celular. Por esto, la ferritina sérica ha sido clínicamente utilizada como un indicador de las reservas de hierro intracelular.^{5,6}

El hierro no utilizado por otros tejidos es almacenado en el hígado, en condiciones normales o patológicas. Las mismas características que hacen del hierro un elemento insustituible por su capacidad de aceptar y donar electrones, hacen posible, en situaciones de atesoramiento patológico, causar lesiones tisulares importantes. El

exceso de hierro potencializa la formación de un oxígeno reactivo que ataca los lípidos celulares, proteínas y ácidos nucleicos.⁶

Al margen de la hemocromatosis primaria, la variedad secundaria es frecuente y asociada con múltiples enfermedades.⁷ En el contexto de la hematología son bien conocidas las distintas variedades de anemias hemolíticas,⁸ las asociadas con eritropoyesis ineficaz⁹ y todas las asociadas con transfusiones repetidas. Los paquetes de células rojas contienen, aproximadamente, 1 mg/mL de hierro, que explica el consecuente depósito excesivo de hierro. Tal sobrecarga se acumula progresivamente en pacientes con anemia crónica resistente, quienes requieren aporte de células rojas.

El tratamiento de la sobrecarga de hierro es con quelantes. Está indicado cuando las concentraciones de ferritina son superiores a 1,000 ng/mL.¹⁰ También se prescribe la desferoxamina, por vía subcutánea. Su aplicación es complicada y se refiere intolerancia frecuente.¹¹⁻¹⁴ En la actualidad se indica más el deferasirox por vía oral, de gran eficacia, seguridad y tolerabilidad.¹⁵

La morbilidad y mortalidad relacionada con altos valores de ferritina (lesiones hepáticas, cardíacas y otras) y la necesidad de tratamiento oportuno determinó la exigencia de conocer la frecuencia de sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedades hematológicas atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. El objetivo general de este estudio es conocer las concentraciones de ferritina sérica, en pacientes mayores de 15 años aquejados de enfermedades hematológicas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal, sin asignación al azar, unicéntrico, prospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, cualquier género, atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, entre marzo y mayo de 2009, con algún padecimiento hematológico que haya ameritado la transfusión de más de tres unidades de glóbulos rojos, en el curso de la evolución de su padecimiento base y que aceptaran participar mediante Carta de Consentimiento. Se excluyeron: enfermos con diagnóstico de hemocromatosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia por deficiencia de hierro, hemorragia activa, leucemias o linfomas con actividad neoplásica y quienes se encontra-

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

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López-Hernández. San Sebastián 44, colonia Chimalistac. México 01070, DF. Correo electrónico: lopema@prodigy.net.mx
Recibido: 24 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Hernández MA, Alvarez-Vera JL. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Int Mex* 2011;27(1):17-22.

ban con infección activa. Se eliminaron quienes carecían de registros completos.

Del expediente clínico se obtuvieron las siguientes variables: padecimiento de base, fecha del diagnóstico, tiempo de evolución, tipo de tratamiento, número de transfusiones de glóbulos rojos; concentraciones de transaminasas (AST/ALT), fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinina, todos ellos de la última semana. Se tomaron muestras de sangre periférica para determinación de ferritina por inmunoensayo. Los valores normales, para este método, en nuestro laboratorio, son de 500 ng/mL.

Se establecieron tres grupos, según las concentraciones de ferritina: grupo 1 con concentraciones bajas o normales (hasta 500 ng/mL), grupo 2 con concentraciones altas (501-1000 ng/mL), grupo 3 con concentraciones superiores y consideradas patológicas (>1001 ng/mL), y se buscó relación entre éstos con el sexo, la edad, el número de transfusiones, la enfermedad de base, el tipo de tratamiento y las restantes variables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores descriptivos se expresan en porcentaje. Las variables continuas en media y límites reales. Para propósitos inferenciales se usó la χ^2 con las correcciones necesarias de acuerdo con el tamaño de la muestra, y ANOVA o Kruskal Wallis. Se empleó el coeficiente de correlación para dos variables continuas y la regresión lineal múltiple para más de dos variables.

Definición de términos

- Politransfundido: paciente con antecedentes de más de tres unidades de glóbulos rojos transfundidas, no asociada con hemorragia activa.
- Unidad de glóbulos rojos: fracción que contiene glóbulos rojos, como resultante de la remoción casi completa del plasma de la sangre recolectada.¹⁶
- Quimioterapia intensiva: la que es capaz de eliminar las células de la médula ósea y pancitopenia grado 4, en forma temporal.
- Suspensión electiva: en caso de leucemias agudas, se refiere a la suspensión del tratamiento luego de completar el tiempo originalmente programado de quimioterapia, en remisión completa.
- Tratamiento inmunosupresor: el que altera de forma significativa la capacidad del sistema inmu-

nitario para responder a la estimulación antigénica, mediante la inhibición de la inmunidad humoral y celular.

- Remisión completa: en el caso de las leucemias agudas, ausencia de datos clínicos de la enfermedad, normalidad de la citología hemática y médula ósea normal con menos de 5% de blastos.
- Valores normales:
 - ALT/AST: 90 m/L
 - DHL: 90-250 m/L
 - Fosfatasa alcalina: 70-130 m/L
 - Creatinina: 0.5-1.4 mg/dL

RESULTADOS

Se incluyeron 54 pacientes. Sus características se indican en el Cuadro 1. La media de edad fue 43 años, con límites de 15 y 87 años; 27 eran hombres. La distribución según los diagnósticos mostró, en orden de frecuencia: leucemia mieloblástica aguda (LAM) 18, leucemia linfoblástica aguda (LAL) 14, síndrome mielodisplásico (SMD) 10, mieloma múltiple 8 y leucemia crónica 4.

La media del tiempo de evolución fue de 18 meses, con límites de 1 a 84. Estaban en tratamiento con quimioterapia intensiva o no intensiva 28 y 13; ocho recibían

Cuadro 1. Características generales de los pacientes (n=54).

<i>Variables</i>	<i>Resultado</i>
Edad, años (media, límites)	43 (15-87)
Femenino/masculino	27/27
Quimioterapia intensiva/no intensiva	28/13
Leucemia aguda mieloblástica	18
Leucemia aguda linfoblástica	14
Síndrome mielodisplásico	10
Mieloma múltiple	8
Leucemia crónica	4
Transfusiones previas (media, límites)	12 (4-43)
Ferritina ng/mL (media, límites)	1'143 (130-3'810)
Grupos 1/2/3	28/19/54
AST + ALT u/L	93 (23-361)
Deshidrogenasa láctica u/L	253 (106-2'540)
Fosfatasa alcalina u/L	113 (50-443)
Creatinina mg/dL	0.8 (0.3-6.5)

AST Aspartato aminotransferasa, ALT alanino aminotransferasa.

Grupo 1: Ferritina < 500 ng/mL

Grupo 2; Ferritina 501 a 1'000 ng/mL

Grupo 3: Ferritina > 1'000 ng/mL

tratamiento inmunosupresor y siete no recibían medicamentos; uno tenía un trasplante alogénico de células progenitoras (día +900).

La media de unidades de glóbulos rojos transfundidas fue de 12 (límites 4 y 43). Los promedios de unidades transfundidas, para las diferentes enfermedades fueron: leucemia mieloblástica aguda y leucemia linfoblástica aguda 16 y 14; SMD 12; mieloma múltiple y leucemia crónica 5 y 4. La diferencia fue significativa ($p=0.036$).

La cifra media de ALT/AST fue de 92.8 m/L (límites de 23 μ /l-361 μ L); de DHL 252 m/L (límites 106 m/L-476 m/L) y de fosfatasa alcalina 113 m/L (límites 50 u/L-443 uL). Los valores de creatinina fueron normales.

El promedio de ferritina fue de 1,143 ng/mL (límites de 107 ng/mL- 3810 ng/mL). El grupo con valores normales (Grupo 1) fue de 27%. El grupo con valores altos (Grupo 2) fue de 19% y el grupo con valores patológicos (Grupo 3) fue 54%.

La edad y el sexo no tuvieron relación con las concentraciones de ferritina ($p=0.15$ y $p=0.61$). El coeficiente de correlación entre el tiempo de evolución, a partir del diagnóstico inicial, y los valores de ferritina tampoco fue significativo ($p=0.24$). Los promedios de ferritina, de acuerdo con la enfermedad de base fueron: LAM 1,438 ng/mL; LAL 1,058 ng/mL; SMD 1,511 ng/mL; mieloma múltiple 535 ng/mL y leucemias crónicas 531 ng/mL. Los enfermos con leucemia aguda se encontraban en remisión completa y el tiempo mínimo con la enfermedad fue de tres meses. Algunos recibían quimioterapia intensiva ($n=28$) y otros no ($n=13$). La comparación de las cifras de ferritina, entre una y otra de estas quimioterapias, no fue significativa ($p=0.153$). Tampoco hubo correspondencia con el tratamiento inmunosupresor ($p=0.34$). Se incluyó un paciente con leucemia aguda y trasplante alogénico de células progenitoras con concentraciones de ferritina de 3,332 ng/mL

No se encontró relación entre ferritina y concentraciones de DHL o fosfatasa alcalina ($p>0.10$). La cifra de ALT/AST, elevada en 52% de los enfermos, se relacionó con los valores de ferritina ($p=0.0001$).

El promedio de transfusiones en todo el grupo fue de 12 (4-43); al relacionar el número de unidades transfundidas con las concentraciones de ferritina, el coeficiente de correlación fue significativo con $p=0.0001$ (Figura 1).

En el análisis de regresión múltiple (Cuadro 2) los valores de ferritina tuvieron relación significativa con el tipo

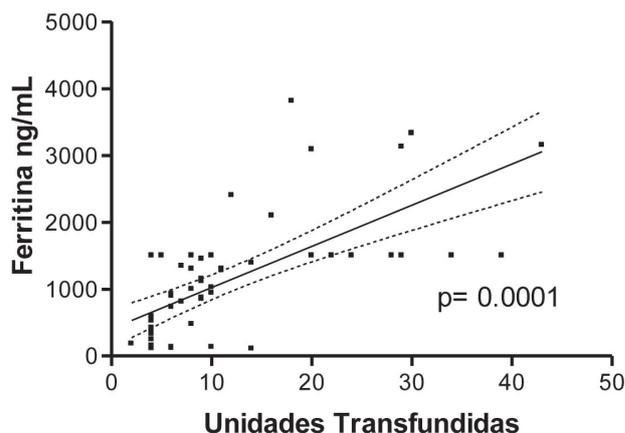


Figura 1. Correlación entre la cantidad de unidades de glóbulos rojos transfundidas y los concentraciones de ferritina

Cuadro 2. Asociación de las concentraciones de ferritina con las otras variables. Análisis de regresión multivariada (Pearson)

Factor	Significancia
Edad	0.367
Meses de evolución	0.649
Enfermedad básica	0.252
Transaminasas	0.003
Deshidrogenasa láctica	0.646
Fosfatasa alcalina	0.641
Tipo de tratamiento	0.090
Unidades de globulos rojos	0.0001

de enfermedad (leucemias agudas y síndrome mielodisplásico), cantidad de unidades transfundidas de glóbulos rojos y cifras de ALT/AST. No hubo relación con la edad, tipo de tratamiento, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica o tiempo de evolución.

La regresión múltiple, entre las concentraciones de ALT/AST y las restantes variables, sólo mostró asociación con las concentraciones de ferritina ($p=0.003$). No la hubo con edad, tipo de tratamiento, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica o tiempo de evolución.

DISCUSION

La sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones múltiples en los pacientes afectados de enfermedades hematológicas, es un tema que actualmente es objeto de múltiples estudios en virtud de las graves complicaciones

que se manifiestan. Tres estudios en diferentes partes del mundo concluyen que existe riesgo de cirrosis hepática en los pacientes con hemocromatosis cuyas concentraciones de ferritina son superiores a 1,000 ng/mL.¹⁷ En este estudio, con pacientes de diferentes enfermedades, se encontró que sólo 28% está sin riesgo de hemocromatosis. Los pacientes del grupo 2 pueden considerarse sólo en riesgo, pero los del grupo 3, que son más de la mitad, requieren tratamiento quelante, según los criterios vigentes.

La mayoría de los enfermos aquí estudiados padecen leucemia aguda y en ellos se encontró incremento de la ferritina. Se informan resultados semejantes en una publicación de 590 pacientes en los que 94% mostró este hallazgo y, además, se encontró menor supervivencia en relación con la hemosiderosis. Está descrito que en estas enfermedades, con actividad neoplásica, la ferritina aumenta por redistribución de las reservas de Fe, requerimientos mayores de las células malignas, incremento en la síntesis de eritropoyetina, mayor expresión de receptores de transferrina y mayor absorción de Fe.¹⁹ Sin embargo, los enfermos vistos por nosotros se encontraban en remisión completa, varios en suspensión electiva de quimioterapia, así que la elevación de la ferritina obedece a otras causas. Cada uno de estos pacientes recibió, en promedio, 14 o más unidades de glóbulos rojos (dos arriba del promedio general), el incremento de la ferritina sólo puede relacionarse con las transfusiones. Esta relación es también clara en el caso de los síndromes mielodisplásicos.

Más de la mitad de los individuos estudiados tuvieron elevadas la AST/ALT. En el análisis multivariado sólo se encontró relación con las cifras de ferritina. Las transaminasas aumentan en proporción con mayores depósitos de Fe tisular. Es oportuno suponer que las cifras elevadas de transaminasas obedecen a este fenómeno. Tal alteración ha sido publicada por varios autores,²⁰ y traduce el daño hepático por sobrecarga de Fe. Una consideración frecuente, en enfermos con leucemia aguda, que reciben o recibieron quimioterapia intensiva, es atribuir la elevación de las transaminasas al efecto tóxico del tratamiento. Aunque esto es factible, nosotros no encontramos, en la regresión multivariada, asociación con el tipo de quimioterapia proporcionada. Es razonable, si la ferritina se encuentra por arriba de 1,000 ng/mL, tratar con quelantes oportunamente, para evitar reducir las dosis de quimioterapia en forma innecesaria.

Varios enfermos con leucemias agudas son aptos para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hay informes²¹ que señalan concentraciones de ferritina superiores a 1,000 ng/ μ L, que es un factor de riesgo para enfermedad injerto contra hospedero agudo y un predictor de mortalidad temprana. Estos datos apuntan, también, a la necesidad de quelación en pacientes con leucemias agudas, aptos para trasplante, que aquí se clasifican en el Grupo 3.

La sobrecarga de hierro varía en distintas enfermedades dependientes de transfusiones. Nuestros hallazgos de incremento en la ferritina, asociado con transfusiones múltiples, en los SMD están suficientemente discutidos y la necesidad de tratarlos con agentes quelantes, también.²²

CONCLUSIÓN

La mayoría de los enfermos hematológicos que requieren apoyo transfusional con glóbulos rojos tienen concentraciones de ferritina superiores a 1,000 ng/mL. es necesario determinar este compuesto para iniciar la terapia de quelación con oportunidad. En los enfermos con leucemia aguda y elevación de AST/ALT es preciso descartar hemosiderosis y usar quelantes, antes de atribuir la elevación enzimática a toxicidad por quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Torti FM. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-3515.
2. Vives Corrons JL, Altes A. Anemia ferropénica y trastornos del metabolismo del hierro. *Hematología clínica*. 5ª ed. Madrid: Elsevier, 2006; p:125-161.
3. Gelvan C, Fibach E. Ferritin uptake by human erythroid precursors is a regulated iron uptake pathway. *Blood* 1996;88:3200-3207.
4. Cazzola M, Deza L, Bergamaschi G, Barosi G, Bellotti V. Biologic and clinical significance of red cell ferritin. *Blood* 1983;62:1078-1087.
5. Sharmistha G. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood* 2004;103:2369-2376.
6. Brittemham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003;101:15-19.
7. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, et al. Patients with biochemical iron overload: causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Annals of Hematology* 2003;82:127-130.
8. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, et al. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Hematologica* 2008;93:917-920.
9. Ronald JE, Sheldon M. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood* 1977;49:147-153.

10. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115:239-252.
11. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-761.
12. Timothy B. Iron Chelators for the Treatment of Iron Overload Disease: Relationship Between Structure, Redox Activity, and Toxicity. *American Journal of Hematology* 2003;73:200-210.
13. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003;121(1):187-189.
14. Glickstein H, et al. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. *Blood* 2005; 106:3242-3250.
15. Hoffbrand AV. Recent advances in the understanding of iron metabolism and iron-related diseases. *Acta Haematol* 2009;122(2-3):75-77.
16. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos".
17. Waalen J, Felitti V. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood* 2008;111:3373-3377.
18. Armand P, Haesook T, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplant serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-4588.
19. Wick M, Pinggera W, Lehman P. Clinical aspects and laboratory iron metabolism, anemias. New York: Springer, 2003;p:27.
20. Jensen PD, Finn T, Thorkil C, Nielsen JL, Ellegaard J. Relation between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003;101:91-96.
21. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Patane K, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:799-805.
22. Jabbour E, Kantarjian H, Koller C, Taher A. Red Blood Cell Transfusions and Iron Overload in the Treatment of Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Cancer* 2008;112:1089-1095.

Prevalencia de síndromes geriátricos en una residencia de mujeres de edad avanzada

Lorenza Martínez Gallardo,* Carlos d'Hyver de las Deses*

RESUMEN

Objetivos: determinar la prevalencia de síndromes geriátricos en las mujeres de una residencia para personas de edad avanzada y compararla con la encontrada en el servicio de Geriatria de un centro hospitalario y con la reportada en la bibliografía geriátrica.

Pacientes y método: estudio descriptivo, transversal, efectuado en un grupo de mujeres adultas mayores que viven en una residencia, a quienes se les realizó una valoración geriátrica completa.

Resultados: se incluyeron 171 mujeres, con promedio de edad de 81.3 años. El síndrome geriátrico más frecuente fue la afección de pies, con prevalencia de 93%. Los menos frecuentes fueron: incontinencia fecal, delirium, trastornos hidroelectrolíticos y abuso-maltrato con 0%. Las caídas, la depresión y el deterioro cognitivo tuvieron la misma prevalencia en la residencia y en el hospital.

Conclusiones: la prevalencia de síndromes geriátricos en nuestra población está determinada por el nivel socioeconómico, cultural y por la misma edad. El conocimiento de la frecuencia de los síndromes geriátricos permite desarrollar programas de educación, promoción de la salud, detección oportuna, programas de actividad física o intervenciones individuales que mejoran la calidad de vida de los adultos mayores.

Palabras clave: ancianos, síndromes geriátricos.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of geriatric syndromes among women living in a residence for the elder and compare them to those in a hospital in a geriatric ward.

Patients and methods: Descriptive, transversal study of older women living in a residence to which a geriatric assessment was performed.

Results: 171 patients were included, with an average of 84 years of age, all of them women. The assessment permitted identifying 23 geriatric syndromes. The most frequent of them was foot disease with a prevalence of 93%, the least frequent were fecal incontinence, delirium, hydroelectrolytic disturbances and abuse or mistreatment with no report of any of them. Comparatively, falls, depression and cognitive impairment had the same prevalence in the residence and the hospital.

Conclusions: Geriatric Syndromes prevalence in our population is determined by socioeconomical status, culture and age. Knowing the frequency of the main geriatric syndromes allows us to develop educational programs, health promotion programs, physical activity programs or individual interventions that could improve quality of life of one or every member of the community.

Key words: Elderly, Geriatric Syndromes

* Geriatria ABC Medical Center IAP.

Correspondencia: Dr. Carlos d'Hyver de las Deses. ABC Medical Center IAP, consultorio 408-409. Av. Carlos Graef Fernández 154, colonia Tlaxala Santa Fe. México 05300, DF. Correo electrónico: carlosdhyver@yahoo.com

Recibido: 11 de octubre, 2010. Aceptado: diciembre, 2010

Este artículo debe citarse como: Martínez-Gallardo L, d'Hyver de las Deses C. Prevalencia de síndromes geriátricos en una residencia de mujeres de edad avanzada. Med Int Mex 2011;27(1):23-28.

Los síndromes geriátricos son una herramienta muy útil para el geriatra y para todo médico, porque traducen integralmente el estado en el que se encuentra una persona de edad avanzada, sin tener que especificar la denominación de las enfermedades que padece, agrupando el conjunto de síntomas y signos que se manifiestan por diversas afecciones, que frecuentemente se encuentran entrelazadas, que producen por su interrelación una gran cantidad de enfermedades y llegan a producir la muerte.

Por su frecuente presentación y las consecuencias de las mismas a nivel personal, familiar y social, los síndromes geriátricos siempre deben tenerse en mente para que puedan desarrollarse acciones individuales o grupales, en el domicilio o en la comunidad para su mejor control y manejo. Conocer su prevalencia permite dar prioridad a actividades que, si bien no parecerían ser acciones o programas significativos, sí tienen alto impacto en la calidad de vida de las personas. El seguimiento de los diferentes síndromes geriátricos permite modificar o implantar nuevos programas para mejorar la comunidad, en este caso, la residencia Mater, parte de Techo Educación y Ayuda AC.

PACIENTES Y METODO

Estudio descriptivo, transversal, efectuado de abril a agosto de 2009 en un grupo de mujeres adultas mayores que viven en la casa Mater (180 mujeres). La valoración se realizó con motivo de un estudio relacionado con un padecimiento de los pies. Se excluyeron las residentes que no dieron su aprobación para utilizar sus datos.

El síndrome de caídas se definió como la coexistencia de dos o más eventos en un periodo de 12 meses; incontinencia urinaria a la pérdida involuntaria de orina que representará un problema social; la incontinencia fecal a la evacuación sin control de más de un mes de evolución; inmovilidad a la limitación de las funciones motoras que interfieren con las actividades básicas de la vida diaria. Estreñimiento a la evacuación de materia fecal menor a tres veces por semana, consistencia dura, dolor o necesidad de ayuda digital o de supositorios para lograr la expulsión.

Obesidad a un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m². Alteración del sueño al insomnio, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, o si dentro de la lista de medicamentos existía alguno indicado para conciliarlo. Cualquier alteración en los pies se tomó en cuenta para el estudio.

Ante la existencia de delirium o depresión se omitió la valoración cognitiva. Se consideró fragilidad a la existencia de cuando menos tres de los criterios siguientes: pérdida de peso (más de 3 kg en los últimos seis meses), lentitud (iget up and goï mayor a 20 segundos sin auxiliar de la marcha o mayor a 10 segundos con auxiliar), sedentarismo (actividad menor a dos horas por semana), dependencia en más de dos actividades básicas de la vida diaria, incluidos

el baño y el vestido, deterioro cognitivo, depresión, déficit sensorial no compensado o incontinencia.

Se definió como pérdida de la autonomía cuando el paciente era incapaz de realizar las actividades básicas de la vida diaria o actividades instrumentales de la vida diaria valoradas mediante las escalas de Lawton y Katz.

Se consideró déficit sensorial a las alteraciones visuales o auditivas que no contaran con compensación de auxiliares o ante la negativa a la pregunta: ¿a pesar de sus anteojos-auxiliar auditivo su visión o audición es buena?

Se consideró polifarmacia a la toma de cinco o más medicamentos. Los trastornos hidroelectrolíticos se consideraron si las cifras de laboratorio estaban por arriba o debajo de los límites normales. La hiperglucemia se consideró si se reportaba una glucosa mayor de 200 mg/dL.

RESULTADOS

Se valoraron para un estudio de afecciones de los pies en ancianos 180 adultos mayores residentes de casa Mater, con edad media de 81.3 años. Todas fueron mujeres del mismo estrato educativo, social y cultural, con los mismos hábitos higiénico-dietéticos. Se excluyeron nueve residentes.

El síndrome geriátrico más frecuente fue el de padecimientos de los pies, con prevalencia de 93%. Los menos frecuentes fueron: el delirium, los trastornos hidroelectrolíticos, la incontinencia fecal y el abuso-maltrato de los que no se encontró caso alguno. En el Cuadro 1 se muestran los síndromes y su distribución.

La prevalencia de cada síndrome geriátrico fue: polifarmacia 54.97% (n=94), déficit visual 46.7% (n= 85), déficit auditivo 49.12% (n= 84), desnutrición 2.92% (n=5), deterioro cognitivo 24.56% (n= 42), depresión 25.73% (n=44), trastorno del sueño 62.57% (n=107), trastorno de la marcha 49.70% (n= 85), caídas 28.07% (n=48), estreñimiento 45.61% (n=78), trastornos hidroelectrolíticos 0% (n=0), incontinencia urinaria 36.25% (n=62), fragilidad 40.3% (n=69), pérdida de la autonomía 21.63% (n=20), obesidad 15.75% (n=26), síndrome de inmovilización 4.67% (n=8), delirium 0% (n=0'), afecciones de los pies 93% (n=159), colapso del cuidador 0% (n=0), incontinencia fecal 0% (n=0), escaras 1.73% (n=3), abuso-maltrato 0% (n=0).

DISCUSIÓN

Los síndromes geriátricos son resultado de la valoración geriátrica; son problemas que toda persona de edad avanzada puede padecer por el mero paso de los años o por el conjunto de enfermedades que sufren y, por lo tanto, por la cantidad de medicamentos que toman. Son un medio clínico para determinar la morbilidad y el pronóstico de calidad de vida.

Hasta donde sabemos, no existen reportes que analicen la prevalencia de síndromes geriátricos en su conjunto fuera del hospital. García y su grupo reportaron, en el año 2006, la prevalencia de síndromes geriátricos en una institución hospitalaria. En la bibliografía sólo encontramos estudios de cada síndrome por separado. No se ha estudiado la repercusión de los distintos síndromes en los programas específicos de cuidado en las instituciones que se dedican a la atención de personas mayores de 80 años y más.

El nivel socioeconómico, educativo y cultural de las residentes de la Casa Mater es medio alto y alto, lo cual hace que los resultados no sean extrapolables a otros sitios con diferentes características. Sin embargo, la prevalencia de algunos síndromes geriátricos es similar a la reportada en la bibliografía, lo que nos hace pensar que la presentación de los mismos pudiera ser independiente de estos factores y depender más del envejecimiento *per se*, independientemente del acceso a los servicios de salud o a las características propias de esta población. Esto nos orienta a pensar que nuestros resultados podrían ser similares a los de la población general y ayudar a planear prácticas preventivas, acciones de detección oportuna y, en casos necesarios, terapéuticas. Cuadro 1.

La alta prevalencia de problemas podiátricos encontrada en este estudio podría haber sido influida por la búsqueda específica de enfermedades del pie, independientemente de si causaban o no molestias o dolor. En este estudio las afecciones del pie hicieron falta en el diagnóstico de todos los estudios previos. Llama la atención que los reportes bibliográficos tampoco demuestran cifras tan altas, lo que indica la poca importancia que en general se les ha dado. Los estudios de los pies a las personas de edad avanzada deberían realizarse no sólo para determinar la real prevalencia de los problemas podiátricos, sino para determinar su relación con otras enfermedades o síndromes geriátricos para poderles dar la importancia debida.

Cuadro 1. Comparación de la prevalencia de síndromes geriátricos encontrada en una residencia y la reportada en la bibliografía

<i>Síndrome geriátrico</i>	<i>Prevalencia en el estudio (%)</i>	<i>Prevalencia en la bibliografía (%)</i>
Caidas	28	31-35
Depresión	25.7	12-24
Fragilidad	40.3	46
Delirium	0	10
Inmovilidad	4.67	15
Escaras de decúbito	1.75	3-11
Trastornos de la marcha	49.7	25
Deterioro cognitivo	24.5	25-45
Incontinencia urinaria	36.25	15-30
Incontinencia fecal	0	3.7-27
Estreñimiento	45.61	40
Pérdida de la autonomía	33	50
Desnutrición	2.92	40-60
Obesidad	15.75	65
Déficit visual	46.70	16
Déficit auditivo	49.12	30
Trastornos del sueño	62.57	50
Padecimiento podiátrico	93	80
Trastornos hidroelectrolíticos	0	11-25
Polifarmacia	54.79	28
Colapso del cuidador	0	16-38
Abuso/maltrato	0	35

Los problemas de colapso del cuidador y de abuso y maltrato no se identificaron en nuestra población. Es posible que la rotación frecuente de cuidadores, la vigilancia y atención de las residentes por el personal administrativo y por las religiosas, hacen que este problema no se presente.

Esto nos indica que las residencias especialmente creadas para la atención de adultos mayores podrían ser una solución a los problemas de abuso y maltrato; esto siempre y cuando exista una supervisión adecuada del personal que labora en esos sitios, se tengan las condiciones adecuadas para la superación personal y se detecte oportunamente cualquier mal comportamiento que pudiera existir.

Tampoco se identificaron casos de delirium, lo que podría deberse a la ausencia de factores desencadenantes. Todas las internas al entrar a la residencia deben de ser autónomas. Posteriormente, la vigilancia médica y de enfermería hace posible identificar rápidamente las nuevas alteraciones o el consumo de drogas potencialmente peligrosas.

Las caídas sucedieron en 28% de las residentes, cifra muy cercana a la reportada en la bibliografía. La existencia

de barandales, luces adecuadas, y concientización de las personas, son la mejor manera de prevenir las. Debe estimularse la realización de sesiones de ejercicio porque este punto es el más importante para que la persona mantenga su fuerza, equilibrio y habilidad física.

La prevalencia de depresión fue un poco más alta que la que se reporta en la bibliografía. Hay que considerar que la residencia tiene como finalidad aceptar mujeres solas, lo que significa que el abandono, no existencia de familiares o el deceso de la pareja son, en general, factores de riesgo para la depresión.

La fragilidad se observó con menor frecuencia que la descrita en la bibliografía. No se utilizaron los criterios de Fried debido a que no se midió la fuerza de prensión, ni se interrogó acerca del agotamiento. Existen, sin embargo, otros autores que incluyen la función, la depresión, el deterioro cognitivo, el déficit sensorial y la incontinencia en la definición de fragilidad o en algunos casos, como consecuencia de ésta. Nuestros resultados podrían deberse a la constante actividad y cuidados que se les da a las mujeres en la residencia.

La inmovilidad se aprecia con menor frecuencia a la reportada por otros autores, el personal de la residencia y las instalaciones de la misma hacen que la persona adulta mayor tenga que caminar para llegar de un sitio a otro; el personal insiste a las residentes que acudan a las diferentes actividades.

Las escaras de decúbito son menos comunes (1.75% *versus* 3-11%) que las reportadas en otros estudios. Si el grado de movilidad permanece, la posibilidad de aparición de escaras es menor; además, el porcentaje de mujeres enfermas en cama es muy bajo.

Los trastornos de la marcha estudiados son más frecuentes (49% en la residencia contra 25% de la bibliografía) que lo reportado para una población en general de edad avanzada. Es probable que este aspecto sea uno de los que hay que considerar para la decisión de entrar a una residencia y dejar su casa de muchos años. Llama la atención que a pesar de estas alteraciones no exista mayor número de caídas o de inmovilidad. El promedio de edad de nuestra población podría explicar la alta prevalencia de afecciones en la marcha.

En cuanto al deterioro cognitivo, el porcentaje de personas en la residencia que lo padecen no sufre variación con las cifras que prevalecen en la mayor parte de los países. La actividad física frecuente y las actividades recreativas ayudan a que el deterioro no sea mayor, a pesar de la alta

prevalencia de depresión y la edad, que son el factor de riesgo más importante para demencia.

La incontinencia urinaria es ligeramente mayor a la reportada por otros autores. La pérdida involuntaria de orina es uno de los factores que se toman en cuenta para decidir la institucionalización de una persona; es probable que esta sea la explicación más acertada en este rubro. Hay que considerar la relación que se ha encontrado entre obesidad e incontinencia, que podría estar contribuyendo a la alta prevalencia. No hubo casos de incontinencia fecal.

El estreñimiento que se aprecia es un poco mayor que el reportado en la bibliografía; es probable que la triada fibra-agua-ejercicio tenga un desequilibrio en la Residencia y sea necesario estimular la ingestión de líquidos, mayor movilidad y revisar los menús para que contengan suficiente fibra.

La pérdida de la autonomía encontrada fue inferior a 33 *vs* 50% la descrita por otros autores. Se pretende que al ingresar a la residencia sean personas autónomas que, con el paso del tiempo, irán perdiendo facultades. Este requisito de entrada podría explicar el porqué el porcentaje encontrado es menor.

La desnutrición es mínima en este medio (2.92%). La alimentación es la misma para todas y es vigilada por una nutrióloga. Los pocos casos están relacionados con otros problemas fisiopatológicos. Proveer alimentos preparados disminuye el riesgo de desnutrición en este tipo de residencias.

En la residencia la obesidad tiene una prevalencia baja: 15.75%. Esto puede explicarse por el control en la alimentación y con base en que en los mayores de 80 años de edad ésta es menos frecuente. La bibliografía marca porcentajes mayores, pero los estudios encontrados se realizaron en un grupo de población más joven.

Las deficiencias sensorial, visual y auditiva se detectan fácilmente en las personas que se reciben en la residencia porque se trata de una población sensibilizada en estos aspectos; acuden frecuentemente al médico a revisión o ante cualquier cambio, de aquí su alto porcentaje de detección.

Los trastornos del sueño representan un porcentaje mayor: 62 *vs* 50% al que se menciona en la bibliografía. Este incremento puede deberse a que se consideró a todas las mujeres que tomaban algún medicamento para dormir mejor. El incremento en la prevalencia de depresión hace que muchas residentes tomen benzodiazepinas como

parte de su medicación, hecho que las habitúa y dificulta el retiro del fármaco.

La polifarmacia se encontró en forma importante en 54.79% de las residentes, sin duda debido a la constancia de la atención médica. En esta población las enfermedades se atienden en forma oportuna e integral. Las residentes, como cualquier persona de edad avanzada, tienen múltiples comorbilidades que demandan diversos fármacos para su control. Como últimamente se ha descrito, la polifarmacia deberá cambiar su definición y no considerarse el número de fármacos utilizados sino la interrelación de los mismos con los efectos secundarios, como una base para la nueva definición. A manera de ejemplo actual, tenemos que para un diabético e hipertenso se indican, con la mayor facilidad, 5 a 7 medicamentos para su control y prevención de eventos vasculares mayores o de nefropatía.

Además, en este grupo de población no existe el problema económico para la adquisición de medicamentos.

CONCLUSIONES

Reportar la prevalencia de síndromes geriátricos es el resultado de lograr valoraciones integrales, donde no solo se contemplan aspectos patológicos clásicos, sino aspectos como la autonomía, el estado mental, las condiciones de nutrición y algunos aspectos socioeducativos que permiten mejor conocimiento de las personas adultas mayores.

La prevalencia de algunos de ellos hace referencia al medio donde viven, a las condiciones generales de habitación e higiene, al cuidado, alimentación y vigilancia médica. La identificación de los mismos facilita poner en marcha acciones específicas de prevención, detección oportuna y rehabilitación. En muchas ocasiones se piensa que los programas de ocupación del tiempo libre son muy importantes y lo son, entre muchas otras acciones, que permiten dar una mejor calidad de vida a los pacientes, en especial a los que viven en una residencia para personas adultas mayores.

Verificar y realizar periódicamente este tipo de ejercicio permite crear, mantener o desechar programas para un sitio determinado de acuerdo con sus características particulares.

Consideramos importante evaluar periódicamente la prevalencia de síndromes geriátricos en todos los medios de atención geriátrica como una herramienta para definir

las condiciones de nuestra población y los programas que serían benéficos para la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- García T, López JA, Villalobos JA, d'Hyver C. Prevalencia de síndromes geriátricos en ancianos hospitalizados. *Med Intern Mex* 2006;22(5):369-374.
- Hazzard WR, Blass JP, Halter J, Ouslander JG, Tinetti Mary E. *Principles of Geriatric Medicine & Gerontology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2003;p:1487-1498.
- Landefeld S, Palmer RM, Johnson MA, Johnston BC, Lyons W. *Current Geriatric Diagnosis & Treatment*. 1st ed. New York: McGraw- Hill, 2004;p:53-122.
- Rubenstein LZ, Josephson K. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002;18:141-158.
- D'Hyver C, Gutiérrez LM. *Geriatría*. 1^a ed. México: El Manual Moderno, 2005;p:479-573.
- McCusker J, Cole M, Dufouil C. The prevalence and correlates of major and minor depression in older medical in patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1344-1353.
- Carlson J, Kent Z, Bettencourt D. Measuring frailty in the hospitalized elderly: Concept of Functional Homeostasis. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:252-257.
- Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention techniques. *Ann Med* 2000;23:257-263.
- Hirvensalo M, Rantanen T, Heikkinen E. Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of independence in the community-living older population. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:493-498.
- Ebly E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the non-demented elderly: results from the Canadian study of health and aging. *Arch Neurol* 1995;52:612-619.
- Remes JM, Sáenz P, Riaño D y col. Incontinencia fecal en adultos mayores. *Rev de Investigación Clínica* 2004;56(1):21-26.
- Lerman-Garber I, Villa AR, Martínez CL. The prevalence of obesity and its determinants in urban and rural aging Mexican populations. *Obesity Research* 1999;7:402-406.
- Gresset J, Baumgarten M. Prevalence of visual impairment and utilization of rehabilitation services in the visually impaired. Population of Quebec. *Optometry Vision Science* 2002;79:416-423.
- Evans G. The aged foot. *Reviews Clinical Gerontology* 2002;12:175-180.
- Fernández GN, Días Armesto D, Pérez Hernández B, Rojas Pérez A. Polifarmacia en el anciano. *Acta Médica* 2002;10:1-2.
- Weuve JL, Boulton C, Morishita L. The effects of outpatient geriatric evaluation and management on caregiver burden. *Gerontologist* 2000;40:429-436.
- Pichardo FA, Pedrero NL. Síndrome del viejo y cuidador maltratado. *Com Med Funsalud Mex* 1996;2:20-25.
- Kingma J, Ten Duis HJ. Severity of injuries due to accidental fall across the life span: a retrospective hospital-based study. *Perceptual and Motor Skills* 2000;90:62-72.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clinical Geriatric Medicine* 2002;18:141-58.

20. McClure R, Turner C, Peel N, Spinks A, Eakin E, Hughes K. Intervenciones basadas en la población para la prevención de lesiones relacionadas con caídas en personas ancianas (Cochrane Review). En: Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, CD004441.
21. Villalpando BJM, Pineda M, Palacios P, Reyes J, et al. Incidence of delirium, risk factors and long-term survival of elderly patients hospitalized in a medical specialty teaching hospital in Mexico City. *Int Psychogeriatrics* 2003;15:325-336.
22. Chávez-Delgado ME, Virgen-Enciso M, Pérez-Guzmán, Celis-de-la-Rosa M, Castro-Castañeda S. Delirio en pacientes hospitalizados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45(4):321-328.
24. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2009;151(7).



Disfunción no motora en la enfermedad de Parkinson: una enfermedad neurológica con manifestaciones multisistémicas

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

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por: bradicinesia, temblor en reposo y rigidez; sin embargo, la enfermedad se acompaña de un amplio espectro de manifestaciones no motoras que, incluso, pueden preceder a la fase motora.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado con base en la bibliografía referente a síntomas no motores de pacientes con enfermedad de Parkinson que incluyeron: disfunción cognitiva, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, disfunción autonómica y alteraciones sensoriales.

Resultados: los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson son de alta prevalencia, incluso en fases premotoras y con un efecto determinante en la calidad de vida de estos pacientes.

Conclusión: las características de la disfunción no motora las evalúan frecuentemente los médicos especialistas distintos a los neurólogos, por eso el reconocimiento de los síntomas como parte de la enfermedad de Parkinson es indispensable.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, síntomas no motores, disfunción no motora, fase premotora.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by bradykinesia, resting tremor and rigidity, but the disease is also accompanied by a broad spectrum of non-motor symptoms that may even precede the motor phase.

Material and Method: We carried out a review of the literature regarding the non-motor symptoms in PD. These symptoms include cognitive dysfunction, psychiatric disorders, sleep disorders, autonomic dysfunction and sensory disturbances.

Results: To date the presence of non-motor symptoms is considered of high prevalence, even in premotor phases as well as a determinant of the quality of life of these patients.

Conclusion: Due to the nature of non-motor dysfunction, these symptoms are often evaluated by specialists other than neurologists, making recognition of them as part of the disease spectrum is imperative.

Key words: Parkinson's disease, Nonmotor symptoms, nonmotor dysfunction, premotor phase

* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.
** Medicina interna.
*** Clínica de Movimientos Anormales. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.

Correspondencia: Dra. Mayela Rodríguez Violante. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, México 14269, DF. Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx
Recibido: 10 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Disfunción no motora en la enfermedad de Parkinson: una enfermedad neurológica con manifestaciones multisistémicas. Med Int Mex 2011;27(1):29-37.

www.nietoeditores.com.mx

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia, solo después de la enfermedad de Alzheimer. Su prevalencia se ha incrementado en forma conjunta con la tasa de supervivencia de la población, por lo que se estima que en 10 años alrededor de 40 millones de personas en el mundo padecerán esta enfermedad.

Los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, como la rigidez, temblor en reposo, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales son bien conocidos y ampliamente estudiados; sin embargo, en los últimos años se han propuesto nuevas alteraciones fisiopatológicas de

la enfermedad con afectación no solo de vías dopaminérgicas, lo que ha propiciado el estudio de los síntomas no motores.

Los síntomas no motores descritos en la enfermedad de Parkinson incluyen: afecciones neuropsiquiátricas, autonómicas, del sueño y sensitivas. La frecuencia de los síntomas no motores se estima en alrededor de 40%, y 30% es para neuropsiquiátricos, 90% para trastornos del sueño, 95% para dolor (síntoma inicial en 75% de los casos) y la disautonomía que está entre 20 y 50% según el sistema afectado.¹ A pesar de la frecuencia con que se presentan hasta en 50% de estos pacientes no se detecta y, como consecuencia, no reciben tratamiento. Se ha reportado que estos síntomas no motores repercuten en la calidad de vida del paciente y que incluso la mitad de los pacientes refiere que esta disfunción no motora afecta de forma “importante” y “muy importante” sus actividades de vida diaria. La depresión y el deterioro cognitivo explican hasta 37% de la varianza en la discapacidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson.² En el caso del dolor, hiposmia y trastorno del sueño se ha descrito que se manifiestan frecuentemente en etapas tempranas de la enfermedad, con lo que su detección oportuna puede mejorar la calidad de vida además de ser un marcador temprano de enfermedad.

A excepción de las alteraciones olfatorias, trastornos del sueño y estreñimiento que pueden ocurrir o incluso preceder a los síntomas motores, los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson correlacionan con la edad y severidad de la enfermedad y con el incremento en la expectativa de vida de la población. Es evidente que estos adquieran cada vez un mayor reconocimiento e importancia así como repercusión en la calidad de vida. Un estudio longitudinal, con seguimiento a 15 años, evidenció que las características más discapacitantes de la enfermedad de Parkinson son la pobre respuesta a la levodopa y los síntomas no motores,³ mientras que una encuesta realizada en el Reino Unido mostró que las alteraciones del equilibrio, trastornos del sueño, alteraciones cognoscitivas y babeo se describieron como los síntomas más discapacitantes de la enfermedad de Parkinson.⁴ Un estudio clínico-patológico con 433 casos comprobados de enfermedad de Parkinson encontró que 21% de los casos se presentó, inicialmente, con síntomas no motores lo que retrasó en seis meses el diagnóstico, además de gastos innecesarios por terapias e interconsultas inadecuadas.⁵ Finalmente, un número

importante de síntomas no motores, como: ilusiones, somnolencia diurna excesiva y sueños vívidos no son reportados por el paciente a menos que se interrogue deliberadamente acerca de los mismos.⁶

Disfunción no motora

Existe evidencia de que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, a nivel de la sustancia nigra, no marca el inicio de la enfermedad de Parkinson; recientemente Braak y colaboradores⁷ propusieron un modelo de seis estadios que se inician en el núcleo olfatorio anterior (estadio 1) progresando a regiones caudales del tallo cerebral (estadio 2); en estadios 3 y 4 se afectan la sustancia negra y otros núcleos profundos del mesencéfalo y para los estadios 5 y 6 ya se encuentran cuerpos de Lewy en estructuras límbicas y neocorteza. De acuerdo con este patrón podrían explicarse las alteraciones olfatorias en un inicio, seguido de manifestaciones disautonómicas y trastornos del sueño; sin embargo, aún quedan otras manifestaciones no motoras, como alteraciones cognitivas, síndrome de piernas inquietas o estreñimiento, reportadas como síntomas preclínicos de la enfermedad de Parkinson, que no son explicadas por este modelo.

En términos generales, las manifestaciones no motoras pueden clasificarse en disfunción conductual, disfunción autonómica, trastornos del sueño, disfunción sensorial y disfunción sensorimotora. Como parte de la disfunción conductual se tiene a la depresión, deterioro cognitivo, ansiedad, trastornos obsesivos, demencia y psicosis; la disautonomía abarca desde disfagia hasta disfunción gástrica e intestinal así como disfunción urinaria, sexual, cardiovascular y de termorregulación. Las alteraciones del sueño comprenden: insomnio, trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), somnolencia diurna excesiva y apnea del sueño. La disfunción sensorial incluye: déficits visuales primarios y visuocognitivos, disfunción olfatoria y síndromes dolorosos. Finalmente, las alteraciones sensorimotoras son la disfunción oculomotora y fatiga. Las diversas manifestaciones por área afectada se muestran en el Cuadro 1.

Disfunción neuropsiquiátrica

Depresión

La depresión es el problema psicológico más común en los pacientes con enfermedad de Parkinson con una prevalencia estimada en 43%, donde la mitad de ellos son

Cuadro 1. Síntomas no motores presentes en la enfermedad de Parkinson

Síntomas neuropsiquiátricos	Depresión Ansiedad Alteraciones cognitivas (demencia) Psicosis Apatía
Síntomas disautonómicos	Disfagia Estreñimiento Incontinencia fecal Incontinencia urinaria Disfunción eréctil Anorgasmia Hipotensión ortostática Síncope – lipotimia Intolerancia al frío-calor Diaforesis profusa
Trastornos del Sueño	Insomnio y fragmentación del sueño Trastorno conductual del sueño MOR Síndrome de piernas inquietas Movimientos periódicos de las piernas Somnolencia diurna excesiva
Síntomas sensoriales	Hiposmia Disgeusia Dolor

trastorno depresivo mayor y el resto distimias.⁸ Así mismo, se ha propuesto una distribución bimodal de la depresión; el primer pico es al momento del diagnóstico y el segundo en etapas tardías asociándose con decremento de las actividades de la vida diaria.⁹ Los factores de riesgo son los mismos que para el resto de la población, incluida la edad, género, comorbilidades somáticas y antecedentes personales o familiares de depresión, aunque también el inicio de los síntomas motores del lado derecho (que traducen disfunción hemisférica izquierda) parece tener efecto en el riesgo.¹⁰ Los instrumentos recomendados para detección de depresión en enfermedad de Parkinson incluyen la escala de depresión de Hamilton y la de Montgomery-Asberg.¹¹

Alteraciones cognitivas

Las alteraciones cognitivas reportadas en pacientes con enfermedad de Parkinson incluyen: memoria, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas.¹² Su detección se complica debido a la frecuente sobreposición de depresión. Recientemente se sugirió la posibilidad de que la afectación de áreas de la neocorteza que producen deterioro

cognitivo esté ligada a disfunción del sistema nervioso autónomo; lo anterior se sustenta en la alta prevalencia de disautonomía clínica y demencia en enfermedad de Parkinson así como en demencia con cuerpos de Lewy en comparación con sujetos con enfermedad de Parkinson sin demencia.¹³ Las alteraciones cognitivas se evalúan, inicialmente, con el Mini-Mental de Folstein (MMSE, mini-mental status examination) o el de Pfeiffer. Otro instrumento específico para sujetos con enfermedad de Parkinson es el SCOPA-COG (Scales for Outcomes of Parkinson's Disease – Cognition).¹⁴ Estos instrumentos pueden utilizarse como tamíz y posteriormente solicitarse estudios neuropsicológicos, según sea pertinente.

Ansiedad

Los trastornos de ansiedad en enfermedad de Parkinson son más prevalentes que en el resto de la población geriátrica, lo que hace suponer una causa relacionada con las alteraciones neurobiológicas de la enfermedad. Se han reportado los siguientes tipos de trastorno de ansiedad (de acuerdo con el DSM-IV): trastorno generalizado de ansiedad, fobia social, trastornos de pánico, agorafobia y conductas obsesivo-compulsivas.¹⁵ Se han descrito otras dos conductas obsesivo-compulsivas en la enfermedad de Parkinson; la primera se denomina apuesta patológica y se manifiesta posterior al inicio de la enfermedad de Parkinson. Es más frecuente durante el estado “on” o bien con los incrementos de dosis de levodopa o agonistas dopaminérgicos.¹⁶ La segunda se denomina “punding” o “jugueteo” y se caracteriza por conductas motoras estereotipadas continuas y repetitivas, igualmente asociadas con la terapia dopaminérgica crónica, con probable sobreestimulación mesolímbica.¹⁷

Psicosis

La psicosis puede aparecer en pacientes con enfermedad de Parkinson como consecuencia de la misma enfermedad o bien como psicosis inducida por fármacos; en cualquier caso la psicosis es uno de los síntomas más incapacitantes de la enfermedad de Parkinson así como causa de internamiento en asilos.¹⁸ Para su detección se sugiere el uso de la escala de impresión clínica global (CGI-S, Clinical Global Impression Scale) en conjunto con instrumentos más específicos, como el inventario neuropsiquiátrico (NPI, Neuropsychiatric inventory), escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, positive and negative syn-

drome scale) o la escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale).¹⁹ Hace poco se publicaron instrumentos específicos para la enfermedad, como el Tottori University Hallucination Rating Scale (TUHARS);²⁰ sin embargo, aún requieren estudios de validación adecuados.

Disfunción autonómica

Las alteraciones disautonómicas de la enfermedad de Parkinson incluyen: disfunción gastrointestinal, urológica y sexual.²¹ Uno de los síntomas con mayor relevancia es el estreñimiento porque puede preceder al inicio de los síntomas no motores hasta por una década, pero también puede ser resultado de la terapia con preparaciones con levodopa.

El diagnóstico de los trastornos disautonómicos en la enfermedad de Parkinson incluye: estudios invasivos y costosos, por lo que se recomienda utilizar instrumentos clínicos de tamizaje, así como para evaluar la respuesta al tratamiento.²²

Alteraciones gastrointestinales

La disfagia es una complicación que padece la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, aunque la prevalencia precisa es difícil de conocer debido a las diferencias en las técnicas diagnósticas reportadas en la bibliografía. La disfagia en la enfermedad de Parkinson afecta las fases: lingual, faríngea y esofágica de la deglución.^{23,24} Para la evaluación de la disfagia se cuenta con cuestionarios diseñados para valorar la deglución; los estudios radiológicos con ingestión de contraste pueden llegar a ser útiles.

La disfunción gástrica en la enfermedad de Parkinson se debe a la afección del sistema nervioso entérico, a través de los plexos mientéricos o por las alteraciones en el control extrínseco mediado por el sistema simpático y parasimpático.²⁵ Esta disfunción se caracteriza por retraso en el vaciado gástrico que, a su vez, se manifiesta como sensación de plenitud postprandial, saciedad temprana o, incluso, dolor y vómito. Las alteraciones en la motilidad gástrica interfieren con la absorción de los medicamentos dopaminérgicos que ocasionan fluctuaciones motoras o retraso de efecto (“delayed on”).

La disfunción colónica se traduce en estreñimiento, que puede ser secundario a las alteraciones de la enfermedad de Parkinson o, bien, al uso de medicamentos antiparkinsonianos.²⁶ El estreñimiento puede preceder a la enfermedad

de Parkinson e incluso se ha reportado un riesgo tres veces mayor de padecer enfermedad de Parkinson tras una media de 10 años del inicio del estreñimiento.^{27,28}

Las estrategias de tratamiento para la sialorrea incluyen: glicopirrolato o la aplicación de toxina botulínica.²⁹ El estreñimiento puede tratarse con polietilenglicol.³⁰ En caso de que los síntomas gastrointestinales (estreñimiento, náusea o vómito) sean secundarios a la administración de preparaciones con levodopa, la domperidona disminuye de manera importante los síntomas.³¹ La domperidona es un antagonista dopaminérgico periférico que no interfiere con la respuesta al tratamiento antiparkinsoniano con levodopa; sin embargo, otros antagonistas dopaminérgicos, como la metoclopramida, deben evitarse porque empeoran los síntomas motores.

Alteraciones genitourinarias

La disfunción sexual, al igual que otras de las manifestaciones autonómicas, puede ser secundaria a la enfermedad de Parkinson o, bien, al tratamiento con antiparkinsonianos, las alteraciones incluyen: disfunción eréctil, dispareunia y anorgasmia. Las alteraciones urogenitales se manifiestan, generalmente, como síntomas irritativos, urgencia y pujo vesical; su fisiopatología incluye: arreflexia del músculo detrusor, bradicinesia del esfínter, pseudodisinergia y disinergia vesicoesfinteriana.³²

El tratamiento de la disfunción eréctil incluye inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; mientras que la incontinencia urinaria puede tratarse con oxibutinina o tolterodina.³¹

Alteraciones cardiovasculares

La disfunción cardiovascular es una de las más importantes en los pacientes con enfermedad de Parkinson, debido a la repercusión que tienen en las actividades de la vida diaria. Destacan la hipotensión ortostática que se ha demostrado es independiente del tratamiento con levodopa.³³ Las alteraciones más frecuentes en este grupo de pacientes incluyen: disminución del reflejo de ganancia cardiovagal y menores concentraciones de norepinefrina circulante. Las pruebas para detectar la disautonomía cardíaca en enfermedad de Parkinson van desde la maniobra de Valsalva hasta la prueba de inclinación y determinación del reflejo cardiovagal, mediante holter de 24 horas. Recientemente se ha probado la utilidad del gammagrama con MIBG para demostrar la denervación simpática cardíaca.³⁴

Alteraciones termorregulatorias

La disfunción termorregulatoria en los pacientes con enfermedad de Parkinson se traduce en intolerancia al calor o al frío y en alteraciones de la sudoración, como hiperhidrosis paroxística que pueden estar relacionadas con el periodo de “off” (sin efecto de medicamento).³⁵ Los métodos más utilizados para su detección son la prueba cuantitativa del reflejo sudoromotor (QSART) y la prueba termorregulatoria de sudoración. Una opción más accesible es la prueba de respuesta simpática cutánea, que sólo requiere el uso de electromiógrafo convencional, porque ha demostrado su utilidad en la enfermedad de Parkinson.³⁶

Alteraciones del sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson y entre estos destaca el insomnio y la fragmentación del sueño.³⁷ Otro de los trastornos con alta prevalencia (incluso 47%) en estos pacientes es el conductual del sueño MOR.³⁸ Este último se caracteriza por comportamiento violento durante la fase MOR del sueño con actuación de los sueños generalmente en forma de lucha, ataque o defensa.

El síndrome de piernas inquietas se caracteriza por el deseo imperioso de mover las piernas, generalmente de aparición nocturna, y puede estar o no acompañado de disestesias. Este síndrome suele acompañarse de movimientos periódicos de las piernas.

Otros trastornos encontrados en la enfermedad de Parkinson son la somnolencia diurna excesiva y la apnea del sueño. El primero se caracteriza por episodios súbitos de sueño o, bien, por somnolencia constante y puede llegar a ser francamente incapacitante.³⁹

Para el diagnóstico de estos trastornos se cuenta con instrumentos de clinimetría, como la escala de Epworth y el SCOPA-SLEEP que para la confirmación requiere polisomnografía.

Disfunción sensorial

Una de las alteraciones sensoriales más importantes es: la disfunción olfatoria manifestada por hiposmia que coexiste en la mayoría de los pacientes, previo al inicio de los síntomas motores.⁴⁰ Para su diagnóstico existen equipos específicos de olfato, como el University of Pennsylvania Smell Identification Kit (UPSIT),⁴¹ Brief Smell Identification Test (B-SIT)⁴² y el “Sniffin’ Sticks”.⁴³ Otros síntomas

sensoriales relevantes son: el dolor y las alteraciones de la sensación; el dolor lo sufren 38 a 54% e incluye varios síndromes dolorosos, como el musculoesquelético, neurítico, radicular, distónico y de origen central. Por el momento solo se dispone de escalas visuales analógicas para la determinación del dolor y su severidad.

Clinimetría de la disfunción no motora en enfermedad de Parkinson

Como consecuencia del gran interés y relevancia que han adquirido los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson se han desarrollado, en los últimos años, instrumentos clínicos para su detección. Entre estos destaca el Non Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) que ha sido validado en varios países⁴⁴ y que tiene la ventaja de ser auto-aplicable, aunque no mide la discapacidad ni sirve como escala de severidad. Con este instrumento se ha reportado una prevalencia de síntomas no motores de entre 8.21% hasta 61.9%, dependiendo del dominio estudiado; los más frecuentes son los trastornos del sueño, síntomas neuropsiquiátricos y disautonomía gastrointestinal.⁴⁵

El instrumento denominado NMSS (Non-motor symptoms scale) es una escala utilizada para evaluar la progresión o la respuesta al tratamiento de los síntomas no motores. Este instrumento ha sido validado en el Reino Unido, Italia, Alemania, Estados Unidos, Japón y México.^{46,47}

El proyecto Scales for Outcomes of Parkinson’s Disease (SCOPA) (www.scopa-propark.eu) ha desarrollado varios instrumentos para la evaluación de aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson, como la cognición (SCOPA-COG), sueño (SCOPA-SLEEP), disautonomía (SCOPA-AUT) y complicaciones psiquiátricas (SCOPA-PC).

Además, la revisión más reciente del UPDRS, renombrado MDS-UPDRS,⁴⁸ también insiste en los síntomas no motores y las fluctuaciones.

Disfunción no motora y calidad de vida

El estudio de validación del Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL) mostró una relación entre una pobre calidad de vida y edad avanzada, severidad de la enfermedad, síntomas depresivos y disfunción cognitiva.⁴⁹ El uso de un instrumento específico para calidad de vida en enfermedad de Parkinson, denominado PDQ-39, encontró a la depresión como el factor con mayor repercusión en la calidad de vida seguido por el deterioro cognitivo.⁵⁰

Cuadro 2. Instrumentos clínicos disponibles para el estudio del paciente con enfermedad de Parkinson

<i>Disfunción no motora</i>	<i>Escala clínica</i>
Síntomas no motores	Cuestionario de síntomas no motores (NMSQuest) Escala de síntomas no motores (NMSS)
Neuropsiquiátricos	Inventario de depresión de Beck (BDI) Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) Inventario neuropsiquiátrico (NPI) Escala de síndromes positivos y negativos para esquizofrenia (PANNS) Escala breve psiquiátrica (BPRS) SCOPA-Cog
Disautonómicos	SCOPA-AUT COMPASS (Composite Autonomic Symptom Scale) Escala de severidad y frecuencia de babeo (DSFS), Escala clínica de sialorrea de enfermedad de Parkinson (SCS-PD). Cuestionario de trastorno de la deglución (SDQ)
Trastornos del sueño	SCOPA-Sueño PDSS (Parkinson's disease sleeping scale) Escala de Epworth
Sensoriales	Inventario breve del dolor (IPD) Escala visual análoga de dolor

Estos hallazgos también han sido descritos con el uso del instrumento de calidad de vida relacionada con la salud (Health Related Quality of Life) en pacientes con enfermedad de Parkinson.⁵¹

Las fluctuaciones no motoras más frecuentes reportadas en un estudio con 50 pacientes fueron: ansiedad (66%), diaforesis profusa (64%), bradipsiquia (58%), fatiga (56%), acatisia (54%) e irritabilidad (52%). Dentro de las fluctuaciones disautonómicas la diaforesis, disfagia y estreñimiento fueron las más frecuentes; todas ellas correlacionaron con el grado de discapacidad reportado por los mismos pacientes. Quizá el dato más relevante que mostró este estudio fue que 28% de los pacientes calificaron como más discapacitantes a las fluctuaciones no motoras que a las motoras.⁵²

Recientemente un estudio longitudinal a ocho años reportó como el factor de riesgo único más importante asociado a una pobre calidad de vida al deterioro de la movilidad; sin embargo, destaca que los síntomas no motores en conjunto ejercen, incluso, mayor riesgo para el decremento en la calidad de vida.⁵³

Una revisión sistemática de los instrumentos de medición de calidad de vida en la enfermedad de Parkinson sugiere como el más adecuado al PDQ-39 debido a su validez de contenido y de constructo, seguido del PDQL.⁵⁴

DISCUSIÓN

En la descripción de la enfermedad de Parkinson realizada por James Parkinson en su ensayo sobre la “Parálisis agitante” en 1817⁵⁵ ya se hacía mención de los síntomas no motores; específicamente de trastornos del sueño y de alteraciones en el tránsito gastrointestinal (incluso previo al inicio del temblor). Sin embargo, es en los últimos años que el estudio de estos y otros síntomas no motores han tomado auge.

Los síntomas no motores, también referidos como disfunción no motora, en la enfermedad de Parkinson se presentan a lo largo de todos los estadios de la enfermedad clínicos e histopatológicos. Repercuten en la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden ser más importantes que las alteraciones motoras clásicas de la enfermedad. El espectro de estos síntomas no motores es amplio y abarca en la esfera neuropsiquiátrica desde la depresión y ansiedad hasta las alucinaciones y psicosis. De particular interés son los trastornos del sueño que frecuentemente pasan inadvertidos si no se interroga intencionadamente acerca de los mismos. La disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión postural, disfunción eréctil y trastornos genitourinarios) puede ser secundaria al efecto de medicamentos antiparkinsonícos o, bien, estar asociada con otras enfermedades frecuentes en el grupo de edad; sin

Cuadro 3. Estudios adicionales de utilidad en el estudio de disfunción no motora en la enfermedad de Parkinson

<i>Nivel de la disfunción no motora</i>	<i>Tipo de síntoma no motor</i>	<i>Estudios con utilidad</i>
Disautonómico	Cardíaco	Prueba de inclinación Monitoreo electrocardiográfico ambulatorio Monitoreo ambulatorio de presión arterial Variabilidad cardíaca (RR) Batería de Ewing-Clark SPECT cardíaco con 123-I-MBG
	Simpático Gastrointestinal	Respuesta refleja axonal sudoromotora (QSART) Estudios de movilidad gastrointestinal Resonancia magnética de estómago en tiempo real
	Genitourinario	Estudios urodinámicos
Trastornos del sueño	Movimiento periódico de extremidades Trastorno conductual del sueño Apnea obstructiva del sueño	Videopolisomnografía
	Sensoriales	Olfatoria

embargo, no debe olvidarse que estas manifestaciones son también parte de la enfermedad de Parkinson. En el Cuadro 2 se muestran los instrumentos clínicos de utilidad para detectar y evaluar estos síntomas, mientras que en el Cuadro 3 se indican los estudios paraclínicos sugeridos.

CONCLUSIÓN

Debido a la naturaleza de las manifestaciones clínicas de la disfunción no motora el paciente con enfermedad de Parkinson frecuentemente busca atención médica con internistas, cardiólogos, urólogos o psiquiatras; lo anterior destaca la importancia de reconocer estos síntomas y su relación con la enfermedad de Parkinson. Esto permitirá una identificación y tratamiento oportunos. La hiposmia, el trastorno conductual del sueño y el estreñimiento pueden preceder por años a los síntomas motores lo que abre la posibilidad de un diagnóstico temprano en fase premotora.

REFERENCIAS

- Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an overview. *Mov Disord* 2010; 25: S123-30.
- Pfeiffer RF. Parkinson disease. Nonmotor symptoms. In: *Parkinson disease: The PRIAMO study*. *Nat Rev Neurol* 2009; 5:531-532.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:784-788.
- Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2002;20:190-99
- Gulati A, Forbes A, Stegie F, Kelly L, Clough C, Chaudhuri KR. A clinical observational study of the pattern and occurrence of non-motor symptoms in Parkinson's disease ranging from early to advanced disease. *Mov Disord* 2004;19(suppl9):S406
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Mov Disord* 2007; 23: 101-06
- Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 26:697-701.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-210.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-454
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:27-31
- Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FJR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:196-201
- Schrag A, Barone P, Brown G, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22:1077-92
- Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondegenerating behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:85-95
- Poewe W. Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(suppl 17):S374-8

15. P. Martínez-Martin, B. Frades-Payo, C. Rodríguez-Blázquez, M.J. Forjaz, J. de Pedro-Cuesta, Grupo ELEP. Atributos psicométricos de la Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog), versión en castellano. *Rev Neurol* 2008; 47:337-43.
16. Lauterbach EC, Duvoisin RC. Anxiety disorders in familial parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1991;148:274
17. Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000;11:185-6
18. Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-Dopa. *Mov Disord* 1999; 14:836-8
19. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):484-500
20. Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, Kitayama M, Nomura T, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand*. 2008 Jan;117(1):35-40.
21. Cummings JL. Behavioral complications of treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 33:708-16.
22. Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:S94-97.
23. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrea, dysphagia and constipation – critique and recommendations by movement disorder task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 25:635-46.
24. Bushmann M, Dörmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:1309-1
25. Leopold NA, Kagel MC. Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1997; 12:11-8
26. Kanaoka Y, Koike Y, Sakurai N, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease detected by electrogastroenterografía. *J Auton Nerv Syst* 1995;50:275-81
27. Sakaibara R, Odaka T, Uchiyama, et al. Colonic transit time and rectoanal videomannometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:268-72.
28. Abbot RD, Petrovich H, White LR. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-62.
29. Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single center. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:11-6.
30. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15:S224-32.
31. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74:924-31.
32. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12:952-7.
33. Singer C, weiner WJ, Sanchez Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1992;32:134-140
34. Goldstein DS, Holmes C, Dendi R, et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58:1247-55
35. Satoh A, Serita T, Seto M, et al. Loss of [123I]MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation diagnostic value. *J Nucl Med* 1999; 40:371-5
36. Sage JI, Mark MH. Drenching sweats as an off phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levels of levodopa. *Ann Neurol* 1995;37:120-22
37. Schestatsky P, Ehlers J, Rieder C, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Park Rel Disord* 2006; 12:486-91.
38. Larsen JP. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91:329-334
39. Lai YY, Siegel JM. Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol Neurobiol* 2003; 27:137-152.
40. Mondragón-Rezola E, Arratibel-Echarren I, Ruiz-Martínez J, Martí-Massó JF. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño, hipersomnia diurna, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 2): S21-6.
41. Ponsen MM, Stoffers D, Booi J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hypsomnia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56:173-81.
42. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32:489-502.
43. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 1996; 106:353-356.
44. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Kay-Sim A. Normative data for the «Sniffin' Sticks» including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:237-243.
45. Chaudhuri KR, Martínez-Marín P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* 2007; 21:916-23
46. Martínez-Marín P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: Study using Nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22:1623-29
47. Chaudhuri KR, Martínez-Marín P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22:1901-11
48. Propiedades métricas de instrumentos de disfunción no motora en enfermedad de Parkinson en población mexicana. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, López-Gómez M, Corona T. *Rev Invest Clin*. 2010; 62:8-14.
49. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008; 23:2129-70.

50. Hobson P, Holden A, Meara J. Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's disease quality of life questionnaire. *Age Ageing* 1999; 28:341-46
51. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:308-12
52. Gage H, Hendricks A, Zhang S, Kazis L. The relative health related quality of life of veterans with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:163-69
53. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59:408-13
54. Bjelland-Forsaa E, Petter-Larsen J, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; Early View
55. Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stigellbout AM. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:241-48
56. Parkinson J. An essay on the Shaking Palsy. En: Gowers W R, editor. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. 2. Philadelphia, Blakiston; 1817. pp. 6366-6657.

Inhibidores directos de trombina

Raúl Carrillo Esper,* Cristhian Ronaldt Arias Delgado,** Diego Sánchez Ríos***

RESUMEN

Los inhibidores directos de trombina son una nueva clase de fármacos inhibidores de la trombina que tienen como mecanismo de acción la inactivación de la trombina sin el requerimiento de cofactores plasmáticos, la inhibición de la trombina libre y la unida a fibrina con un bajo potencial de unión a proteínas plasmáticas. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos de acción y farmacología clínica de los inhibidores directos de trombina y los resultados de los principales ensayos clínicos realizados con esta nueva clase de medicamentos. **Palabras clave:** inhibidores directos de trombina, trombina, trombosis.

ABSTRACT

Direct thrombin inhibitors are selective inhibitors of this enzyme. Direct thrombin inhibitors inactivate thrombin without requiring any plasma cofactor, inhibit both free and fibrin-bound thrombin, and do not appreciably bind to plasma proteins. This review will report on the mechanism of action and clinical pharmacology of direct antithrombin agents and on the results of the clinical trials performed with direct thrombin inhibitors.

Key words: Direct thrombin inhibitors, thrombin, thrombosis

Las trombosis arterial y venosa son causas importantes de morbilidad y mortalidad.^{1,2} La trombosis arterial se considera la causa más común de síndromes coronarios agudos, infarto de miocardio, evento vascular cerebral isquémico y gangrena de extremidades,³ y a la trombosis venosa, como la trombosis venosa profunda que conduce a embolia pulmonar y al síndrome post-flebítico.⁴

Los trombos arteriales consisten en agregados de plaquetas que se mantienen unidos por fibrina.⁵ Debido al predominio de plaquetas, las estrategias para inhibir la trombogénesis arterial se centran, principalmente, en medicamentos que bloquean la función plaquetaria. Los anticoagulantes se indican para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular o portadores de válvulas cardíacas mecánicas.⁶ Los trombos venosos están compuestos, principalmente, de fibrina y conglomerados de eritrocitos que contienen pocas plaquetas.⁷ Por el predominio de fibrina en el trombo venoso, los anticoagulantes son los fármacos de elección para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.⁸

Debido al papel central del tromboembolismo en la enfermedad cardiovascular, la inhibición de la trombosis se ha convertido en una estrategia terapéutica clave. La heparina es aún el agente antitrombótico más utilizado. Existen algunas desventajas para su indicación, incluido su efecto anticoagulante y la muy variable dosis-respuesta, la incapacidad para inhibir la trombina unida al coágulo, un potencial efecto proagregante sobre las plaquetas, la vulnerabilidad al factor plaquetario 4 (FP4), el efecto de rebote protrombótico a la suspensión del tratamiento y el

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

** Residente de tercer año de Medicina Interna. Hospital General Manuel Gea González.

*** Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Manuel Gea González.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 47, colonia Toriello Guerra, México, DF.

Recibido: 10 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Arias-Delgado CR, Sánchez-Ríos D. Inhibidores directos de trombina. Med Int Mex 2011;27(1):38-51.

www.nietoeditores.com.mx

riesgo de causar trombocitopenia inducida por heparina.⁹ Con estos factores en cuenta se han evaluado múltiples agentes como potenciales sustitutos de la heparina, como los inhibidores directos de trombina que ofrecen muchas ventajas sobre la heparina.¹⁰ Los inhibidores directos de trombina se han estudiado para muchas indicaciones, como la trombocitopenia inducida por heparina, la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa,¹¹ síndromes coronarios agudos con y sin angioplastia coronaria transluminal percutánea¹² y la fibrilación auricular no valvular, entre otros.

El objetivo de este trabajo es actualizar a la comunidad médica en relación con los inhibidores directos de trombina y sus indicaciones terapéuticas en la práctica clínica.

DEFINICIÓN

La trombina (Factor II) es la enzima efectora clave responsable del último paso en la formación del trombo (convierte fibrinógeno a fibrina), puede ser inhibida de forma directa o indirecta. Los anticoagulantes tradicionales, como la heparina y los antagonistas de la vitamina K, son inhibidores indirectos (a través de la antitrombina o del cofactor de heparina II). Los inhibidores directos de trombina bloquean directamente a la molécula de trombina sin la necesidad de un cofactor y, de esta manera, evitan su interacción con sustratos.¹³ Cuadro 1

HISTORIA

El reconocimiento de los inhibidores naturales de la coagulación (posteriormente conocidos como inhibidores directos de trombina) proviene del estudio de los animales hematófagos. Durante el desarrollo evolutivo, la hematofagia es característica de varias especies de animales, particularmente las sanguijuelas y los insectos.^{14,15} Esta forma de nutrición hizo necesario desarrollar sustancias para contrarrestar la coagulación en el huésped.^{16,17}

Sin duda, el animal hematófago mejor estudiado es la sanguijuela, *Hirudo medicinalis*. Aunque el uso de sanguijuelas para uso médico se remonta a los antiguos griegos¹⁸ Haycraft fue el primero en describir, en 1884, las propiedades antitrombóticas de la saliva de la sanguijuela.²⁰

El aislamiento de la fracción activa hirudina del tejido salival de la sanguijuela se realizó a finales de 1800. La hirudina (el inhibidor de la trombina más potente identificado

Cuadro 1. Funciones de la trombina

EFFECTOS HEMOSTÁTICOS DE LA TROMBINA

Formación del coágulo

Ruptura del fibrinógeno → Fibrina
Ruptura del factor XIII → Factor XIIIa

Amplificación del coágulo

Ruptura del factor V → Factor Va
Ruptura del factor VIII → Factor VIIIa
Aumenta la retroalimentación para la posterior activación de la trombina

Activación plaquetaria

Estimula la agregación plaquetaria
Estimula la liberación de las plaquetas de almacenamiento
Aumenta la formación de tromboxano A2 (que después activa las plaquetas)

Inhibidores fisiológicos de la coagulación

Activa la proteína C a PCa: trombomodulina

EFFECTOS NO-HEMOSTÁTICOS DE LA TROMBINA

Efecto en los leucocitos

Estimula la quimiotaxis
Desencadena la generación de citocinas

Efecto en las células endoteliales

Efectos en la síntesis y liberación de prostaciclina, óxido nítrico, activador tisular del plasminógeno, endotelina, factor tisular.

Efectos en otros tejidos

Fibroblastos: proliferación
Músculo liso: mitogénesis

Otros posibles efectos

Células neoplásicas: afecta la adherencia, metástasis, proliferación celular.

PCa: proteína C activada

hasta ahora) es el prototipo de inhibidores directos de trombina; fue el primer anticoagulante parenteral que se utilizó. En 1909 se utilizó para tratar a pacientes con eclampsia.²¹ En 1926 se utilizó en pacientes en hemodiálisis,²² pero problemas de biodisponibilidad y depuración condujeron a su abandono tras el descubrimiento de la heparina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Después de la lesión de la pared de un vaso, el factor tisular se expone en la superficie del endotelio dañado. La interacción entre el factor tisular y el factor VII del plasma activa la cascada de la coagulación y produce trombina por la activación progresiva de una serie de proenzimas. La trombina (Factor II) es una proteasa de serina con un sustrato de alta especificidad,²² tiene un papel central en el proceso de coagulación: convierte el fibrinógeno en fibrina soluble; activa los factores V, VIII y XI, que generan más

trombina y estimula a las plaquetas. Además, mediante la activación del factor XIII, la trombina favorece la formación de enlaces cruzados entre las moléculas de fibrina; de esta manera estabiliza el coágulo.²³

Los inhibidores directos de trombina ejercen su efecto al interactuar directamente con la molécula de trombina sin la necesidad de un cofactor. Estos agentes ofrecen muchas ventajas sobre la heparina, incluida la inhibición no solo de la trombina circulante, sino también de la unida al coágulo. Una respuesta anticoagulante más predecible, ya que no se unen a las proteínas plasmáticas y no son neutralizados por el factor plaquetario 4, la ausencia de cofactores necesarios como la antitrombina o cofactor de heparina II, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por trombina y la ausencia de inducción de trombocitopenia.¹³ Cuadro 3

Los agentes antitrombina pueden bloquear la acción de la trombina mediante la unión a tres sitios: el sitio activo o catalítico y dos exositos. El exosito-1, situado junto al sitio activo, actúa como un muelle para sustratos como la fibrina, garantizando la orientación correcta de los enlaces peptídicos en el sitio activo. El exosito-2 es el sitio de unión para los inhibidores indirectos de trombina (heparina y complejo antitrombina-III).²⁴ Figuras 1 y 2

De acuerdo con el tipo de bloqueo, los inhibidores directos de trombina pueden diferenciarse en bivalentes, que bloquean el sitio activo y el exosito 1, y en univalentes que sólo se unen al sitio activo. Los inhibidores directos de trombina bivalentes incluyen a la hirudina y la bivalirudina; mientras que el argatroban, melagatrán (y su precursor oral, ximelagatrán), y dabigatrán son inhibidores directos de trombina univalentes. La hirudina nativa y las hirudinas recombinantes (lepirudina y desirudina) forman un complejo irreversible 1:1 con trombina.²⁵ De manera similar, la bivalirudina, una hirudina sintética, se unen al sitio activo y al exosito 1,²⁶ pero una vez unido, se escinde por la trombina, restaurando así las funciones de su sitio activo.²⁷ Por lo tanto, en contraste con las hirudinas, la bivalirudina produce sólo una inhibición transitoria de la trombina.

Los inhibidores directos de trombina univalentes al interactuar sólo con el sitio activo, inactivan la trombina unida a fibrina.²⁸ El argatroban y el melagatrán (al igual que la bivalirudina) se disocian de la trombina, dejando una pequeña cantidad de trombina libre, enzimáticamente activa, disponible para la interacción hemostática.²⁹

Al reducir la activación mediada por la trombina de las plaquetas, los inhibidores directos de trombina también tienen un efecto antiagregante plaquetario.³⁰ Debido a que los inhibidores directos de trombina no se unen a las proteínas plasmáticas, estos agentes producirían una respuesta más predecible que la heparina no fraccionada y sería más eficaz que la heparina de bajo peso molecular, ya que inhiben la trombina unida a fibrina.

Farmacocinética y farmacodinamia

Los inhibidores directos de trombina de eliminación renal predominante, como la hirudina, melagatrán y dabigatrán, pueden acumularse en pacientes con deterioro de la función renal.²⁹ Aunque la sobreanticoagulación con hirudina en pacientes con insuficiencia renal se puede manejar con hemofiltración de volumen alto con membranas de hemodiálisis permeables a hirudina,³¹ los datos disponibles siguen siendo escasos.

Los estudios en animales sugieren que las concentraciones plasmáticas excesivas de melagatrán pueden manejarse por hemodiálisis o con la administración de concentrados de protrombina activada.²⁹ Debido a que los pacientes con insuficiencia renal grave se han excluido de los estudios clínicos, la seguridad de los inhibidores directos de trombina de eliminación renal está aún por determinar. La bivalirudina es sólo parcialmente eliminada por los riñones y el metabolismo hepático y la proteólisis en otros sitios también contribuyen a su eliminación.³² Sin embargo, la vida media de la bivalirudina se prolonga en casos de insuficiencia renal grave, y es necesario ajustar la dosis.³³ El argatroban es de eliminación predominantemente hepática y requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.³⁴ La aspirina no parece influir en las concentraciones plasmáticas de inhibidores directos de trombina.³⁵

Inhibidores directos de trombina

Las características individuales de cada uno de los inhibidores directos de trombina se señalan en los Cuadros 2 y 4.

La **hirudina** fue el primer agente de la clase de los inhibidores directos de trombina desarrollados para uso clínico. Es un polipéptido específico de la trombina, cuenta con 65 aminoácidos (7000 d). La hirudina, en sí, no está disponible comercialmente; sin embargo, su descubrimiento condujo, mediante técnicas de recombinación, al desarrollo de sus derivados (lepirudina y desirudina).

Cuadro 2. Farmacología de los inhibidores directos de la trombina

Característica	Hirudinas recombinantes	Bivalirudin	Argatroban	Ximelagatran y melagatran	Dabigatran
Vía de administración	IV, SC	IV	IV	IV SC (melagatran) VO (ximelagatran)	VO
Vida media plasmática	IV; 60 min, SC; 120 min.	25 min	45 min	IV y SC; 2-3 hr. VO; 3-5 hr.	12 hr
Vía de depuración	Renal	Renal, hepática, otros sitios.	Hepática	Renal	Renal

Las hirudinas recombinantes incluyen lepirudina y desirudina. IV; vía intravenosa, SC; sub-cutáneo, VO; vía oral.

Cuadro 3. Mecanismos de acción de la trombina

1. La trombina tiene un papel central en la trombogénesis.
2. Amplifica su propia generación.
3. Activa los factores V, VIII y XI, proporciona la retroalimentación positiva para aumentar (aún más) la formación de trombina.
4. Activa las plaquetas: es un potente agonista.
5. Convierte el fibrinógeno en fibrina coagulable.
6. Activa el factor XIII para el entrecruzamiento de la fibrina y se forme un coágulo estable.
7. Aumenta la resistencia de la trombina a la fibrinólisis.

Cuadro 4. Mecanismos de acción de los inhibidores directos de trombina

1. Inhiben la trombina unida a fibrina.
2. Se unen a la trombina en su sitio activo.
3. Inhiben la activación del factor plaquetario 4 (un agonista que inactiva a la heparina).
4. Proporcionan respuestas anticoagulantes más predecibles, ya que no se unen a proteínas plasmáticas y no tienen interacciones fármaco-fármaco.

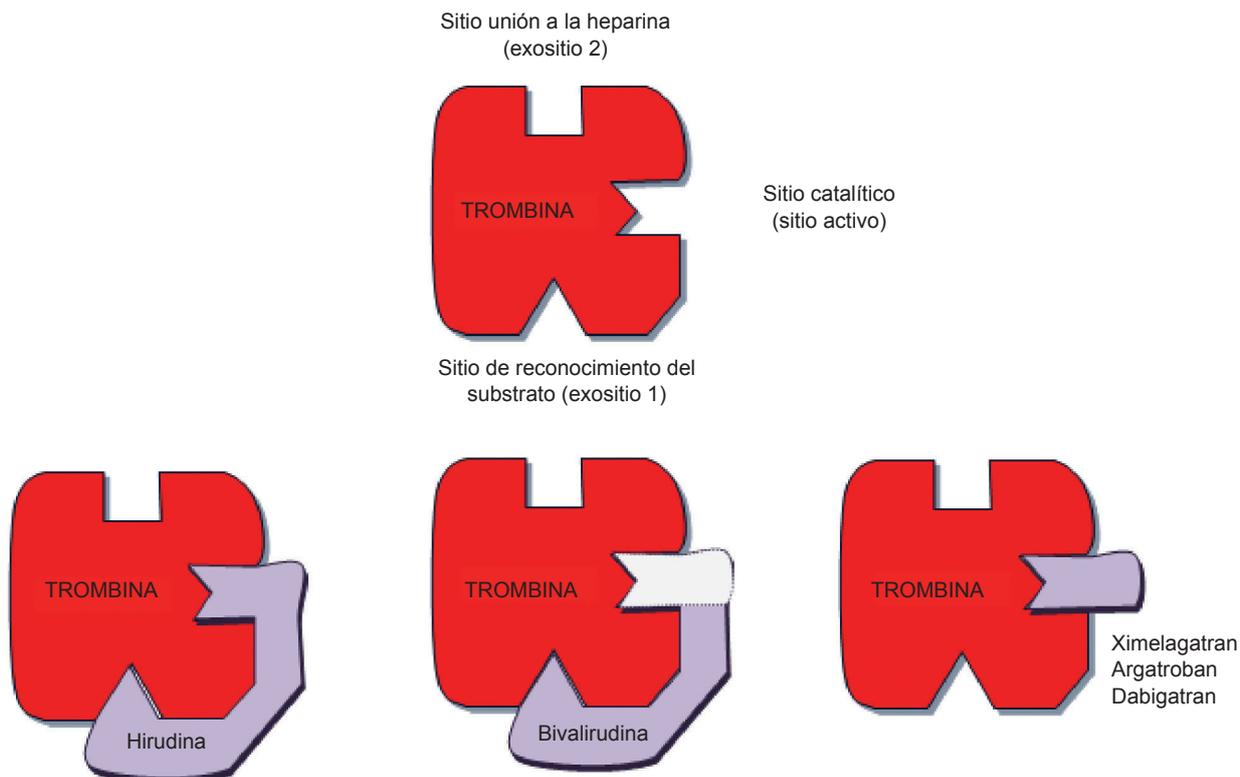


Figura 1. Los agentes antitrombina pueden bloquear la acción de la trombina mediante la unión a tres sitios.

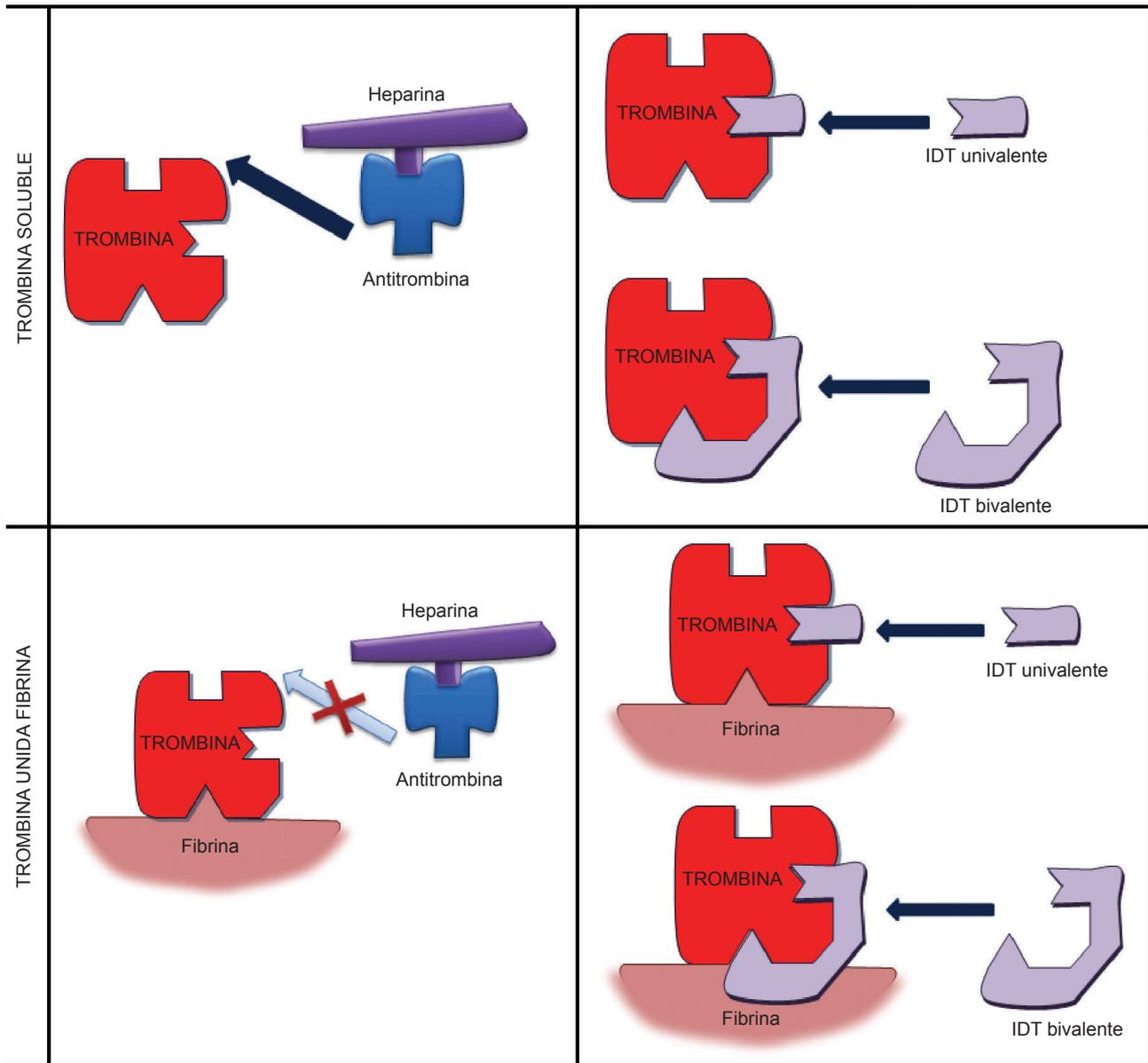


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores directos de trombina, en comparación con heparina.

Las hirudinas son potentes inhibidores específicos de la trombina, que forman un complejo reversible muy lento, debido a su unión en el sitio activo y en el exosito-1 de la trombina. Debido a esta unión bivalente, las hirudinas son los inhibidores más potentes de la trombina. Las hirudinas recombinantes (r-hirudinas) carecen del residuo de tirosina sulfatada en la posición 63 y, por tanto, se conocen como desulfatohirudinas o desirudinas. En comparación

con la hirudina, las desirudinas tienen una afinidad 10 veces menor por la trombina, pero siguen siendo potentes inhibidores.¹³

La **lepirudina** es una hirudina recombinante, derivada de levaduras, es bivalente debido a que se une simultáneamente al sitio activo y al exosito 1 formando un complejo no covalente e irreversible 1:1 con la trombina, inhibiendo así todos sus efectos biológicos. La lepirudina

se distribuye en el líquido extracelular y se caracteriza por una vida media inicial después de la infusión intravenosa de aproximadamente 10 minutos. Administrada por vía subcutánea, la concentración máxima se alcanza en 3 a 4 horas. Curiosamente, no se transporta en el sistema nervioso central o en la leche materna.³⁶ El metabolismo se produce por la liberación de aminoácidos por hidrólisis del fármaco original. La eliminación es principalmente por vía renal (sin cambios 35%); se caracteriza por una vida media de eliminación de 1-3 horas en voluntarios jóvenes sanos. Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. En pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min y en hemodiálisis, la vida media de eliminación se prolonga hasta dos días. En general, la vida media puede considerarse aproximadamente de una hora.

Su uso se asocia con hemorragia, debido a su fuerte y casi irreversible unión con la trombina. La dosis debe ser monitorizada y ajustada con base en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 1.5 a 2.5 veces por encima del valor basal. El riesgo de hemorragia aumenta por encima de este rango sin un aumento significativo en su eficacia.³⁷ Actualmente, no existe ningún antídoto farmacológico disponible para revertir los efectos de la hirudina o sus derivados.

Desirudina. Las dificultades técnicas para aislar cantidades suficientes de hirudina también condujeron al desarrollo de la desirudina, otra hirudina recombinante. La desirudina alcanza su concentración máxima en 1 a 3 horas después de ser administrada por vía subcutánea, tiene una vida media de eliminación de aproximadamente dos horas, entre 80 a 90% de la eliminación es por vía renal y por metabolismo. La excreción urinaria total del fármaco sin cambios es de 40 al 50% de la dosis administrada. Se debe monitorizar el TTPa en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal moderada, el TTPa no debe ser mayor de dos veces el basal, si se eleva por encima de ese rango, se reduce la dosis y si es necesario se suspende hasta que las concentraciones de TTPa retornen a menos de dos veces las basales. Además, se recomienda la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe un antídoto específico para la desirudina; sin embargo, el efecto anticoagulante puede ser parcialmente revertido con concentrados plasmáticos ricos en trombina y las concentraciones de TTPa pueden reducirse con la administración intravenosa de desmopresina (0.3 mg/kg).³⁸

Bivalirudina. Es un inhibidor directo de trombina específico y reversible, que consiste en un polipéptido sintético bivalente de 20 aminoácidos. Inhibe directamente a la trombina por su unión específica en el sitio catalítico y en el exosito 1 de la trombina circulante y la unida al coágulo. La unión de la bivalirudina con la trombina es reversible debido a que la trombina rompe lentamente el enlace bivalirudina -Arg3-Pro4, lo que resulta en la recuperación de las funciones de sitio activo de trombina.³⁸ Esta unión reversible es un mecanismo para un mejor perfil de seguridad de la bivalirudina en comparación con hirudina y la heparina.³⁹ Al igual que los otros inhibidores directos de trombina aún no se dispone del antídoto específico para revertir sus efectos. La bivalirudina se elimina, principalmente, por proteólisis y por metabolismo hepático, con eliminación renal de aproximadamente 20%. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30-60 mL/min) y grave (10-29 mL/min) tienen disminución de 20% en la eliminación del fármaco. La vida media del fármaco en pacientes con función renal normal es aproximadamente de 25 minutos.³⁸ El tiempo de coagulación activado puede utilizarse para monitorizar el efecto anticoagulante de la bivalirudina.

La dosis recomendada es de 0.75 mg/kg en bolo intravenoso, seguida de una infusión intravenosa de 1.75 mg/kg/h mientras dura la coronariografía percutánea y se puede mantener hasta cuatro horas. Después de la infusión inicial de cuatro horas, la infusión se reduce a 0.2 mg/kg/h, y si es necesario se puede mantener hasta 20 horas.

Argatrobán. Es un inhibidor directo de trombina de bajo peso molecular (527 d) que se une de forma reversible al sitio activo de la trombina y, al igual que los otros inhibidores directos de trombina, no requiere de un cofactor (como la antitrombina III). El argatrobán también ejerce su acción antitrombótica induciendo otras reacciones, incluida la formación de fibrina, la activación de factores de coagulación V, VIII y XIII, la activación de la proteína C, y la agregación plaquetaria. Es selectivo para la trombina y tiene, además, un leve efecto en relación con proteasas de serina. El metabolismo principalmente es hepático por hidroxilación y aromatización. El metabolismo por la CYP3A4-5 a cuatro metabolitos conocidos desempeña un papel menor. El argatrobán inalterado es el componente principal de plasma. La concentración plasmática del metabolito M1 es de 0 a 20% del fármaco original y es tres a cinco veces más débil.⁴⁰ La vida media de eliminación es

de 39 a 51 minutos, pero se extiende hasta aproximadamente 181 minutos en la insuficiencia hepática, por lo que la dosis debe reducirse cuando se utiliza en este grupo de pacientes. El TTPa y el tiempo de coagulación activado pueden utilizarse para monitorizar el efecto anticoagulante del argatrobán. El agente se elimina, principalmente, a través de la secreción biliar y no es necesario el ajuste de dosis para la insuficiencia renal. La dosis inicial recomendada es de 2 mg/kg/min administrada por infusión IV. La dosificación suele titularse para mantener un TTPa de 1.5 a 3 veces el basal (sin exceder 100 segundos), con una dosis máxima recomendada de 10 mg/kg/min. En pacientes con insuficiencia hepática la dosis inicial es de 0.5 mg/kg/min.⁴¹ En pacientes críticamente enfermos con disfunción orgánica múltiple, la dosis inicial recomendada es de 0.2 mcg/kg/min.⁴²

Ximelagatrán. Es un profármaco que fue especialmente diseñado para superar la escasa biodisponibilidad oral de su fármaco activo, el melagatrán; contiene dos residuos protectores, un grupo hidroxilo y otro grupo éster, creando un gran aumento de la lipofiliidad y del coeficiente de permeabilidad a través de las células epiteliales, dejando una biodisponibilidad oral de aproximadamente 18 a 24% en seres humanos con baja variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas resultantes de melagatrán. Tras la absorción, el ximelagatrán se convierte en melagatrán por la reducción de la hidroxiamidina a etilmelagatrán seguida de la hidrólisis a melagatrán; o por hidrólisis en hidroxilmelagatrán seguido por reducción a melagatrán.⁴³ El melagatrán ya no es metabolizado y, posteriormente, se excreta sobre todo por vía renal. El ximelagatrán, por sí mismo, y el hidroxilmelagatrán tienen actividad anticoagulante mínima.⁴⁴ El melagatrán es una molécula pequeña, con un peso molecular de 429 d.⁴⁵ Los parámetros farmacocinéticos del melagatrán tras la administración del ximelagatrán oral se han medido utilizando melagatrán parenteral como elemento de comparación, la biodisponibilidad es independiente de la dosis.⁴⁴ El ximelagatrán se absorbe rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas alrededor de una hora después de su administración.⁴⁶ Enseguida de la administración de ximelagatrán oral, el tiempo promedio hasta la concentración máxima de melagatrán en plasma es de 1.8 a 3.3 horas. El volumen de distribución es de 2 a 2.5 L/kg. La eliminación plasmática es de 23 a 34 L/h (y con insuficiencia renal es de aproximadamente 48 L/h),

y la vida media de eliminación es entre 2.6 y 4.8 horas (alrededor de nueve horas en insuficiencia renal).⁴³ La insuficiencia hepática leve a moderada no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética o la farmacodinamia del ximelagatrán.⁴⁷ Con excepción de los pacientes con insuficiencia renal grave o con peso corporal muy bajo, no se necesita la reducción de la dosis. El ximelagatrán y el melagatrán no los metabolizan las enzimas microsomales hepáticas conocidas. La ingestión de etanol no altera la farmacocinética o la farmacodinamia del ximelagatrán.⁴³ Uno de los principales problemas de seguridad asociados con el uso de ximelagatrán es el potencial desarrollo de toxicidad hepática inducida por fármacos. En varios ensayos se han reportado alteraciones en las pruebas de función hepática (concretamente aumento en la alanina y la aminotransferasa de más de tres veces el límite superior normal) con ximelagatrán.

El ximelagatrán fue el primer agente oral, en los últimos 50 años, para tratar de superar los principales problemas clínicos que origina la warfarina. Sin embargo, sus ventajas no superan los riesgos en comparación con los anticoagulantes tradicionales.

Dabigatrán. Es otro inhibidor directo de trombina oral emergente, de bajo peso molecular (actualmente en desarrollo clínico). Por la pobre biodisponibilidad oral del dabigatrán se desarrolló el profármaco activo por vía oral (dabigatrán etexilato). Al igual que el melagatrán, el etexilato es un inhibidor de la trombina específico, competitivo y reversible. La biodisponibilidad del dabigatrán es de 3.5 a 5%.⁴⁸ El agente se elimina por vía renal; en pacientes con insuficiencia renal se recomienda disminuir la dosis. El metabolismo del dabigatrán es independiente del sistema enzimático citocromo P450.⁴⁹ La vida media de eliminación es de 14 a 17 horas, y en comparación con el ximelagatrán, la administración de una dosis al día puede ser un enfoque apropiado. Al igual que el ximelagatrán, el dabigatrán puede administrarse en varias dosis sin monitorización de la anticoagulación. En algunos estudios se reportó elevación de enzimas hepáticas.

Rivaroxban. El rivaroxabán es un nuevo inhibidor directo de trombina con buena biodisponibilidad por vía oral. Se indica para la prevención de tromboembolismo venoso en enfermos en reemplazo total de cadera y rodilla. En cuatro ensayos clínicos, denominados RECORD, se demostró que el ribaroxabán fue más efectivo que la heparina de bajo peso molecular como tromboprolíptico en cirugía ortopédica de reemplazo articular, sin que hu-

quiera mayor riesgo de hemorragia. Tiene varias ventajas en relación con los anticoagulantes orales y la heparina de bajo peso molecular, entre los que destacan su fácil administración, una dosis fija de 10 mg cada 24 horas y que no requiere pruebas de coagulación y ajuste de dosis. Otras potenciales indicaciones son la fibrilación auricular y los síndromes coronarios agudos.^{50,51}

Indicaciones terapéuticas

La indicación y estudio de los inhibidores directos de trombina se ha enfocado, principalmente, en profilaxis de trombosis venosa profunda, trombocitopenia por heparina, y en pacientes en angioplastia coronaria percutánea. (Cuadro 5)

Trombocitopenia inducida por heparina

Se caracteriza por la formación de anticuerpos tipo IgG secundaria a la administración de heparina que se unen a las plaquetas y producen inmunocomplejos que llevan a una activación plaquetaria intravascular con disminución de la vida media de la plaqueta. Estos anticuerpos también producen una activación del endotelio, con generación subsecuente de trombina.⁵² Todo esto, en conjunto, produce un ambiente procoagulante que aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas. La lepirudina está indicada en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina para prevenir más complicaciones tromboembólicas. Su efectividad se ha documentado con base en tres estudios prospectivos. En el trabajo efectuado por Greinacher⁵³

Cuadro 5. Principales estudios con inhibidores directos de trombina (inhibidores directos de trombina)

Estudio	n	Inhibidores directos de trombina	Control	Principales hallazgos
Trombocitopenia por Heparina				
HAT-1 (53)	82 pacientes	Lepirudina	Histórico	↓Tasa de mortalidad (10% vs 23%)
HAT-2 (54)	112 pacientes	Lepirudina	Histórico	↑Eventos hemorrágicos (RR 2.57)
HAT-3 (55)	209 pacientes	Lepirudina	Histórico	Complicaciones tromboembólicas 21% casos
Lewis et.al. (58)	418 pacientes	Argatrobán	Histórico	↓tasa de amputaciones y trombosis (28 vs 38%)
Lewis et.al. (59)	304 pacientes	Argatrobán	Histórico	↓eventos trombóticos (25.6 vs 38.8%) TTP logrado de forma más rápido con inhibidores directos de trombina
Tromboprolifaxis en Cirugía Ortopédica				
Eriksson et.al. (62)	445 pacientes	Desirudina	Heparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (7 vs 23%)
Eriksson et.al. (63)	2079 pacientes	Desirudina	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (18.5 vs 25.5%)
BISTRO-II (64)	1464 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina a ↑dosis
RE-MODEL (65)	2000 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (36 vs 37%)
RE-NOVATE (66)	3494 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Semejante tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (6.0 vs 6.7%)
RE-MOBILIZE (67)	1896 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	↓eventos hemorrágicos por inhibidores directos de trombina (0.6 vs 1.4%)
RECORD (50)	2531 pacientes	Rivaroxabán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (1 vs 2.6%)
RECORD (51)	4541 pacientes	Rivaroxabán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (0.2% vs 2%)
Cardiopatía Isquémica				
HERO-2 (78)	17073 pacientes	Bivalirudina	Heparina	No inferioridad de inhibidores directos de trombina vs heparina para reinfarto
Bittl et.al. (79)	4312 pacientes	Bivalirudina	Heparina	↓eventos hemorrágicos (3.5 vs 9.3%)
REPLACE-1 (82)	1056 pacientes	Bivalirudina	Heparina	Tendencia a favor inhibidores directos de trombina en mortalidad / reinfarto
REPLACE-2 (83)	6010 pacientes	Bivalirudina	Heparina y Enoxaparina	Tratamiento más eficiente económicamente
ACUITY (84)	13816 pacientes	Bivalirudina	Heparina y Enoxaparina	inhibidores directos de trombina no inferior a heparina

donde se realizó un seguimiento de 82 pacientes de forma prospectiva, se observó una significativa reducción en la tasa de mortalidad y de complicaciones tromboembólicas cuando se utilizó lepirudina y comparó con pacientes control (10 contra 23% en el día siete y 25 contra 52% al día 35). El segundo estudio HAT⁵⁴ fue de un seguimiento de 112 pacientes con trombocitopenia asociada con heparina y encontró una tendencia no significativa a favor de lepirudina; sin embargo, sí hubo mayor número de eventos de sangrado en el grupo que recibió el fármaco en comparación con los que no lo recibieron (44.6 vs 27.2% al día 35 con RR 2.57 y P=0.0001). Para estudiar esta tasa de complicaciones se desarrolló un tercer estudio HAT⁵⁵ con un seguimiento a 209 pacientes y que mostró complicaciones tromboembólicas en 21% de los casos. Un metanálisis de los tres estudios (HAT-1, HAT-2 y HAT-3 con un total de 403 pacientes)⁵⁶ demostró que, comparado con controles, se reducía la tasa de complicaciones (29.7 vs 52.1%), principalmente debido a la disminución en la tasa de nuevos eventos tromboembólicos (11.9 vs 32.1%). Debido a que se observaron más eventos de sangrado importante en el grupo tratado con lepirudina (29.4 vs 9.1% con P=0.0148), se realizó un estudio observacional con 181 pacientes para determinar los factores predictivos para trombosis y eventos de sangrado mayor en los tratados con el fármaco.⁵⁷ Estos autores encontraron que la lepirudina a dosis mayores de 0.07 mg/kg/h y duración larga de tratamiento e insuficiencia renal son datos positivos predictivos de evento hemorrágico: por eso sugieren una dosis menor a la 0.15 mg/kg/h recomendada.

Otro de los inhibidores directos de trombina utilizado para el tratamiento de este grupo de pacientes es el argatrobán. Lewis⁵⁸ realizó un estudio prospectivo con 418 pacientes con trombocitopenia inducida por heparina que recibieron argatrobán comparado con 185 controles. Observaron una disminución en la tasa de amputaciones y trombosis con el medicamento (28 vs 38% con P=0.04) sin un gran número de eventos hemorrágicos. Otra investigación de Lewis⁵⁹ confirmó los hallazgos, al reportar disminución de los eventos tromboembólicos (25.6 vs 38.8% con P=0.014). También se reportó que argatrobán lograba un TTP terapéutico más rápido (4 a 5 horas) y aumento más rápido de las cifras de plaquetas.

Trombopprofilaxis en cirugía ortopédica

Durante los procedimientos quirúrgicos se establece un estado protrombótico con base en la alteración de alguno

de los integrantes de la triada de Virchow (estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad). La ACCP⁶⁰ (*American College of Chest Physicians*) ha establecido la importancia de la evaluación del riesgo tromboembólico venoso con base en escalas y, de esta manera, guiar la trombopprofilaxis. En la categoría de mayor riesgo se encuentran los procedimientos ortopédicos, como la cirugía de cadera y rodilla que implican una tasa de trombosis venosa profunda sintomática de hasta 10% a los tres meses de cirugía.⁶¹ Para intentar disminuir la tasa de eventos se indica desirudina para prevenir la trombosis venosa profunda en pacientes a quienes se hace reemplazo de cadera. Este fármaco se ha comparado con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular con resultados favorables. En el estudio realizado por Eriksson⁶² se asignaron al azar 445 pacientes a recibir desirudina (15 mg SC cada 12 h) o heparina (5000 U SC cada 8 h) con la primera dosis de forma preoperatoria. De acuerdo con los resultados de este estudio la desirudina fue superior para la prevención de eventos trombóticos ya que sólo 7% de los pacientes que recibieron dicho medicamento tuvieron trombosis venosa profunda en comparación con 23% del grupo de heparina (P<0.0001). Dos hallazgos llamaron la atención en este estudio, primero fue que no se reportaron eventos de tromboembolia pulmonar durante el periodo en que se administraron los medicamentos, pero en el periodo de seguimiento (seis semanas) sí se observaron cuatro eventos, todos en el grupo que recibió heparina. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a sangrado significativo o transfusiones. Eriksson⁶³ realizó otro estudio que mostró la superioridad de la desirudina para el mismo grupo de pacientes al compararlo contra enoxaparina. Se asignaron al azar 2,079 pacientes a recibir desirudina (15 mg SC cada 12 h) o enoxaparina (40 mg SC cada día), con la primera dosis aplicada en el preoperatorio. La tasa de eventos tromboembólicos fue menor en el grupo de la desirudina (18.4 vs 25.5% con P<0.0001 y una reducción relativa de riesgo del 28%) con un perfil de seguridad similar.

Un inhibidor de trombina que ha sido estudiado recientemente es el dabigatrán. Eriksson,⁶⁴ en su estudio BISTRO-II, comparó dabigatrán a distintas dosis (50, 150 y 225 mg cada 12 horas o 300 mg cada 24 h) contra enoxaparina (40 mg/24 h) en 1464 pacientes a quienes se operó de la cadera y la rodilla. Observó que en el grupo de dabigatrán la tasa de eventos trombóticos disminuía

conforme se aumentaba la dosis (28.5%, 17.4%, 16.6% y 13.1% en los grupos con 50 mg, 150 mg dos veces al día y 300 mg y 225 mg al día, respectivamente), mientras que en el grupo con enoxaparina la tasa fue de 24%. Se han publicado otros estudios que sostienen la no-inferioridad del dabigatrán comparado con enoxaparina, como el RE-MODEL,⁶⁵ RE-NOVATE⁶⁶ y el RE-MOBILIZE.⁶⁷ El primer estudio incluyó 2,000 pacientes operados de rodilla y comparó dabigatrán (150 y 220 mg) contra enoxaparina (40 mg), ambos con reducción similar en la tasa de eventos tromboticos (36.4 vs 37.7%). El segundo tomó 3,494 pacientes operados de la cadera y comparó dabigatrán (150 y 220 mg) contra enoxaparina (40 mg) con tasas similares de eventos tromboticos (8.6 y 6.0%, respectivamente contra 6.7% de enoxaparina) y sin diferencia significativa de complicaciones hemorrágicas. El tercero reportó 1,896 pacientes operados de la rodilla y comparó dabigatrán (150 y 220 mg) contra enoxaparina (30 mg dos veces al día) y, aunque reportó una leve inferioridad del inhibidor de trombina contra la dosis doble de enoxaparina en cuanto a tasa de eventos tromboticos (34 y 31% vs 25%), se observó un aumento en complicaciones hemorrágicas en el grupo de la heparina de bajo peso molecular (1.4 vs 0.6% de dabigatrán). Un análisis de los tres estudios (RE-NOVATE, RE-MOBILIZE y RE-MODEL) sugiere que el dabigatrán es comparable con la enoxaparina para la prevención de eventos tromboembólicos asociados con procedimientos ortopédicos mayores y que se relaciona con una infrecuente elevación de enzimas hepáticas durante los 6 a 15 días posteriores a la cirugía.^{68,69}

Un agente ampliamente estudiado en pacientes quirúrgicos fue el ximelagatrán, que en estudios de fase III demostró ser igual de efectivo que la warfarina y enoxaparina para el tratamiento y prevención de trombosis venosa profunda.⁷⁰⁻⁷³ Sin embargo, datos obtenidos a largo plazo mostraron que dicho medicamento estaba asociado con elevación importante de enzimas hepáticas.⁷⁴ Debido a tal complicación, la compañía que producía el medicamento lo retiró del mercado mundial en febrero del 2006.

Hace poco se publicó un análisis de Cochrane⁷⁵ donde se compararon los inhibidores directos de trombina contra antagonistas de vitamina K y heparinas de bajo peso molecular en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, y se encontró que, aunque este nuevo grupo de medicamentos es igual de efectivo que tratamientos establecidos, se asocia con tasas de sangrado y mortalidad ligeramente más

elevadas en comparación con las heparinas de bajo peso molecular, pero sin diferencia en comparación con warfarina, por lo que los autores recomiendan que se requieren más estudios para determinar cuál es la mejor opción.

Cardiopatía isquémica

Como parte de la atención de los pacientes con síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST y angina inestable) está indicado como medida anticoagulante y antiplaquetaria (aspirina, clopidogrel y heparina) para disminuir el riesgo de isquemia miocárdica subsecuente.⁷⁶ El papel de los inhibidores directos de trombina en esta enfermedad fue analizado por Yusuf,⁷⁷ por medio de un metanálisis de once estudios aleatorizados (con un total de 35,970 pacientes) donde se asignó a recibir un inhibidor directo de trombina o heparina no fraccionada durante los siete primeros días del evento con seguimiento hasta 30 días. En comparación con la heparina, los inhibidores directos de trombina disminuyen la incidencia de infarto agudo de miocardio (7.4 vs 8.4%) con mayor ventaja observada con bivalirudina. Este mismo medicamento fue estudiado por White⁷⁸ en el estudio HERO-2, donde se tomaron pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y que recibieron fibrinólisis (con estreptocinasas) y se asignaron al azar a recibir bivalirudina o heparina no fraccionada. Este estudio no demostró diferencia significativa entre los dos agentes con respecto a muerte a 30 días, pero sí se observó una tendencia significativa a favor del inhibidor directo de trombina con respecto a protección de reinfarcto en las primeras 96 horas del evento. Sin embargo, es importante destacar que dichos estudios compararon bivalirudina contra heparina no fraccionada, y se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular, como la enoxaparina, es más efectiva para disminuir las tasas de muerte y reinfarcto al miocardio.^{79,80}

Un grupo donde se observaron ventajas con los inhibidores directos de trombina fue en los pacientes a quienes se hizo intervención coronaria percutánea. El trabajo de Bittl⁸¹ evaluó la bivalirudina contra la heparina no fraccionada en 4,312 pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST a quienes se practicó angiografía. Comparado con heparina, la bivalirudina disminuyó la tasa de muerte, reinfarcto o necesidad de un nuevo cateterismo a los siete días (6.2 vs 7.9% con $P=0.039$) y a los 90 días (15.7 vs 18.5% con $P=0.012$), pero el hallazgo más importante fue en las

complicaciones, puesto que los inhibidores directos de trombina se asociaron con menor tasa de eventos hemorrágicos (3.5 vs 9.3% a los siete días con $P < 0.001$). Con base en estos hallazgos se diseñó el estudio REPLACE-1 por Lincoff⁸² en el que se asignó al azar a 1,056 pacientes revascularizados a recibir heparina (70 U/kg bolo) o bivalirudina (0.75 mg/kg bolo seguido de 1.75 mg/kg/h en infusión durante el procedimiento). Aunque los resultados no fueron clínicamente significativos, se observó una tendencia que favoreció a la bivalirudina con respecto a muerte, reinfarto o necesidad de revascularización en las primeras 48 h (5.6 vs 6.9% con $P = 0.40$). Para determinar el efecto de combinar inhibidores directos de trombina con inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (particularmente en pacientes en quienes se buscaba mayor protección contra isquemia y sangrado) se diseñó el REPLACE-2.⁸³ Se asignaron al azar 6,010 pacientes a quienes se efectuó intervención coronaria percutánea a recibir bivalirudina (0.75 mg/kg bolo seguido de 1.75 mg/kg/h durante el procedimiento) con abciximab en caso de requerirlo contra heparina con abciximab planeada. De nuevo, los resultados no difirieron de forma estadísticamente significativa con respecto a la eficiencia para prevenir muerte, infarto, revascularización; sin embargo, en esta ocasión se observó menor riesgo de sangrado importante con bivalirudina junto con los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (que solo se utilizaron en 7.2% de los pacientes que recibieron el inhibidor directo de trombina). Un análisis económico del REPLACE-2⁸⁴ concluyó que comparado con heparina más inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA, bivalirudina más inhibidores confería la misma protección contra eventos isquémicos pero con ahorros de entre 375 y 400 dólares por paciente.

En el estudio ACUITY, Stone⁸⁵ asignó al azar a 13,816 pacientes con síndrome coronario agudo a recibir uno de tres regímenes antitrombóticos, heparina no fraccionada o enoxaparina más un inhibidor de glicoproteína IIB/IIIA (grupo 1), bivalirudina más un inhibidor de glicoproteína IIB/IIIA (grupo 2) o bivalirudina sola (grupo 3). Los resultados demostraron que la bivalirudina por sí sola no es inferior a la heparina con respecto a mortalidad, isquemia o necesidad de revascularización, pero no así para complicaciones hemorrágicas (3.0 vs 5.7% con $P < 0.001$). De acuerdo con estos resultados, la FDA aprobó la bivalirudina en pacientes con angina inestable sometidos a intervención coronaria percutánea con el uso provisional de inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA.

El ximelagatrán se evaluó en pacientes con cardiopatía isquémica y en fibrilación auricular como una alternativa a la acenocumarina para anticoagulación a largo plazo. El estudio ESTEEM⁸⁶ demostró que su indicación a pacientes con cardiopatía isquémica disminuía las tasas de mortalidad, infarto de miocardio y eventos severos de isquemia, lo que inicialmente fue alentador. De la misma forma, los estudios SPORTIF-III y SPORTIF-V^{87,88} reportaron buena eficiencia con respecto a protección contra eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular sin mayor riesgo de sangrado (en comparación con acenocumarina). Sin embargo, ese medicamento se asoció con elevación de enzimas hepáticas, por eso se decidió retirarlo del mercado.

CONCLUSIONES

Los inhibidores directos de trombina son una nueva clase de medicamentos anticoagulantes que inhiben la trombina circulante y la unida a fibrina. No requieren de cofactores como la antitrombina, no son inhibidos por el factor plaquetario 4, y no causan TIH. Su mecanismo de acción final es semejante pero difieren en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. En la actualidad existen diferentes estudios que han evaluado su perfil y eficacia terapéutica en la trombopprofilaxis y en la anticoagulación completa y que son de gran utilidad para normar la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008;140:488-495.
2. Ageno W, Dentali F. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. *Thromb Haemost* 2008;100:181-183.
3. Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1577-1582.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130.
5. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:17-25.
6. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:110S-112S.
7. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-806.

8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:454S-545S.
9. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565 - 1574.
10. Bates SM, Weitz JL. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol* 2000; 12:27-32.
11. Nutescu EA, Wittkowsky AK. Direct thrombin inhibitors for anticoagulation. *Ann Pharmacother* 2004;38:99-109.
12. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359:294-302.
13. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A. New Anticoagulant Agents: Direct Thrombin Inhibitors. *Cardiol Clin* 2008; 26: 169-187.
14. Markwardt F. Development of direct thrombin inhibitors in comparison with glycosaminoglycans. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:523- 530.
15. Wallis RB. Hirudins: from leeches to man. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:185-196.
16. Markwardt F. Antithrombotic agents from hematophagous animals. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:75-82.
17. Dodt J, Otte M, Strube KH, Friedrich T. Thrombin inhibitors of bloodsucking animals. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:203.
18. Adams SL. The medicinal leech: historical perspectives. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:261 -264.
19. Lefkovits J, Topol E J. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994;90:1522 -1536.
20. Engelmann F, Stode C. Über die bedeutung des blulegelextraktes für die therapie der eklampsie. *Munchner Medizinische Wochenschrift* 1909;43:2203.
21. Frenkel EP, Shen YM, Haley BB. The direct thrombin inhibitors: their role and use for rational anticoagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19: 119-145.
22. Stubbs MT, Oschkinat H, Mayr I, Huber R, Angliker H, et al. The interaction of thrombin with fibrinogen. A structural basis for its specificity. *Eur J Biochem* 1992;206:187 - 195.
23. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
24. Lefkovits J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994;90:1522-1536.
25. Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinsky A, Bode W, Huber R, et al. The structure of a complex of recombinant hirudin and human α -thrombin. *Science* 1990;249:277-280.
26. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fenton JW II. Design and characterization of Hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry* 1990;29:7095-7101.
27. Parry MA, Maraganore JM, Stone SR. Kinetic mechanism for the interaction of Hirulog with thrombin. *Biochemistry* 1994;33: 14807-14814.
28. Hauptmann J, Sturzebecher J. Synthetic inhibitors of thrombin and factor Xa: from bench to bedside. *Thromb Res* 1999;93: 203-241.
29. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán and its active metabolite melagatrán: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109:Suppl 1:S9-S15.
30. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, Mattsson C, Schmidt A, et al. Effects of ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:557-564.
31. Fischer KG. Hirudin in renal insufficiency. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:467-482.
32. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose and gender. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:433-439.
33. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, Henry TD, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol* 2003;92:919-923.
34. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000;20:318-329.
35. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatrán, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:283-289.
36. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice. *Circulation* 2001;103:1479.
37. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Cleve Clin J Med* 2005;72(Suppl 1):S2-6.
38. Warkentin TE. Bivalent direct thrombin inhibitors: hirudin and bivalirudin. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:105-125.
39. Lui HK. Dosage, pharmacological effects and clinical outcomes for bivalirudin in percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2000;12(Suppl F):41-52.
40. Monreal M, Costa J, Salva P. Pharmacological properties of hirudin and its derivatives. *Drug Ther (NY)* 1996;8:171-182.
41. LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Alternative parenteral anticoagulation with argatroban, a direct thrombin inhibitor. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:31-41.
42. Beinderlinden M, Treschan TA, Gorlinger K, Peters J. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007;41:749-754.
43. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán and its active metabolite melagatrán: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109: S9-15.
44. Eriksson UG, Bredberg U, Hoffman KJ, Thuresson A, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2003;31:294-305.
45. Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatrán, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:35-43.
46. Wolzt M, Wollbratt M, Svensson M, Wähländer K, et al. Consistent pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán in patients with nonvalvular atrial fibrillation and in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:537-543.
47. Wähländer K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Fager G, Eriksson UG. No influence of mild-to-moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:755-764.
48. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor

- dabigatrán etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45:555-563.
49. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatrán, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2008; 36:386-399.
 50. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358: 2776-2786.
 51. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Hass S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775
 52. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355:809-817.
 53. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, et al. Recombinant Hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A Prospective Study. *Circulation* 1999;99: 73-80.
 54. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, et al. Lepiduridin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia (HAT) Study Investigators. *Circulation* 1999;100:587-593.
 55. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepiduridin in patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. Results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2 and HAT 3. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2428-2436.
 56. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006;108:1492-1496.
 57. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Argatroban Anticoagulation in Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163: 1849-1856.
 58. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, et al. Argatroban Anticoagulation Therapy in Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-1843.
 59. Keegan SP, Patrick DM, Ernst NE, Mueller EW. Prevention of Perioperative Venous Thromboembolism. *International Anesthesiology Clinics* 2009;47:55-64.
 60. Geerts WH, Pineo FG, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Supp):338S-400S.
 61. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin with that of unfractionated heparin in patients having total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:326-333.
 62. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Eng J Med* 1997;337:1329-1335.
 63. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, Hattiarachchi R, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatrán etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO-II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-111.
 64. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. Oral dabigatrán etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
 65. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. Dabigatrán etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949-956.
 66. The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatrán etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1-9
 67. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice. Translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg* 2009; 250: 219-228
 68. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, et al. Dabigatrán versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: A pooled analysis of three trials. *Thrombosis Reserch, Article in Press* May 2010.
 69. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, Lotke PA, et al. Comparison of Ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double blind study. *J Thromb Haemost* 2003;1:2119-2130.
 70. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA, et al. Ximelagatrán versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:648-655.
 71. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, et al. Comparison of Ximelagatrán with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Eng J Med* 2003;349:1703-1712.
 72. Fressinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, et al. Ximelagatrán vs low molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-689.
 73. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced Liver Injury in Humans: the case of Ximelagatrán. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:407-418.
 74. Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, et al. Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND Study on Ximelagatrán. *Thrombosis Research* 2009;123:488-497.
 75. Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct Thrombin Inhibitors versus Vitamin K Antagonists or Low Molecular Weight Heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 4: CD005981
 76. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST elevation Myocardial Infarction: A Report of the American Collage of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211.
 77. The Direct Thrombin Inhibitor Trialist's Collaborative Group. Direct Thrombin Inhibitors in Acute Coronary Syndromes: Prin-

- cipal results of a meta-analysis based on individual patient's data. *Lancet* 2002;359:294-302.
78. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863.
 79. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89-96.
 80. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608.
 81. Bittl JA, Chaitmann BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;142:952-959.
 82. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, et al. Comparison of Bivalirudin versus Heparin during percutaneous coronary intervention. The Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-1 Trial. *Am J Cardiol* 2004;93:1092-1096.
 83. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
 84. Cohen DJ, Lincoff AM, Lavelle TA, Chen HL, Bakhai A, et al. Economic evaluation of bivalirudin with provisional glycoprotein IIB/IIIA inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIB/IIIA inhibition for percutaneous coronary intervention: results for the REPLACE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1792-1800.
 85. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2006;355:2203-2216.
 86. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, et al. Oral Ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-797.
 87. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF-III) randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698.
 88. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, et al. Ximelagatran vs Warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.

Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis

José Alberto Barragán-Garfías*

RESUMEN

La introducción de la terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral como tratamiento de ciertas enfermedades del tejido conectivo, como artritis reumatoide y las espondiloartropatías seronegativas en el campo de la reumatología, psoriasis en la dermatología y enfermedad inflamatoria intestinal en gastroenterología ha dado pauta para cambiar la evolución de la enfermedad y tener una alternativa para pacientes resistentes a la terapia convencional. En varios estudios ha demostrado su efectividad; sin embargo, desde la introducción de la terapia biológica con anticuerpos antifactor de necrosis tumoral (anti-FNT) se ha reportado un aumento en la incidencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, por lo que es importante realizar un adecuado protocolo de estudio previo al inicio del tratamiento con medicamentos anti-TNF para identificar a los pacientes con tuberculosis latente y disminuir el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Palabras claves: terapia biológica, agentes contra el Factor de necrosis tumoral, tuberculosis.

ABSTRACT

The implementation of biological therapy (or biotherapy) against tumour necrosis factor of certain connective tissue diseases, such as Rheumatoid Arthritis and seronegative spondyloarthropathies in the domain of Rheumatology, psoriasis in Dermatology and inflammatory bowel disease in Gastroenterology, have become a keystone to change the evolution of these conditions and to have an alternate treatment when no clinical response is shown to first line treatments, for which several studies have proven to be effective. Nevertheless, since the implementation of biotherapy on anti-tumour necrosis factor antibodies (anti-TNF), patients receiving such treatment have been reported to experience an increased incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Hence, it is important to perform a proper research protocol prior to the anti-TNF antibody treatment in order to screen the latent tuberculosis, thereby decreasing the risk of reactivation of this condition.

Key words: Biologic agents, ant-tumour necrosis factor agents, Tuberculosis.

La terapia biológica, como una nueva alternativa de tratamiento para pacientes con enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y espondiloartropatías seronegativas), ha demostrado resultados favorables en su progresión porque mejora la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, entre sus efectos adversos se han reportado alteraciones hematológicas, inmunológicas,

tumores o infecciones, sobre todo reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*.

Entre los agentes biológicos más estudiados están los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-FNT), como: infliximab, etanercept y adalimumab, del primero es del que se ha reportado mayor incidencia de efectos adversos.^{1,2} Por ello se recomienda realizar estudios previos al inicio del tratamiento con este tipo agentes, como la prueba cutánea de la tuberculina y estudios de gabinete, como la radiografía de tórax en busca de datos que sugieran infección latente. En ciertos casos puede ser necesaria una biopsia de ganglio linfático, biopsia pulmonar o cultivo de expectoración con tinciones especiales.³ Existen nuevos métodos de estudio, como el QuantiFERON-TB aprobado por la FDA en el año 2001 para el protocolo de estudio de la tuberculosis latente, que mide la liberación de interferón-gamma en respuesta a la inyección de derivado proteico purificado (que es un filtrado de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* esterilizado y concentrado)

* Residente de Reumatología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. JA Barragán-Garfías. Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, México 06720, DF. Correo electrónico: barragan81@hotmail.com

Recibido: 24 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010

Este artículo debe citarse como: Barragán-Garfías JA. Tratamiento con terapia biológica en enfermedades reumatológicas y su relación con tuberculosis. Med Int Mex 2011;27(1):52-57.

que en ciertos estudios ha demostrado más especificidad que la prueba cutánea de la tuberculina.⁴

Los pacientes con infección latente por tuberculosis, aunque tengan una prueba de la tuberculina negativa, deben recibir tratamiento antituberculoso antes de ser tratados con agentes anti-FNT.⁵

Epidemiología y características generales

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que se trasmite predominantemente por vía aérea; se considera poco contagiosa en comparación con otras enfermedades infecciosas. Existen otras vías de contagio, como la digestiva, inoculación percutánea y transplacentaria.

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2005 se calcularon 8.8 millones nuevos casos de tuberculosis, de los que 7.4 millones se encontraban en Asia y África subsahariana, y causaron la muerte a 1.6 millones de personas. Durante ese año la tasa de incidencia se mantuvo estable o disminuyó a nivel mundial; sin embargo, el número absoluto de nuevos casos continuó en incremento.

Para la infección por la micobacteria se requieren varias características: concentración de agentes emitidos, si es por vía aérea, tamaño del espacio aéreo compartido, ventilación y tiempo de exposición.

Cuando el medicamento ingresa en el cuerpo del paciente, se inicia una respuesta celular mediada por linfocitos Th1, mismos que realizan la liberación de citocinas proinflamatorias, como el FNT, decisivo en el ataque contra las micobacterias porque activa a los monocitos-macrófagos. El FNT tiene otras acciones, como:⁵

- Estimular la formación de colonias de granulocitos.
- Provocar la migración de macrófagos al sitio de infección y promover la producción de óxido nítrico para provocar lisis de agentes infecciosos.
- Activar los procesos inflamatorios y de la coagulación en células endoteliales.
- Promover la producción de interleucina 1 que causa fiebre en el hipotálamo.
- Producir reactantes de fase aguda en el hígado.
- Provocar apoptosis en células tumorales.
- En el músculo es una citocina catabólica que provoca pérdida de masa muscular.

Por ende, el surgimiento de nuevos agentes que inhiben el FNT propicia la reactivación de una probable tuberculosis latente. Además, se ha reportado que el FNT

induce apoptosis de los macrófagos invadidos por las micobacterias.⁶

La formación de granulomas tuberculosos es un indicador de respuesta inmunitaria eficiente que deja quiescente la replicación del agente y limita la progresión. Al parecer, el FNT juega un papel fundamental en la formación de granulomas al controlar el crecimiento bacteriano y limitar su diseminación y daño tisular. Por eso, su inhibición disminuye la migración de neutrófilos, el proceso inflamatorio y el daño celular de una manera importante.⁷

Terapia biológica antifactor de necrosis tumoral

El infliximab (Remicade) es un anticuerpo monoclonal quimérico, con afinidad por el FNT que forma complejos que captan los macrófagos y monocitos, lisándolos por inmunidad humoral y con ayuda de complemento. La vida media del infliximab es de 10.5 días en artritis reumatoide resistente al tratamiento. Se administra en bolos de 3 a 5 mg/kg basal, a las cuatro semanas y, posteriormente, cada ocho semanas. Debe administrarse con algún otro inmunosupresor, como metotrexato, porque se ha reportado la formación de anticuerpos contra la porción murina del infliximab. Esta alternativa de tratamiento se ha indicado en otras enfermedades, como en espondiloartropatías seronegativas, como la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal; hay publicaciones en la enfermedad de Behcet y sarcoidosis.⁸ Los efectos adversos reportados durante la administración de este medicamento son: fiebre, hipotensión arterial, rash, cefalea y manifestaciones gastrointestinales; sin embargo, la administración previa de acetaminofén o antihistamínicos se ha recomendado para disminuir la frecuencia de estos efectos. Otros efectos más importantes relacionados son el aumento en la incidencia de infecciones: 10% en comparación con placebo, de éstas se comenta que 4% fueron infecciones graves. Otros efectos adversos importantes son los procesos desmielinizantes del sistema nervioso central y linfoproliferativos, que aún son controversiales.⁹

El etarnecept (Enbrel) es un anticuerpo dimérico tipo IgG1 con unión en el receptor TNFRp75 en su porción extracelular que evita la unión del mismo FNT inhibiendo su efecto. La vida media del etarnecept es de aproximadamente tres días. Se indica a pacientes con artritis reumatoide, a dosis de 25 mg administrada por vía subcutánea dos veces por semana. Ha demostrado mejor respuesta en combinación con otros inmunosupresores,

como el metotrexate, aunque su efectividad se ha demostrado aún como monoterapia, al evaluarlo con escalas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20,50,70).¹⁰ La combinación con metotrexate ha mostrado mejores resultados con otro tipo de escalas de actividad de la enfermedad, como el DAS28 (*Disease Activity Scale*), cuestionarios como el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) o escalas radiográficas, como el puntaje de Sharp en comparación con la monoterapia con etanercept o metotrexate.¹¹

Este agente biológico se ha estudiado en otras enfermedades del tejido conectivo, como la espondilitis anquilosante, en donde se han realizado varios estudios, entre ellos un ensayo clínico controlado que comparó etanercept con un grupo placebo y con un seguimiento durante nueve semanas en las que se observó mejoría de 50% en la escala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), que mide el índice de actividad de la enfermedad frente al 6% de mejoría en el grupo placebo.¹² Otro ensayo clínico multicéntrico, controlado, doble ciego, con seguimiento durante 24 semanas, comparó un grupo placebo y utilizó la escala de medición ASAS (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*)²⁰ que muestra mejoría de cuatro escalas de 20%, comparó una basal que demostró superioridad en el grupo de etanercept en comparación con el grupo placebo a la vigésima segunda semana y a la vigésima cuarta.¹³ Otras enfermedades en las que se ha demostrado eficacia es en la artritis psoriásica, en donde en un ensayo clínico controlado, con seguimiento a 12 semanas y valorado por criterios de respuesta de la artritis psoriásica por medio del índice de gravedad y áreas de lesiones psoriásicas (PASI-75) se observó mejoría en 46.2% de los pacientes tratados con etanercept vs 8.7% en el grupo placebo.¹⁴

Los efectos adversos más frecuentes con la administración de etanercept son las reacciones en el sitio de la aplicación, incluso en 21% de los pacientes. El índice de infecciones graves con este tratamiento es de 4.2 eventos por cada 100 pacientes al año, muy similar a lo que se ha publicado en otras cohortes de pacientes con artritis reumatoide controlados con terapia no biológica.¹⁵

Otro tipo de efectos adversos son las enfermedades desmielinizantes,¹⁶ síndromes mieloproliferativos, como los linfomas que reportan un aumento de la frecuencia de tres veces en comparación con la población general;¹⁷ sin embargo, otros estudios demuestran que el aumento de la

frecuencia de este tipo de neoplasias se observa por la misma enfermedad de base y no por el tratamiento biológico, porque en comparación con otros fármacos modificadores de la enfermedad, no se han visto diferencias estadísticamente significativas.¹⁸

El adalimumab (Humira) es un anticuerpo monoclonal IgG humano contra el FNT y su receptor de membrana celular obtenido por ingeniería genética. En ensayos clínicos ha demostrado baja inmunogenicidad. Se estima que su vida media es de dos semanas y se administra por vía subcutánea cada 14 días.¹⁹ Su efecto se ha probado en pacientes con artritis reumatoide, en ensayos clínicos para demostrar su seguridad, eficacia y tolerancia, principalmente en pacientes con poca respuesta a fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas (FARME). Un ejemplo es el caso de un estudio que se realizó en pacientes con artritis reumatoide resistentes a los fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas, no biológicos, que comparan adalimumab (a dosis de 20, 40 y 80 mg bisemanales) con un grupo placebo. En esos estudios se demostró, por escalas de ACR20, mejoría en 51% a dosis de 20 mg, 57% a dosis de 40 mg y 54% a dosis de 80 mg en comparación con 10% en el grupo placebo. En lo que respecta al ACR50 se observó mejoría en 24% a dosis de 20 mg, 27% a dosis de 40 mg y 17% a dosis de 80 mg comparado con 1% en el grupo placebo. Y con ACR70 a dosis de 20 mg 11% de mejoría, con 40 mg 19% y con 80 mg 9% sin porcentaje de mejoría en el grupo placebo.²⁰

También se realizó un ensayo clínico que comparó distintas dosis de adalimumab (20, 40, 80 mg cada dos semanas) en combinación con metotrexate y placebo y metotrexate en pacientes con artritis reumatoide con falla al tratamiento con fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas no biológico, con mediciones a base de ACR 20, 50 y 70. Con la primera se observó 47% a dosis de 20 mg cada dos semanas, 67% a dosis de 40 mg y 65.8% a dosis de 80 mg cada 14 días, con superioridad importante en comparación con el grupo placebo. En cuanto al ACR50 y ACR70 se observó diferencia significativa en comparación con el grupo conformado por placebo más metotrexate.²¹

En cuanto a la indicación de adalimumab en pacientes con espondilitis anquilosante se efectuó un ensayo clínico doble ciego a 24 semanas comparado con grupo placebo y evaluación con ASAS20 y ASAS40, con diferencias significativas en relación con el grupo placebo.

En otro estudio efectuado con pacientes con espondilitis anquilosante tratados con adalimumab a las 52 semanas de seguimiento se observó disminución de los datos de inflamación, con evaluación con resonancia magnética (en la columna lumbar y en articulaciones sacroiliacas) y, además, se observó disminución de la inflamación de las articulaciones periféricas, en comparación con los datos de base.²²

Los efectos adversos del adalimumab llegan a reportarse incluso en 10%; los más comunes son: dolor y eritema en el sitio de la punción, lumbalgia, rinitis, cefalea, infecciones en las vías respiratorias altas, entre ellas cuadros gripales. Se reporta una tasa de infecciones graves en 5.1 por cada 100 pacientes al año, entre ellos casos de tuberculosis en pacientes que reciben terapia combinada con metotrexate y adalimumab, con una tasa de 1.3/100 pacientes al año; sin embargo, se reporta que cuando el escrutinio previo al inicio del tratamiento con adalimumab es riguroso, la tasa disminuye a 0.3 por cada 100 pacientes al año. Otro efecto adverso importante es el aumento en la incidencia de linfomas, que reporta una tasa de 0.21 por cada 100 pacientes al año. Las enfermedades desmielinizantes son escasamente reportadas, con una incidencia de 0.06% en los pacientes tratados con adalimumab.²³

Terapia antifactor de necrosis tumoral y tuberculosis

Con la terapia biológica contra el FNT aumenta el riesgo de reactivación de la enfermedad latente por *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio publicado en el año 2001 por Keane y colaboradores y efectuado en 147,000 pacientes de diversos países tratados con infliximab por padecer: enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet y artritis reumatoide, se observaron 70 casos de tuberculosis. De estos últimos, hubo 17 casos de tuberculosis diseminada y 40 de tuberculosis extrapulmonar. Otros datos interesantes de este estudio es que 78% de los pacientes tuvieron tuberculosis activa durante la administración de las primeras tres infusiones y 98% en las primeras seis infusiones. Además, este tipo de infección tuvo mayor incidencia que las infecciones por otros agentes oportunistas, como la histoplasmosis.²⁴ Otros estudios, como el de Carmona y colaboradores efectuado en España en pacientes tratados con infliximab observaron un aumento de ocho veces en el riesgo de padecer tuberculosis y 4.5 veces cuando fueron tratados con etanercept en pacientes con artritis reumatoide.²⁵

El infliximab prescrito a pacientes con tuberculosis latente tiene un riesgo de reactivación de 22% por cada mes de tratamiento y llega incluso a 75% al año de tratamiento.

En el año 2002 se realizó un estudio con etanercept en 121,000 pacientes y se encontraron 25 casos de tuberculosis activa, de estos más de 50% fue de tipo extrapulmonar, con valores similares al grupo estudiado con infliximab. Al parecer, el diagnóstico de tuberculosis en el grupo de etanercept se encontró más avanzado el tratamiento en comparación con el grupo de infliximab, con una media de 11.5 meses de inicio del tratamiento con estos agentes. Además, con el tratamiento con etanercept aumenta 1.6% por mes el riesgo de reactivación de la infección por tuberculosis latente, mucho menor que con infliximab, aunque en países en donde la prevalencia de tuberculosis es mayor estos porcentajes se elevan.²⁶ En contraparte, el estudio TEMPO efectuado en pacientes con artritis reumatoide y tratados con etanercept, metotrexate o la combinación de ambas, no se vio diferencia significativa en cuanto a procesos infecciosos entre los grupos y no se reportaron casos de tuberculosis.²⁷

Es importante conocer los factores de riesgo de padecer tuberculosis latente, como: país de origen, edad, nivel socioeconómico, viajes a países endémicos, ocupación, estado nutricional, origen étnico y comorbilidades, como por ejemplo los infectados con el VIH, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, neoplasias o en tratamiento crónico con inmunosupresores, como los corticoesteroides o tratamientos quimioterapéuticos.²⁸

Protocolo de estudio

El estudio ideal previo al inicio de la terapia biológica es la prueba cutánea con tuberculina para pacientes con alto riesgo de infección latente por tuberculosis en el que se aplican cinco unidades intradérmicas de derivado purificado de proteínas de tuberculina en el brazo del paciente.

En pacientes sin exposición previa se formará una pequeña pápula de 5 mm que desaparecerá en 10 a 15 minutos, con induración de la misma en las siguientes 48 a 72 horas.²⁹

Los resultados de la prueba dependen del tamaño de la reacción en la piel y de las circunstancias individuales de cada paciente.

Una reacción de aproximadamente 5 mm de induración en el sitio se considera positiva en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en tratamien-

to inmunosupresor o que estuvieron en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Las reacciones grandes (mayores o iguales a 10 mm) se consideran positivas en personas con diabetes o insuficiencia renal, al igual que entre los trabajadores de la salud o personas con alto riesgo de contagio. En individuos sin riesgos conocidos de tuberculosis una reacción positiva requiere 15 mm o más de induración en el sitio. Induraciones menores a 5 mm se consideran con bajo grado de verosimilitud para tuberculosis.³⁰

Esta prueba puede mostrar resultados falsos positivos, como en el caso de infecciones por micobacterias no tuberculosas y en individuos que recibieron la vacuna de la BCG después del primer año de vida. También hay que tomar en cuenta los resultados falsos negativos, como en inmunodeficiencias, desnutridos, tratados con medicamentos inmunosupresores ó que padezcan coenfermedades como: VIH, nefropatías crónicas o neoplasias.³¹ En los pacientes con respuesta inmunitaria disminuida o mayores de 65 años de edad se debe repetir la medición a los 7 a 10 días de la aplicación por el efecto *booster* o de empuje, mismos que disminuye el número de pruebas falsas negativas.

Algunos investigadores consideran la opción de repetir la prueba de PPD dos semanas después de la aplicación, para disminuir los resultados falsos negativos de los casos con tuberculosis latente,³² otros consideran repetirlo cada 12 semanas durante el tratamiento con terapia biológica.³³

Los pacientes con prueba PPD positiva, con radiografía de tórax sin signos de tuberculosis activa y cultivo de esputo para micobacterias negativo, deben recibir tratamiento profiláctico para tuberculosis previo al tratamiento con anti-FNT. Los pacientes sin factores de riesgo con prueba de PPD negativa (induración de menos de 5 mm) pueden recibir tratamiento con anti-FNT, sin más estudios o tratamiento.³⁴

Tratamiento profiláctico de la tuberculosis

La infección por tuberculosis latente se trata con isoniazida a la dosis de 300 mg al día durante nueve meses o con rifampicina a la dosis de 600 mg al día durante cuatro meses. Antes de iniciar estos tratamientos deben realizarse pruebas de función hepática, por el riesgo de hepatotoxicidad, con monitorización de las enzimas hepáticas a lo largo del tiempo en que se reciban los medicamentos.

La duración del tratamiento profiláctico previo al inicio de anti-FNT no está debidamente definido. Hay quienes refieren que debe terminarse el esquema antituberculoso antes de iniciar la terapia biológica, otros autores opinan que en pacientes con actividad grave de las enfermedades del tejido conectivo que requieran tratamiento biológico puede optarse por el antifímico durante uno a dos meses antes de agregar el biológico.^{32,35}

CONCLUSIONES

Los fármacos anti-FNT son una nueva alternativa para tratar varias enfermedades del tejido conectivo que han demostrando disminuir la progresión de: artritis reumatoide, artritis psoriásica y, quizá, espondilitis anquilosante; sin embargo, es necesario realizar un adecuado protocolo de estudio en busca de infecciones latentes, como la tuberculosis, para iniciar el tratamiento profiláctico oportuno previo al inicio de la terapia biológica.

Si bien existe un gran campo de estudio de la terapia biológica en la reumatología, debe tenerse en cuenta la incidencia y prevalencia de la tuberculosis latente y activa, sobre todo en países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS

1. Adalimumab/infliximab: Tuberculosis flare: 5 case reports. *Reactions Weekly* 2005;5:1192.
2. Adalimumab: Disseminated miliary tuberculosis in an elderly patient: case report. *Reactions Weekly* 2007;5:1135.
3. Gardam M, Keystone E, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
4. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, et al. Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest* 2008;133:1196-1202.
5. Beretich G, Carter P, Havell E, et al. Roles for tumor necrosis factor and gamma interferon in resistance to enteric listeriosis. *Infect Immun* 1998;66:2368-2373.
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
7. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequeira W, Block JA. Tuberculosis and etanercept. *Proceedings of American College of Rheumatology Conference*; October 2002; abstr 356.
8. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic implications. *Gastroenterology* 2000;119:1148-1157.
9. Velestini G, Lannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, et al. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmun Rev* 2007;(1):35-41.

10. Klaresfog L, Van der Heijde D, Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
11. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-1074.
12. Bandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-1675.
13. Davos JC, Van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human TNF receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3230-3236.
14. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis a randomized trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
15. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established Rheumatoid Arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33:854-861.
16. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-TNF alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*.2003;44:2862-2869.
17. Enbrel (etanercept) prescribing information. Thousand Oaks (CA): Immunex Corporation, 2005.
18. Callegan P, Dabbous O, Keenan G, et al. A review of reports of lymphoma occurring in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 1:165.
19. Saketkoo L, Espinoza L. Impact of biologic agents on infectious disease. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:931-961.
20. Van de Putte L, Rau R, Breedveld F, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-TNF alpha monoclonal antibody adalimumab in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: A 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-1177.
21. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al. Adalimumab: a human fully anti-TNF alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
22. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two week open label trial. *Arthritis Rheum* 2006;4:678-681.
23. Van der Heijde D, Kiviz A, Schiff M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-2146.
24. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999;162:3504-3511.
25. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-1439.
26. Wallis RS. Infectious complications of TNF antagonists. Presented at the IDSA 44th Annual Meeting. Toronto, Canada, November 2006.
27. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2006;54:1063-1074.
28. Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
29. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-1855.
30. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity* 1995;2:561-572.
31. Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. *J Immunol* 1998;161:2636-2641.
32. Gardam M, Keystone E, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *The Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
33. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003;168:1153-1156.

Factores que influyen hacia una menor demanda de los médicos por la especialidad de Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra*

“El diagnóstico ha sido, es y será siempre un reto intelectual fascinante para el médico”.

RESUMEN

Año con año, la demanda de nuevas generaciones de médicos recién egresados solicitan en menor número la especialidad de Medicina Interna, esto sucede a nivel internacional y México no se encuentra exento de dicha problemática. Esta disminución en la formación de internistas generalistas tiene y tendrá repercusiones importantes en los sistemas de salud, ya que aproximadamente 80% de las enfermedades se resuelven en la medicina de primer contacto, lo que hace que disminuya la posible saturación de los servicios en otros niveles de atención y, por lo tanto, se encarezcan los mismos, además de brindar una atención integral al paciente. Interviene también en esta problemática el envejecimiento de la población y, con ello, el aumento de la pluripatología en dicha población, lo que conlleva mayor demanda de servicios médicos con recursos limitados. ¿Será acaso el aspecto económico (salarios) el punto primordial en esta situación o una serie de eventos que conducen a la problemática de formación de nuevos internistas? Se analizarán múltiples temas que repercuten en esta problemática, con hincapié en la diferencia de salarios de las distintas especialidades.

Palabras clave: demanda de médicos, internistas, especialidades, Medicina Interna.

ABSTRACT

Every year the demand for new generations of newly graduated doctors, fewer requests in the specialty of Internal Medicine, this happens at international level and Mexico is not exempt from this problem. This decrease in the formation of general internists and will have a major impact on health systems, and that approximately 80% of disease are resolved in the first contact physicians and decreasing the possible saturation of the services to other levels of care and therefore more expensive the same, in addition to providing comprehensive care for the patient. Also involved in this problem, the aging population and thus increased comorbidity in this population, leading to greater demand for medical services with limited resources. Maybe the topic will be economic (wage) the primary point in this situation or series of events leading to the problem of training new interns. Multiple topics are discussed that impact on this issue, emphasizing the difference in wages for different specialties.

Key words: doctors demand, internist, specialties, Internal Medicine.

Preocupante es que cada año que pasa, la demanda de médicos por hacer una especialidad es menor para Medicina Interna y mayor la solicitud para subespecialidades o especialidades quirúrgicas. Además, esta situación tiene y tendrá grandes repercusiones para los Sistemas de Salud, dado que nuestra población con mayor expectativa de vida cada vez estará conformada por mayor cantidad de ancianos propensos a padecer múltiples enfermedades; por consiguiente, mayor demanda de

servicios médicos y encarecimiento de la atención médica. Con la problemática de recursos limitados.

Por ello, un análisis de los posibles factores que influyen en este comportamiento en cuanto a las especialidades y en relación con publicaciones recientes en lo que respecta a los salarios (remuneración) tan dispares en las diferentes subespecialidades y la medicina de atención primaria, donde debe resolverse alrededor de 80% de la demanda de atención médica. Es de gran importancia impulsar la medicina de primer contacto (médicos generales, médicos familiares y la medicina interna), para enfrentar la epidemiología más frecuente y demandante de la atención médica, la polipatología, y la atención integral del paciente. Se hace más importante el enfoque de prevención, detección temprana, tratamiento oportuno, atención

Este artículo debe citarse como: Palencia-Vizcarra RJ. Factores que influyen hacia una menor demanda de los médicos por la especialidad de Medicina Interna. Med Int Mex 2011;27(1):79-82.

www.nietoeditores.com.mx

integral, prevención de complicaciones y rehabilitación en nuestra población. Para ello, se requiere una atención primaria o de primer contacto de calidad que enfrente esta problemática.

Factores que contribuyen a la menor demanda por la especialidad de Medicina Interna

- Desconocimiento público de la función del internista
- Largas horas de lectura para tratar de mantenerse actualizado
- Cambios constantes de la medicina y su tecnología
- Se requiere para acceder a la especialidad realizar examen de ingreso y obtener altos promedios
- Poco prestigio y **recompensa**
- Preferencia de la sociedad en la atención por sub-especialistas
- Falta de estrategias homogéneas de los internistas
- Escasa difusión de las fortalezas de la Medicina Interna y, en general, de lo que aporta de específico
- Tendencia a la subespecialización
- Abuso de la tecnología
- Falta de profesores y tutores comprometidos con la formación de internistas
- Falta de vocación que privilegie la visión mercantil en el ejercicio de la especialidad médica

¿Que le queda de “atractivo” a la especialidad de Medicina Interna? Creo que mucho y son puntos que deberán resaltarse y difundirse; los más importantes, desde mi punto de vista son los siguientes:

- Atención integral del paciente adulto
- Clínico por excelencia
- Experto en hacer el diagnóstico
- Atención del paciente con múltiples enfermedades y patologías de alta prevalencia
- Atención del paciente en el consultorio y en el hospital
- Promueve la salud y previene la enfermedad
- Habilidad clínica
- La historia clínica como herramienta fundamental para el diagnóstico
- Líder del equipo de salud
- Dominio de la medicina basada en la evidencias (pruebas)

- Uso adecuado y justificado de fármacos, laboratorio y gabinete, y procedimientos
- Acorde con los avances y deber de actualizarse permanentemente
- “El que asiste especialmente y de continuo al enfermo adulto”
- Juicio clínico metódico, ponderado y riguroso
- Valora al paciente adulto como individuo en su totalidad y ligado a su entorno
- Oportunidad de fuentes de trabajo en instituciones de salud, por falta de médicos internistas
- Los salarios por especialidad en las instituciones de salud, son iguales para todas ellas

Al analizar lo que respecta al pago de honorarios (recompensa) en las diferentes especialidades de la medicina, llama la atención en distintos artículos publicados, de los cuales analizaremos los datos más recientes publicados a nivel internacional, ya que poco o nada importante existe de este tipo de información en nuestro medio, sobre las diferencias en las remuneraciones por especialidades, sobre todo en la medicina privada.

Un estudio publicado en la revista *Forbes* menciona las 25 profesiones mejor pagadas y la de médico es la mejor remunerada en Estados Unidos (2008). (Figura 1).

En México, con base en cálculos de los salarios integrados de un médico del Instituto Mexicano del Seguro Social, gana lo mismo el médico especialista que el que tiene especialidad de medicina familiar, incluidas prestaciones (dólar en 12.60 pesos promedio) y un promedio de más de 10 años de antigüedad:

Periodo	Pesos	Dólares
Al año	\$ 360,000	\$ 28,571
Al mes	\$ 30,000	\$ 2,380
Por día	\$ 1,428.50	\$ 113.37
Por hora	\$ 219.76	\$ 17.44

Los salarios/hora por médico varían sustancialmente dependiendo de la especialidad, que van desde un máximo de 132 dólares para los neurocirujanos a menos de 50 dólares para ciertas áreas de atención primaria, según un estudio publicado el 25 de octubre en *Archives of Internal Medicine*, el cual analizaremos.

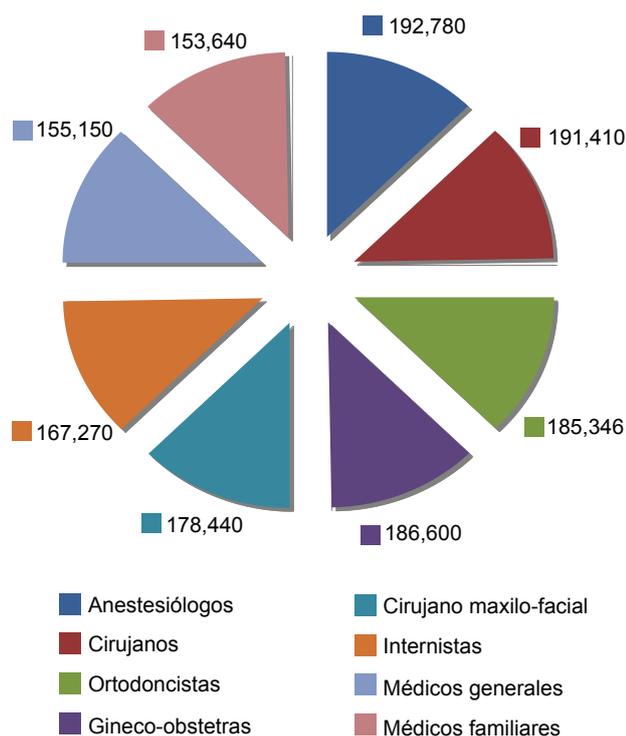


Figura 1. Salario (anual en dólares por especialidad). Revista Forbes 2008.

Los investigadores analizaron los datos relativos a 6,381 médicos de 60 comunidades de varios grupos de especialidades generales: Pediatría, Geriatría, Medicina Familiar, Medicina Interna, Medicina General y Pediatría. En el área de cirugía (Cirujano General, Neurocirugía, Cirugía Plástica, Otorrinolaringólogos, Traumatólogos, Urología, Cirugía de Tórax, Cirugía Vasculosa y Ginecoobstetricia). Subespecialidades de medicina interna y pediatría (Inmunoalergias, Hematología, Oncología, Gastroenterología, Cardiología, Nefrología, Neumología, Medicina Crítica, Reumatología, Endocrinología, Infectología, atención neonatal y perinatal) y entre otras diversas (Radioterapia, Medicina Laboral, Medicina de Urgencias, Psiquiatría Infantil, Oftalmología), junto con 41 especialidades distintas.

En lo referente a los grandes grupos, las especialidades quirúrgicas tuvieron los más altos salarios: 92.10 dólares la hora, seguida de otras subespecialidades médicas con 88.08 dólares por hora, Medicina Interna y subespecialidades pediátricas 84.85 dólares por hora y atención primaria 60.46 dólares la hora.

Los resultados específicos sin ajustar salarios por especialidades fueron:

Los que ganaban más de 100.00 dólares la hora

• Neurocirugía	\$132.33
• Radioterapia oncológica	\$126.00
• Oncología médica	\$114.21
• Cirugía plástica	\$113.78
• Dermatología	\$102.68.

Los que ganaban de 80 a 93 dólares la hora

• Cardiología	\$93.74
• Gastroenterología	\$93.27
• Neurología	\$92.52
• Medicina de emergencia	\$87.47
• Ginecoobstetricia	\$83.40

Los que ganaban de 66 a 75 dólares la hora

• Medicina neonatal y perinatal	\$75.86
• Psiquiatría	\$72.24
• Neumología	\$71.67
• Pediatría	\$69.24
• Psiquiatría de niños y adolescentes	\$67.36

Los que ganaban 58 o menos dólares por hora

• Medicina familiar	\$58.25
• Medicina Interna	\$58.18
• Medicina General	\$57.55
• Pediatría	\$49.90

CONCLUSIÓN

Los neurocirujanos fueron los mejor pagados, comparados con Medicina Interna y Pediatría. Los médicos mejor pagados ganaban más de 2.5 veces que los de ingresos más bajos. Estas discrepancias en salarios pueden hacer cambiar a los estudiantes de medicina al momento de elegir entre una especialidad de atención primaria y una subespecialidad, entre una especialidad médica y una quirúrgica.

Este y otros factores mencionados afectan el poder disponer en los sistemas de salud de suficientes médicos cuyo trabajo primordial sea en áreas de atención primaria, principalmente en lo referente a la especialidad de Medicina Interna, que cada año es menor demandada en la solicitud de médicos recién egresados que desean hacer una especialidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leigh JP, Tancredi D, Jerant A, Kravitz RL. Physician wages across specialties: informing the physician reimbursement debate. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1728-1734.
2. Chernew ME. Reforming payment for health care services: comment on «physicians' opinions about reforming reimbursement». *Arch Intern Med* 2010;170(19):1742-1744.
3. Espinosa BA. La Medicina Interna y los internistas en la búsqueda "resiliente" de su identidad. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*. *Medisur* 2008;6(1).
4. SGIM FORUM. The Future of General Internal Medicine 2003;26(4).
5. Thomas KG, West CP, Popkave C, Steven MAE, Weinberger JCK. Internal Medicine Resident Perceptions of 10. Optimal Training Duration. *Acad Med* 2007;82:996-999.
6. Palencia VRJ. Medicina interna y sus retos en el siglo XXI. Por una medicina ética, integral, profesional y humanista. *Med Int Mex* 2009;25(3):229-232.

Traqueopatía osteoplástica

Damián Palafox,* José Palafox,** René García-Vélez***

RESUMEN

La traqueopatía osteoplástica es una enfermedad poco común que afecta el árbol traqueobronquial. La lesión se detecta, habitualmente, mediante endoscopia y puede diagnosticarse erróneamente como un tumor. No hay tratamiento específico para este padecimiento. Las modalidades de tratamiento dependen de las manifestaciones clínicas del paciente y del grado de obstrucción en la vía aérea. Debido a que existen pocos casos reportados en la bibliografía mundial, consideramos importante reportar este caso y sus características clínicas, radiológicas, endoscópicas y patológicas.

Palabras clave: traqueopatía osteoplástica, árbol traqueobronquial, paciente mexicano de 49 años de edad.

ABSTRACT

Tracheopathia osteoplastic is a rare disease that affects the tracheobronchial tree. The lesion is usually detected by endoscopy and it may mimic a tumor. There is no specific treatment for this condition. Modalities depend on the patient's manifestations and degree of airway obstruction. Due to the few cases reported worldwide, we consider it is of utmost importance to present the report of a case and its clinical, radiologic, endoscopic and pathological characteristics.

Key words: Tracheopathia osteoplastic, tracheobronchial tree, Mexican patient 49 years old.

La traqueopatía osteoplástica es una enfermedad rara y benigna que afecta el árbol traqueobronquial. Su causa se desconoce. Su principal característica son los nódulos formados por cartílago o hueso en la mucosa.¹⁻⁴ La lesión suele detectarse mediante endoscopia, por eso es indispensable el diagnóstico diferencial con tumor traqueal.⁵ Es más frecuente encontrar lesiones múltiples que un segmento único afectado.¹ Las manifestaciones clínicas son el resultado de la proyección de nódulos

traqueales hacia el lumen aéreo. El paciente puede presentar disnea, estridor, ronquera y hemoptisis.^{1,4} Algunos pacientes, sin embargo, pueden permanecer asintomáticos y ser diagnosticados tras un procedimiento de intubación complicado.^{6,7} Se ha reportado que los nódulos en la traqueopatía osteoplástica tienen la apariencia de "adoquín" o "cobblestone".⁸ La enfermedad puede diagnosticarse erróneamente como papilomatosis, sarcoidosis endobronquial, amiloidosis o lesiones calcificadas de tuberculosis.^{9,10} Hasta el año 2005 se habían reportado 370 casos, desde la primera descripción de la enfermedad alrededor de 1857.²

REPORTE

Paciente masculino, mexicano, de 49 años de edad, con tabaquismo a partir de los 16 años de edad, con un índice tabáquico de 20 paquetes/año a la edad de 40. Amigdalectomía a los 13 años con complicación infecciosa faríngea y pérdida de la úvula palatina. Posteriormente se le diagnosticó fiebre reumática por lo que permaneció hospitalizado durante dos meses debido a insuficiencia cardíaca y paro cardiorrespiratorio. Durante la hospitalización permaneció una semana con intubación endotraqueal. A los 16 años

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Servicio de Cirugía Torácica. Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz.

*** Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz.

Correspondencia: Dr. Damián Palafox. Reyes Heróles 36, colonia Obrero Campesina. Xalapa, Ver. Correo electrónico: palafodamian@yahoo.fr
Recibido: 15 de junio. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Palafox D, Palafox J, García-Vélez R. Traqueopatía osteoplástica. Med Int Mex 2011;27(1):83-85.

www.nietoeditores.com.mx

de edad se le diagnosticó sinusitis crónica por lo que se le hizo operación de Caldwell-Luc (cirugía de antróstoma maxilar). En el año 2008 fue referido al servicio de Neurología debido a lumbalgia desde los 42 años. La tomografía computada de tórax evidenció una desviación traqueal importante. Se realizó broncoscopia virtual, con hallazgo de múltiples lesiones traqueales espiculadas e intraluminales. Debido a que se encontraba asintomático, el hallazgo fue ignorado por el paciente. Un año después, comenzó a quejarse de dolor retroesternal leve, ronquera y sibilancias ocasionales. Acudió nuevamente a que le realizaran una fibrobroncoscopia virtual y toma de biopsia. Los cultivos fueron negativos para bacterias, hongos, protozoarios, virus del papiloma humano (VPH) y tuberculosis. Los marcadores tumorales resultaron negativos. El estudio histopatológico reveló proliferación de tejido óseo y cartilaginosa anormal en la submucosa traqueal, por eso se le diagnosticó traqueopatía osteoplástica. En la actualidad el paciente permanece clínicamente estable, aunque ha tenido episodios ocasionales de faringitis bacteriana que han desaparecido satisfactoriamente con tratamiento antibiótico. Continúa con seguimiento estrecho de su padecimiento por tiempo indeterminado. Debido a las características inherentes al caso, no se requirió dilatación o colocación de stents.

DISCUSIÓN

La traqueopatía osteoplástica es una enfermedad que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas. Mientras que algunos pacientes pueden iniciar con síntomas respiratorios, otros pueden diagnosticarse después de un procedimiento de intubación complicado o, bien, permanecer asintomáticos y sólo ser diagnosticados tras un alto índice de sospecha, al observar estrechamiento traqueal en un estudio radiológico. El tratamiento es controversial y sujeto a las características individuales de cada paciente. Existe el reporte de un paciente que requirió traqueostomía urgente debido a la aparición de estenosis subglótica.¹¹ De modo peculiar, las lesiones aparecen comúnmente en los dos tercios inferiores de la tráquea,¹² y la pared posterior traqueal permanece sin afección.¹³ Se ha señalado que la mayoría de los casos se diagnostica postmortem.⁵ No hay predominio de género. Aún cuando se desconoce la causa, se han propuesto teorías para explicar el proceso; por ejemplo, la que asigna un rol fisiopatogénico a la proteína

morfogénica del hueso (BMP2).¹⁴ Otros autores proponen que la enfermedad podría representar una metaplasia.⁵ La enfermedad se ha reportado en pacientes con alteraciones autoinmunitarias.^{15,16} Sin embargo, tal hallazgo podría ser incidental y no guardar relación alguna. Las modalidades de tratamiento dependen de las manifestaciones del paciente y del grado de obstrucción a la vía aérea. Han demostrado ser poco o nulamente exitosas: la dilatación, la colocación broncoscópica de stents y el tratamiento láser, aunque existe el reporte de un caso donde fue posible la colocación de un stent.¹⁷ A su vez, se ha reportado la resección traqueal cervical con reconstrucción ulterior.¹⁸ En otros casos los cirujanos han señalado que en 3 de 4 pacientes seguidos durante 12 años, fue posible ampliar la tráquea mediante traqueoplastia linear, proponiendo así que la enfermedad es quirúrgicamente corregible.¹ La traqueopatía osteoplástica es excepcional, pero es indispensable considerarla en el diagnóstico diferencial cuando se sospeche papilomatosis, sarcoidosis endobronquial o amiloidosis; para eso se realiza una fibrobroncoscopia y biopsia.

REFERENCIAS

1. Grillo HC, Wright CD. Airway obstruction owing to tracheopathy osteoplastica: Treatment by Linear Tracheoplasty. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1676-1681.
2. Sugio K, Shigematsu Y, Yasuda M, Sugaya M, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica occurring in a subsegmental bronchus and causing obstructive pneumonia. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1936-1938.
3. Pounder DJ. Tracheopathy osteoplastica: Report of four cases. *Pathology* 1982;14:429-433.
4. Hayes D. Tracheopathy osteoplastica misdiagnosed as asthma. *J Asthma* 2007;44(4):253-255.
5. Young RH, Sandstrom RE, Mark GJ. Tracheopathy osteoplastica: clinical, radiologic and pathological correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79(4):537-541.
6. Akhlaghi H, Tadjeddein A, Khorgami Z. Tracheobronchopathia Osteoplastica: cause of difficult tracheal intubation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1480-1482.
7. Liétin B, Vellin JF, Bivahagumye L, Aumaître O, et al. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2008;125(4):208-212.
8. Prakash UBS. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Semin Resp Crit Care Med* 2002;23:167-175.
9. Akyol MU, Martin AA, Dhurandhar N, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: A case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 1993;72:347-350.
10. Meyer CN, Dossing M, Broholm H. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Respiratory Medicine* 1997;91:499-502.
11. Natt RS, Helliwell T, McCormick M. Tracheopathy chondroosteoplastica- an unusual cause of stridor. *J Laryngol Otol* 2009;123(9):1039-1041.

12. Martin CF. Tracheobronchoplatia osteoplastica. Arch Otolaryngol 1974;100:290-293.
13. Lell WA. Tracheopathia Osteoplastica. Report of a Case. Dis Chest 1953;23:568-571.
14. Tajima K, Yamakawa M, Katagiri T, Sasaki H. Immunohistochemical detection of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor-1 in tracheopathia osteochondroplastica. Virchows Arch 1997;431:359-363.
15. Ceylan E, Kiliç O, Nalbant E, Pabuççuoğlu U, et al. A case of tracheobronchopathia osteochondroplastica associated with chronic psoriatic arthritis in a patient with asbestosis exposure. Turkish Respiratory Journal 2008;9(1):38-40.
16. Wazières B, Fest T, Dalphin JC, Ranfaing E, et al. Osteochondroplastic tracheopathy associated with dermatomyositis: apropos of a case. Rev Med Interne 1994;15(2):121-123.
17. Loo DK, R Allen. Tracheopathia osteoplastica treated with tracheal stenting. Chest 2004;126:965S.
18. Reddy CB, Gangadharan S, Michaud G, Majid A, Ernst A. Tracheal stenosis caused by tracheopathia osteoplastica: Treatment by cervical tracheal resection with reconstruction. Chest 2008;134:c37001.

Enfermedad de Lyme. Reporte de caso

Edgar García Cruz,* Jesús Guerrero González,** Adriana Mendoza Noguez,***
Javier Fernando Cuevas Bucio,* Nayeli A. García Cruz****

RESUMEN

Paciente femenina de 29 años de edad, agente de reservaciones de viajes aéreos. El padecimiento se inició con dolor en la región posterior del tórax a la altura de la escápula derecha, de tipo pungitivo, sin irradiaciones ni otros síntomas. Al tercer día de evolución se agregó cefalea, aumento de la intensidad del dolor, artralgias migratorias asimétricas con predominio en las manos y las rodillas, escalofríos. Los marcadores de inflamación y perfil reumatológico reportaron: VSG: 8 mm/h, VSG: 6 mm/h, PCR 33 mg/L, anti-CCP: negativos, anti-DNA: negativo, ANA: nuclear moteado fino dilución 1:160, anti-Sm: negativo, C3 88 mg/dL, C4 20 mg/dL y ANCA negativos. En la radiografía de tórax, manos, rodillas y pies no se observan alteraciones. Ante la persistencia del cuadro clínico, a pesar del tratamiento con AINES, se decidió tomar una biopsia de la lesión en búsqueda de *Borrelia* que resultó positiva. La prueba de ELISA también se reportó positiva para *Borrelia*, por lo que se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Lyme.

Palabras clave: *Borrelia burgdorferi*, PCR y ELISA.

ABSTRACT

Lyme disease is caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi*, transmitted by Ixodes ticks icinus complex. In Mexico, the prevalence of 7.28% in the DF and 15% in the Northeast. Clinical case: Female, 29 years, booking agent for air travel. Current Condition: starts with pain in the posterior chest level right scapula, stitching type, without radiation, without other symptoms. On the third day of development, it added headache, increased pain intensity in the same region, asymmetric migratory arthralgias predominantly in the hands and knees, shivering. Physical examination: BP: 110/70, HR: 80, FR: 14, Temperature: 37 °, height: 163cm, weight: 68 kg. Alert, oriented, anxious, hydrated, with conjunctival hyperemia + + bilaterally, with appropriate color of skin, full, mesomorphic, without lymph node enlargement, with pupils normal. In the thorax: right subscapular region: 38 mm erythematous lesion with defined edges, without pain or itching. Tips: Joints with «type stitching pain» to bending, with swelling and limitation in range of motion. Is made markers of inflammation and rheumatic Profile: SGA: 8 mm / hr, ESR 6 mm / hr, CRP 33 mg / l, Anti-CCP negative, Anti-DNA: negative, ANA: nuclear fine speckled 1:160 dilution, Anti-Sm: negative, C3 88 mg / dl, C4 20 mg / dl and ANCA negative. Ultrasound scan was performed on data search and para-articular inflammation of joints reported: right peroneal tenosynovitis, carpal ganglion law and without ultrasound evidence of erosive arthropathy. Aspiration of the knee: 15 000 cells, 50% PMN and negative Gram stain and culture of synovial fluid negative. In the chest radiograph, hands, knees and feet are not observed alterations. The persistence of clinical symptoms despite treatment with NSAIDs, it was decided to take a biopsy of the lesion in search of *Borrelia*. The sample is sent to CMN century. Reported positive PCR for *Borrelia burgdorferi*. ELISA is requested Lab United States and is reported as positive for borrelia, thus confirming the diagnosis of Lyme disease.

Key words: *Borrelia burgdorferi*, PCR y ELISA.

* Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Iztapalapa, miembro del Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine.

*** Médico pasante del Servicio Social, FES Zaragoza, UNAM.

**** Estudiante de Medicina de segundo año de la Facultad de Medicina, Ciudad Universitaria, UNAM.

co 07300, DF. Correo electrónico: isladeencanta23@hotmail.com. Recibido: 16 julio, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Cruz E, Guerrero-González J, Mendoza-Noguez A, Cuevas-Bucio JF, García-Cruz NA. Enfermedad de Lyme. Reporte de caso. Med Int Mex 2011;27(1):86-90.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Edgar García Cruz. Hospital General Ticomán. Plan de San Luis s/n esquina Bandera. Colonia Ticomán. Méxi-

La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por las garrapatas del complejo de *Ixodes icinus*.¹ La infección suele comenzar con alguna lesión cutánea en expansión, de manera característica el eritema migratorio.² La espiroqueta puede diseminarse por vía hematogena a lugares diferentes. Las posibles manifestaciones de la infección diseminada comprenden las lesiones cutáneas anulares, meningitis, neuritis craneal o periférica, carditis, bloqueo del nódulo auriculoventricular o artromialgias migratorias.³ La enfermedad se da en etapas. La infección puede estar latente por años, posteriormente se manifiesta como una artritis intermitente o crónica, encefalopatía o polineuropatía crónicas, o acrodermatitis.⁴ *I. scapularis* es el principal vector en la región nororiental de Estados Unidos. La enfermedad aparece en todo el territorio de Estados Unidos, Europa, China y Japón. En México se ha identificado el vector *Ixodes* en Baja California, la Península de Yucatán, el Golfo de México y la zona noreste de la República. Algunos casos sugerentes de borreliosis de Lyme se describieron a principios de la década de 1990 en los estados de Sinaloa y Nuevo León, sin que se haya logrado la confirmación etiológica. En 1999, en un estudio de seroprevalencia epidemiológica nacional, se encontró positividad por ELISA en 1.1% de las muestras y se confirmó ésta en 0.3% de las mismas mediante inmunotransferencia. Se realizó otro estudio en el año 2002 por Gordillo-Pérez G y colaboradores en el que se determinó la prevalencia de la infección causada por *Borrelia burgdorferi* en una muestra de sueros de habitantes de la Ciudad de México y de la zona noreste de la República Mexicana. Se encontró una prevalencia de 7.28% en el Distrito Federal y 15% en la zona noreste.⁵

Progresión de la enfermedad en tres etapas

Etapas 1. Condiciones dermatológicas.

Etapas 2. Anormalidades cardíacas y neurológicas

Etapas 3. Anormalidades articulares

En la mayoría de los casos se manifiesta con síntomas inespecíficos que dificultan el diagnóstico si no se tiene el antecedente de mordedura por garrapata o haber estado en una zona endémica. El diagnóstico se realiza con: anticuerpos específicos. El patrón de referencia actual para el diagnóstico de laboratorio es: IgM: pico máximo tercera a sexta semanas, IgG: semanas-años (articular).

El tratamiento con antibióticos no afecta la respuesta de los anticuerpos.⁶ Las Guías IDSA⁷ recomiendan hacer un test en dos momentos:

- ELISA en la fase aguda
- ELISA a partir de los ocho días
- Su sensibilidad es de 97%

Presentación de un caso

Paciente femenina de 29 años de edad, agente de reservaciones de viajes aéreos. Originaria y residente del Distrito Federal: vivienda, higiene y alimentación adecuadas. Vive en unión libre. Licenciatura incompleta. Antecedentes heredo-familiares: madre con *Hallux valgus*, tía materna con artritis reumatoide, resto negativo. Combe: negativo. Antecedentes ginecoobstétricos: menarca a los 11 años, inicio de vida sexual activa a los 18 años, dos parejas sexuales, dos embarazos y un parto. FUR: 25/08/08. Anticoncepción: hormonales tres años, sin infecciones de transmisión sexual. APP: negó padecer enfermedades crónicas. Amigdalectomía a los nueve años, no complicada. Alérgica a la penicilina. Tabaquismo ocasional y alcoholismo social.

Padecimiento actual: inició con dolor en la región posterior del tórax a nivel de la escápula derecha, de tipo puntivo, sin irradiaciones, sin otros síntomas. Al tercer día de evolución se agregó cefalea, aumento de la intensidad del dolor en la misma región, artralgias migratorias asimétricas con predominio en las manos y las rodillas, escalofríos, evacuaciones disminuidas de consistencia en seis ocasiones en 24 horas, sin moco ni sangre, adinamia y parestesias en los miembros inferiores por lo que acudió con un médico particular que le indicó un antibiótico no especificado. A las tres semanas persiste con artralgias, mialgias, malestar general y cefalea por lo que acude a valoración. A la exploración física se la encontró con: TA: 110/70, FC: 80, FR: 14, temperatura: 37°C, talla: 163 cm, peso: 68 kg. Alerta, orientada, ansiosa, hidratada, con hiperemia conjuntival ++ bilateral, con adecuada coloración de tegumentos, íntegra, mesomórfica, sin adenomegalias, con pupilas normales. En el tórax: región subescapular derecha: lesión eritematosa de 38 mm, bordes definidos, sin dolor ni prurito. Cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen sin zonas dolorosas, masas ni megalias, peristalsis normal. Extremidades: articulaciones con “dolor tipo puntivo” a la flexión, con tumefacción y con limitación en arcos de movilidad.

Cuadro 1. Valores de biometría hemática

	23/08/08	28/08/08	12/09/08	03/10/08
Leucocitos	9100	9470	5890	8370
Neutrófilos	5700	6250	3313	5680
Linfocitos	2500	2130	2160	2190
Eosinófilos	91	311	177	110
Basófilos	10	82	39	3
Plaquetas	348000	284000	293000	289000
Hemoglobina	13.4	12.4	13.8	12.9
Hematócrito	41.4	36.4	40.7	37.7
VCM	89	87	87.6	87.6
MCH	32	34	29.8	30

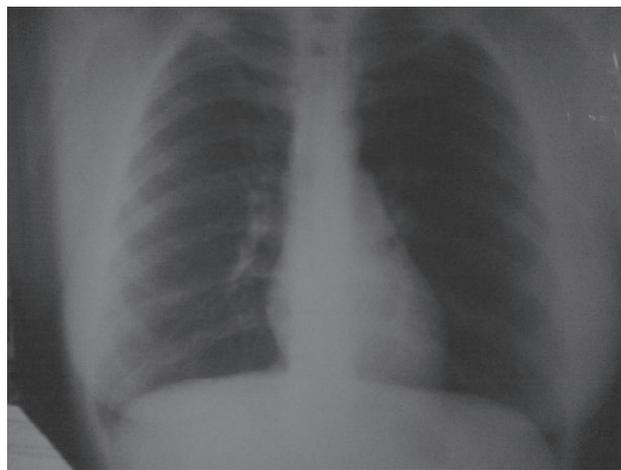
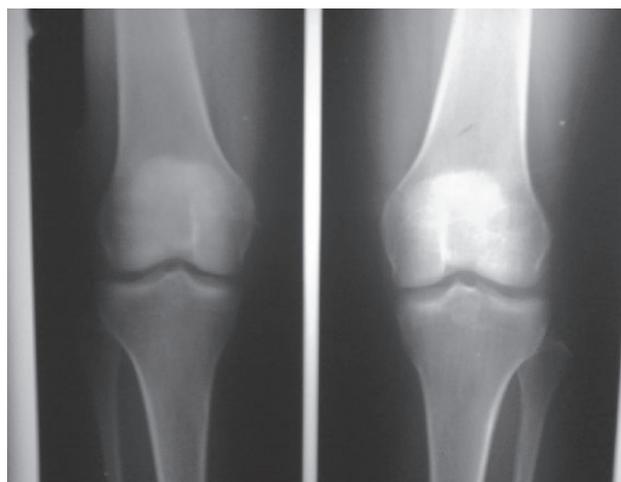
Cuadro 2. Valores de química sanguínea

	23/08/08	28/08/08	12/09/08	02/10/08
Glucosa mg/dL	96	84	79	80
Creatinina mg/dL	.7	.8	.8	.8
Urea mg/dL	22	37	22	26
Albúmina	3.3	4.3	4.8	4.5
AST	25	15	21	16
ALT	21	17	30	15
FA	60	64	-	67
DHL	98	128	-	124
BT	.60	.34	.57	.57
BI	.50	.22	.43	.43
BD	.10	.12	.14	.14
Ácido úrico	5	4.5	4	4.4

Estudios auxiliares

Se solicitaron marcadores de inflamación y perfil reumatológico: VSG: 8 mm/h, VSG: 6 mm/h, PCR 33 mg/L, anti-CCP: negativos, anti DNA: negativo, ANA: nuclear moteado fino dilución 1:160, anti Sm: negativo, C3 88 mg/dL, C4 20 mg/dL y ANCA negativos. Se descarta enfermedad autoinmune. La paciente persiste con artralgias, cefalea, mialgias y malestar general por lo que se toman hemocultivos, urocultivo, exudado vaginal, los cuales se reportan negativos. Se realizó rastreo ecográfico en búsqueda de datos de inflamación articular y paraarticular que reportó: tenosinovitis peroneal derecha, ganglión carpo derecho y sin evidencia ecográfica de artropatía erosiva. Artrocentesis de rodilla: 15,000 células, 50% polimorfonucleares y tinción de Gram negativa y cultivo de líquido sinovial negativo. En la radiografía de tórax, de manos, rodillas y pies no se observaron alteraciones. Por lo repor-

tado en los estudios anteriores se descarta artritis reactiva, artritis infecciosa y salmonelosis. La paciente no cumple criterios para artritis reumatoide, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico o alguna otra colagenopatía.

**Figura 1.** Radiografía de tórax.**Figura 2.** Radiografía de rodilla.

Ante la persistencia del cuadro clínico, a pesar del tratamiento con AINES, se decide tomar biopsia de la lesión en búsqueda de *Borrelia*. La muestra se mandó al Centro Médico Nacional Siglo XXI. La PCR para *Borrelia burgdorferi* se reportó positiva. Se solicitó ELISA a un laboratorio de Estados Unidos y se reportó como positivo para *Borrelia*, por lo que se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Lyme.

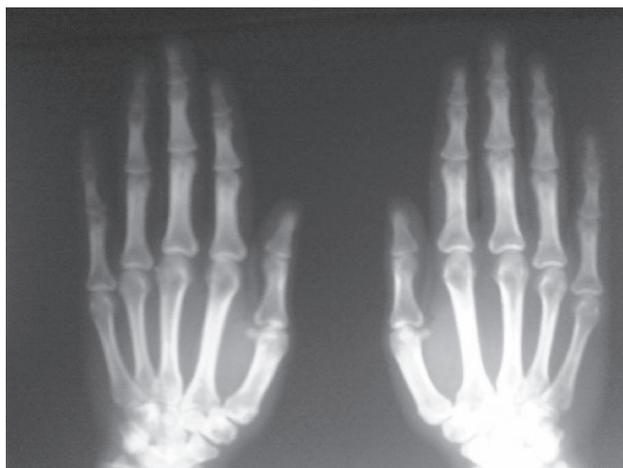


Figura 3. Radiografía de manos.



Figura 4. Ultrasonido de rodilla.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Lyme en México tiene una prevalencia de 7.28% en el Distrito Federal y 15% en la zona noreste del país, según el último estudio del 2002 de Gordillo y sus colaboradores. No se han realizado en México más estudios en los últimos años acerca de esta enfermedad. En Estados Unidos hay zonas que se consideran endémicas, como Colorado y Kentucky, lugar a donde viajó la paciente un mes antes de que manifestara síntomas. El diagnóstico es difícil si no se tiene el antecedente de estar en contacto con garrapatas o viajes a zonas endémicas por la diversidad de los síntomas. Los estudios convencio-

nales, como marcadores de inflamación, reumatológicos, cultivos, radiografías e incluso estudio de líquido sinovial solo orientan hacia un padecimiento inflamatorio inespecífico y recordemos que las artralgiás pueden ser una manifestación de muchas enfermedades infecciosas y no infecciosas. Por ello se dificulta el diagnóstico. Como parte del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme están: síndrome de Reiter, artritis reactiva, artritis infecciosa no gonocócica, artritis reumatoide, artritis juvenil, lupus eritematoso sistémico, fiebre recurrente por garrapata, fibromialgia, enfermedad de Whipple, tularemia, babesiosis, etc.⁸ Asimismo, las pruebas diagnósticas no son accesibles en todos los centros hospitalarios y solo en el Centro Médico Nacional Siglo XXI se realiza este estudio. *Borrelia burgdorferi* tiene una amplia diversidad genética, lo cual le confiere capacidad para mutar. La seropositividad aparece en los siguientes 14 días de haber recibido la mordedura, por lo que la prueba de ELISA se recomienda hasta la tercera semana de haber tenido el contacto. La sensibilidad de cada prueba varía ampliamente, por lo que se debe ser cuidadoso a la hora de solicitar los estudios. En el Cuadro 3 se muestra la sensibilidad que tiene cada prueba. El diagnóstico temprano favorece que se inicie el tratamiento oportuno con doxiciclina o cefalosporinas, lo cual disminuye el riesgo de manifestaciones crónicas o complicaciones como carditis, neuropatía, meningitis y principalmente las artralgiás crónicas.

Cuadro 3. Sensibilidad de cada prueba para la detección de *Borrelia burgdorferi*

	Sensibilidad
Microscopia	30%
PCR en biopsia de piel	54-100%
PCR en sangre	10-18%
PCR en LCR	25-38%
PCR en líquido sinovial	85-97%
Cultivo de sangre	40%
Cultivo de otros sitios	33-50%
ELISA	67-87%
Western blot	85%

CONCLUSIONES

El diagnóstico final de la paciente fue enfermedad de Lyme. La PCR de biopsia de piel tiene una sensibilidad de 54 a 100% para *Borrelia burgdorferi*, por lo que se

debe corroborar el diagnóstico con otra prueba, como en el caso de la paciente, para quien se solicitó ELISA, que resultó positivo. El diagnóstico oportuno mejora el pronóstico; al implantarse el tratamiento disminuye el riesgo de complicaciones, principalmente las artralgias crónicas. Según las Guías IDSA, el diagnóstico debe establecerse en dos tiempos, para aumentar la sensibilidad hasta 99%. En México, la enfermedad de Lyme tiene una prevalencia baja, por lo que no se considera un diagnóstico de inicio en el estudio de las artropatías.

REFERENCIAS

1. Tilly K, Rosa P, Stewart P, et al. Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:217-234 .
2. Dandache P, Nadelman R. Erythema Migrans. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:235-260.
3. Carter J, Hudson A. Reactive Arthritis: Clinical Aspects and Medical Management. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:21-44.
4. Marques A. Chronic Lyme Disease: A Review. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:341-360.
5. Gordillo G, Torres J, Solórzano F, et al. Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. *Salud Pública de México* 2003;45(5).
6. Agüero-Rosenfeld M. Lyme Disease: Laboratory Issues. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:301-313.
7. Wormser G, Dattwyler R, Shapiro E, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:1089-1134.
8. Puius Y, Kalish R. Lyme Arthritis: Pathogenesis, Clinical Presentation and Management. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:289-300.
9. Clark R, Linden T. Prevention of Lyme Disease and Other Tick-Borne Infections. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:381-396.

Mielinólisis extrapontina e hipoglucemia. Reporte de un caso

Heriberto Augusto Martínez Camacho,* Roberto Gutiérrez Meza,** Luis Zavala Molina,**
Rodrigo Andrade Rodríguez ****

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente de 79 años de edad, con hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal, que ingresó al hospital estuporosa, con estado confusional agudo, cuadriplejía aun al estímulo nociceptivo intenso.

Palabras clave: mielínolisis extrapontina, hipoglucemia.

ABSTRACT

We report the case of a 79 year old with systemic arterial hypertension, renal failure, was admitted to hospital stuporous, with acute confusional state, quadriplegia, even the intense nociceptive stimulus.

Key words: extrapontine myelinolysis, hypoglycemia.

Paciente femenina de 79 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial sistémica e insuficiencia renal crónica. Antes de su ingreso tuvo ayuno prolongado de 36-48 horas y tomó hipoglucemiantes orales. Llegó al servicio de Urgencias el día 28 de mayo de 2010 debido a estado de inconciencia, estuporosa, con estado confusional agudo, cuadriplejía aun al estímulo nociceptivo intenso. A su ingreso a Urgencias se la encontró con glucemia capilar de 47 mg/dL, glucosa central de 20 mg/dL, Na 151, K 3.5, leucocitosis 16.6, neutrofilia 79.1%. La TAC simple de cráneo sin alteraciones sugerentes de hemorragia, isquemia o lesiones neoplásicas.

La paciente llegó al hospital estuporosa, sin comprensión ni emisión de lenguaje. El resto de las funciones mentales no se valoraron. Conservó los reflejos de tallo cerebral. No mostró postura de descerebración ni decorticación, localiza y retira al nociceptivo, hiperreflexia generalizada, Babinski bilateral, sin signos de irritación meníngea, sensibilidad y cerebelo no valorables.

La resonancia magnética de encéfalo mostró imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR de núcleo caudado, cuerpo estriado, pedúnculos cerebelosos medios, sin evidencia de otras lesiones, sin trombos en el sistema venoso profundo.

El electroencefalograma de rutina de acuerdo con el sistema internacional 10-20 en equipo digital mostró actividad de fondo teta-delta entremezcladas, con pérdida del gradiente antero-posterior y franca actividad irritativa en ambos lóbulos frontales, en forma de ondas agudas y complejos punta-onda lenta.

La mielínolisis es un padecimiento poco documentado en la bibliografía mundial, descrito por primera vez en 1949 por Adams en pacientes alcohólicos, desnutridos, con neumonía, cuadriplejía, disfagia, mutismo y Babinski bilateral. Se caracteriza por la pérdida de oligodendrocitos y mielina, que puede ser pontina o extrapontina, como en los ganglios basales, cápsula interna y cerebelo.¹ Se asocia clásicamente con cambios osmolares. En 1991 Lien

* Profesor titular del curso de residencia de Medicina Interna.
** Residente de Medicina Interna.
*** Médico adscrito del servicio de Geriatría.
**** Titular del servicio de Neurología.
Hospital General Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Mich.

Correspondencia: Dr. Heriberto A Martínez Camacho. Correo electrónico: heri66med@hotmail.com
Recibido: 26 de julio, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Camacho HA, Gutiérrez-Meza R, Zavala-Molina L, Andrade-Rodríguez R. Mielínolisis extrapontina e hipoglucemia. Reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(1):91-92.

Yeong-Hau publicó un estudio en ratas con trastornos hiponatémicos que determinó los mecanismos por los que existe daño osmolar cerebral después de la reposición rápida del sodio; esto demuestra la importancia de los osmolitos para mantener la homeostasis cerebral ante los cambios osmolares.² Cuando hay cambios en la osmolaridad del plasma, los osmolitos (fosfocreatinina, mio-inositol, glutamina, taurina, ácido glutámico) se concentran dentro de la neurona para evitar el edema cerebral, pero dejan desprotegidas las neuronas al haber un cambio rápido posterior de la osmolaridad, lo que lleva a la pérdida de mielina en el tejido nervioso central.

En los últimos años ha habido mayor documentación acerca de esta enfermedad no sólo en estados hipernatémicos sino en hipoglucemia, aunque los casos siguen siendo pocos en todo el mundo. En 1989 Hattori y sus colaboradores describieron precisamente el caso de un paciente que inició con estado hiperosmolar al principio del tratamiento hipoglucémico y que tuvo concentraciones de glucosa capilar de 40 mg/dL. Eso trajo como consecuencia mielinolisis.³ En 1998 Rajbhandari reportó un caso similar de un paciente con hipoglucemia que al recuperarse tuvo síntomas cerebelosos.⁴ Diferentes autores han reportado varios casos en los que el común denominador es un periodo de hipoglucemia y luego diferentes síntomas neurológicos secundarios a la afectación del puente. Uno de los autores que reportó mayor número de casos es Casey, a partir de 1998, le siguieron: Purucker, Bonilla Montero y su grupo en 2002.⁵

En el caso de la paciente que aquí se comunica, a diferencia de otros reportados, la enferma no padeció diabetes mellitus, sino que cursó con un evento secundario a la ingestión de hipoglucemiantes orales por accidente. Los agravantes fueron varios factores que deben considerarse en el paciente anciano, como: falta de autonomía y deterioro de capacidades sensitivas, disminución de la capacidad renal que prolonga la vida

media de distintos medicamentos metabolizados en este sistema y la falta de atención por parte del cuidador, ante la ingestión de fármacos.

No sólo los hipoglucemiantes orales representan un riesgo en los pacientes; recientemente, en el año 2008 se reportó un caso por Vallurupalli y sus colaboradores⁶ de un paciente de 67 años con diabetes mellitus tipo 2 e hipoglucemia asociada con la ingestión de levofloxacino, debido a la estimulación sobre las células β del páncreas que ejercen las fluroquinolonas.

La paciente tuvo una evolución con deterioro rápido, incluso después de haber corregido la hipoglucemia sin cambios neurológicos, y con todas las consecuencias que de ella surgieron, como un síndrome de inmovilidad caracterizado por lesiones de decúbito, mal manejo de las secreciones pulmonares e infección de las vías urinarias que hicieron que empeorara el estado ya de por sí menguado que la llevó a la muerte después de 10 días de haber iniciado el padecimiento.

REFERENCIAS

1. Victor M, Ropper AR. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001: 1193-1195.
2. Lien YH, Shapiro JL, Chan L. Study of brain electrolytes and osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88:303.
3. Hattori S, Mochio S, Isogai Y, Nakajima T, Akajima M. Central pontine myelinolysis follow by frequent hyperglycemic and hypoglycemia, report of an autopsy case. *No To Shinkei* 1989;41: 795-798.
4. Rajbhandari SM, Powell T, Davies-Jones GA, Ward JD. Central pontine myelinolysis and ataxia: An unusual manifestation of hypoglycaemia. *Diabet Med* 1998; 15: 259-261.
5. Bonilla Montero, Keneth Carazo, Wang Zúñiga. Reporte de un caso de mielinolisis central pontina. *Neuroeje* 2005;19(1).
6. Vallurupalli S, Huesmann G, Gregory J. Levofloxacin-associated hypoglycaemia complicated by pontine myelinolysis and quadriplejia. *Diabet Med* 2008;25(7):856-859.

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso

Miguel Quintana Quintana,* Óscar Flores Rivera,** Susana Ruiz Sierra***

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi, o linfadenitis histiocitaria necrotizante, se describió en 1972 en Japón. Es un proceso de características pseudolinfomatosas que la mayor parte de las veces es de alivio espontáneo, como una adenopatía cervical dolorosa, con fiebre y leucopenia en 50% de los casos. Es un padecimiento poco frecuente, que sobre todo afecta a mujeres jóvenes de procedencia asiática, aunque tiene una distribución universal. Hay casos descritos de afectación generalizada o extraganglionar. Predomina en mujeres con una relación 4:1, jóvenes en edad media de 30 años, y de alivio espontáneo luego de 2 a 3 meses. Casi siempre es un hallazgo clínico en el que la mayoría de los médicos no piensa inicialmente, porque los datos suelen ser inespecíficos. Su interés recae en que a pesar de ser un proceso benigno y de alivio espontáneo, es necesario un diagnóstico de exclusión de otras enfermedades de peor pronóstico que precisan tratamiento más específico, como los linfomas o histiocitomas. Se desconoce su causa pero se la relaciona con virus y una mediación inmunológica que conduce a la enfermedad. Se ha descrito asociación de la enfermedad de Kikuchi con procesos como el lupus eritematoso subcutáneo y tiroiditis de Hashimoto.

Palabras clave: Kikuchi-Fujimoto, fiebre, adenopatía.

ABSTRACT

Kikuchi's disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis was first described in 1972 in Japan, is a process that presents pseudolymphomatous features, most of the time, so self-limited and painful cervical adenopathy, fever and leukopenia in 50% cases, a rare condition that primarily affects young women of Asian origin, although its universal distribution, cases of generalized and extranodal. Predominates in women with a 4:1 ratio, average age young people in 30 years, and spontaneous resolution in 2-3 months. It presents a clinical finding, and most doctors do not think initially, because the data are often nonspecific. His interest lies in that despite being a benign and self-limited, you need a diagnosis of exclusion of other entities having the poorest prognosis who need more specific treatment such as lymphoma or histiocytomas. Its etiology is unknown, is associated with viral and immune-mediated development of the disease. Has been associated Kikuchi's disease processes such as subcutaneous lupus erythematosus, Hashimoto thyroiditis.

Key words: Kikuchi-Fujimoto, fever, adenopathy.

La enfermedad de Kikuchi, o linfadenitis histiocitaria necrotizante, se describió en 1972 en Japón.¹ Es un padecimiento que en la mayor parte de las veces es de alivio espontáneo, como una adenopatía cervical do-

lorosa, con fiebre en 50% de los casos y leucopenia. Afecta más a las mujeres, con una relación mujer:hombre de 4:1. La desaparición de la enfermedad es espontánea en 2-3 meses.² Es excepcional que aparezca durante el embarazo.³ En la mayor parte de los casos los médicos no piensan, inicialmente, en este padecimiento porque los datos suelen ser inespecíficos. Su diagnóstico diferencial es con procesos linfoproliferativos o autoinmunitarios, como: lupus eritematoso sistémico, de un pronóstico completamente diferente.^{4,5} Es un proceso que afecta, sobre todo, a mujeres jóvenes, menores de 30-40 años, en cadena ganglionar cervical, aunque puede afectar cualquier sitio ganglionar;⁶⁻⁹ también se han descrito procesos generalizados.¹⁰ Existe afectación extraganglionar, como rash cutáneo en 30% de los casos,¹¹ artralgias migratorias,¹² sudoración nocturna, pérdida de peso y dolor abdominal secundario a adenopatías mesentéricas o a la ocasional hepato-esplenomegalia que pueden tener algunas pacientes.¹³

* Especialista en Oncología médica, Jefe del Departamento de Especialidades Médicas.

** Residente de la especialidad de Medicina Interna.

*** Especialista en Medicina Nuclear.
Hospital Naval de Alta Especialidad, México, DF.

Correspondencia: Dr. Miguel Quintana Quintana. Eje 2 Oriente, tramo Heroica Escuela Naval Núm. 701, colonia Presidentes Ejidales. México 04830, DF.

Recibido: 29 de julio, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Quintana-Quintana M, Flores-Rivera O, Ruiz-Sierra S. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(1):93-96.

Su causa se desconoce, pero se relaciona con una naturaleza viral asociada con: virus de Epstein Barr,¹⁴ citomegalovirus, HV-6,¹⁵ HV-8 (Kaposi),¹⁶ HTLV-1,¹⁷ VIH,¹⁸ parvovirus B-19,¹⁹ parainfluenza, toxoplasma,²⁰ yersinia enterocolítica²¹ y brucelosis.²² Se menciona una asociación de la enfermedad con lupus,²³ enfermedad de Still del adulto,²⁴ tiroiditis de Hashimoto,²⁵ trasplante hepático y con escapes de implantes mamarios de silicona.²⁶ El diagnóstico diferencial se realiza con enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, onco-hematológicas y otras enfermedades de origen incierto.²⁷ El diagnóstico es anatomo-patológico, se observan zonas de necrosis paracortical rodeadas de agregados histiocitarios. La evolución benigna determina un cuadro de resolución espontánea en 2-3 meses. Existen formas recurrentes en 3-5%,²⁸ y formas complicadas de posterior evolución a lupus; esto genera, ante el diagnóstico de la enfermedad, un seguimiento inmunológico por la posible aparición del proceso autoinmunitario.²⁹ El tratamiento de la enfermedad es sintomático. Hay un caso descrito de enfermedad de Kikuchi asociado con brucelosis en el que el tratamiento de la enfermedad de base produjo la curación del cuadro.³⁰

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, que el 7 marzo de 2010 inició con infección por herpes zoster, con afectación al hombro y parte izquierda del tórax. Se trató con aciclovir a dosis de 400 mg por vía oral, cada seis horas durante 14 días. A las 48 h se agregó una sinovitis aguda en las articulaciones del carpo e interfalángicas proximales de ambas manos; para esto recibió diclofenaco a razón de 100 mg cada 12 horas. La paciente se refirió a la consulta de Reumatología, servicio donde ya había sido tratada de osteoartritis generalizada primaria. Se estima cuadro probable de artritis reumatoide, se le indicó aspirina y medidas generales. No se le dio esteroide debido al cuadro infeccioso agudo viral. No hubo mejoría y se agregó artralgia en la rodilla derecha, metacarpofalángicas en ambas manos. Ante la evidente desaparición del proceso infeccioso por herpes zoster se le prescribió un esteroide de depósito sistémico, por vía oral. Posteriormente acudió a la consulta de Geriátrica debido a que padeció fiebre no cuantificada, aparentemente de tres semanas previas a la valoración. En la auscultación se la encontró con: astenia, adinamia, alteraciones de la marcha no especifi-

casas, periodos de desorientación e inclusive relajación de esfínteres. Por todo eso se decidió hospitalizarla ante la sospecha de neuroinfección, que se descartó por los estudios e imagen, sin integrar al interrogatorio ni a la exploración física el cuadro compatible con afección del sistema nervioso central. Persistieron la debilidad y el dolor en el miembro pélvico derecho. Se le realizaron radiografías simples y resonancia magnética de la rodilla derecha y se determinó que no se debían al tratamiento quirúrgico. La afección y queja fueron consecutivas a la neuropatía posherpética; para eso se inició con rehabilitación física y gabapentina-carbamacepina, medidas de higiene de la columna y faja lumbosacra. Se documentó un cuadro compatible con herpes labial y cuadro febril de 39 °C. El tratamiento se inició con un antiviral tópico y se solicitaron cultivos múltiples; a partir de esa fecha comenzó a hacerse referencia en notas de evolución de la fiebre de hasta 39 °C, sin predominio de horario y controlada con aplicaciones de medios físicos y un antipirético parenteral. Su evolución fue tórpida. Se le realizó aspirado de médula ósea normal y mielocultivo negativo. El 19 de mayo de 2010 la paciente persistía con picos febriles hasta de 38.5 °C, asociados con escalofríos y dolor en las extremidades inferiores. Como se le detectaron ganglios en la región axilar se solicitó un estudio de PET-CT (Figura 1), con posterior resección (Figura 2) de la que el reporte de patología fue de linfadenitis mixta reactiva (Figura 3), reporte verificado por inmunohistoquímica de linfadenitis histiocítica necrotizante. Otros estudios relevantes realizados durante su estancia fueron: VSG 70 mm/h, PCR de 10; cultivos (hemocultivo, faringe, expectoración, urocultivo) sin desarrollo, gota gruesa negativa, factor reumatoide en título menor de 20 (negativo), TORCH sérico para rubéola, toxoplasma y citomegalovirus en título negativo, VDRL negativo, inmunoglobulinas en rangos normales, perfil tiroideo en rango eutiroideo, reacciones febriles en títulos negativos, serología para hepatitis B y C negativas, ELISA para VIH negativo; tinción BAAR en expectoración negativa; marcadores tumorales (AFP, ACE, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3) negativos, anticoagulante lúpico 1.1 (normal 0.8 a 1.2) y anticuerpos para lupus negativos, PCR *Mycobacterium tuberculosis* negativo, ADA 1.8 µ/L valor de referencia menor de 7.0, cultivo para micobacterias en médula negativo a las cinco semanas de cultivo, estudios de imagen de resonancia magnética de columna lumbosacra. Cuerpos vertebrales con cambios

degenerativos. Se concluyó que la paciente padecía síndrome de Kikuchi-Fujimoto.



Figura 1. PET-CT muestra dos ganglios axilares derechos con hipermetabolismo circundante y centro necrótico hipometabólico con SUVmax de 1.7.

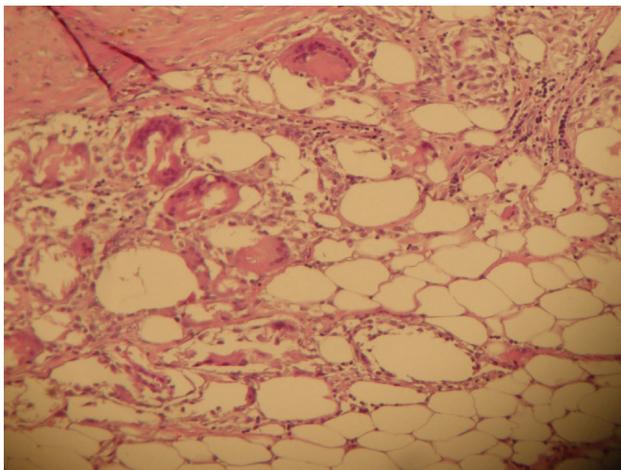


Figura 2. Ganglio axilar derecho de 3 x 2 x 2 cm, de superficie externa lisa, lobulada, color amarillo, de aspecto adiposo y consistencia media.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kikuchi, o linfadenitis histiocitaria, es un padecimiento poco frecuente, de buen pronóstico. Pocos casos en el mundo se han reportado con pronóstico mortal.



Figura 3. Linfadenitis reactiva mixta.

Su causa es aún desconocida, aunque en algunos estudios se relaciona estrechamente con infecciones virales. Es una enfermedad de diagnóstico complicado, por la variedad de diagnósticos con los que hay que hacer diagnóstico diferencial que tienen fiebre asociada, entre las que están los linfomas. Existe mucha variedad en alteraciones paraclínicas. Se alteran parcialmente las líneas celulares y los reactantes de fase aguda y de evolución prolongada; en ocasiones aparece linfadenopatía hasta seis semanas posteriores al inicio del cuadro febril, lo que complica el diagnóstico, como sucedió en el caso de la paciente aquí reportada. Se considera una enfermedad de tratamiento sencillo porque desaparece espontáneamente. Es frecuente la indicación de antiinflamatorios no esteroides, que como parte del protocolo diagnóstico se asocian y se tratan otras enfermedades infecciosas, con la particularidad de que no existe una adecuada respuesta al tratamiento. Para el diagnóstico definitivo se toman en cuenta la asociación de los síntomas fiebre y linfadenitis, que puede aparecer hasta seis semanas posteriores al inicio de la fiebre. Aparece generalmente como un hallazgo clínico en el que la mayoría de los médicos no piensa inicialmente, ya que los datos suelen ser inespecíficos. Su interés recae en que a pesar de ser un proceso benigno y de resolución espontánea, es necesario un diagnóstico de exclusión de otras enfermedades de peor pronóstico que precisan tratamiento más específico, como linfomas o histiocitomas. Su causa se desconoce pero todo parece indicar que es viral con mediación inmunológica. Está descrita la asociación

de la enfermedad de Kikuchi con procesos como el lupus eritematoso subcutáneo, tiroiditis de Hashimoto, en nuestro caso con una asociación viral por herpes.

REFERENCIAS

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-380.
2. Montejo M, Lekerika N, Astigarraga I, Aguirrebengoa K. Kikuchi-Fujimoto disease: review of four cases. *An Med Interna* 2006;23(4):173-175.
3. Phupong V, Poomtavorn Y. Kikuchi disease during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(6):393-396.
4. Santana A, Lessa B, Galrao L, Lima I, Santiago M. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):60-63.
5. Fernandez Perez A, Fernandez Noguerras Jimenez F, Moreno Leon JA, Rubi Uria J, et al. Kikuchi-Fujimoto's syndrome in ENT: a case report. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1995;22(1):67-73.
6. Álvarez Alegret R, Sanz Moncasi MP. Linfadenitis histiocítica necrotizante de Kikuchi-Fujimoto: ¿Enfermedad o síndrome? *Sangre* 1996;44:337-339.
7. Torres M, Masiá M, Gómez A, Gutiérrez F y col. Linfadenitis histiocítica necrotizante (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto): aportación de dos casos. *Rev Clin Esp* 1996;196:706-709.
8. Nikanne E, Roupi P, Vornanen M. Kikuchi's Disease: Report of three cases and a overview. *Laryngoscope* 1997;107:273-276.
9. Zabaleta M, Mollá FJ, Martínez MI, Sánchez L, Erdozain I. Enfermedad de Kikuchi. *Acta Otorrinolaring Esp* 1997;48:322-324.
10. Abba AA, Afzal M, Almoharab FI, Baez-Giangreco A. Kikuchi's disease presenting as bilateral hilar lymphadenopathy. *Respiratory Medicine* 1995;89:701-703.
11. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE. The histopathology of cutaneous lesions of Kikuchi's disease (Necrotizing Lymphadenitis). *Am J Surg Pathol* 1999;23:1040-1047.
12. Moraes MF, da Graca JP, Araujo C, DE Matos AA, et al. Kikuchi's disease. A rare cause of fever, lymphadenopathies and polyarthritis. *Acta Med Port* 1997;10:103-106.
13. Rudniki C, Kessler E, Zarfati M, Turani H, et al. Kikuchi's necrotizing lymphadenitis. A cause of fever of unknown origin and splenomegaly. *Acta Hematol* 1988;79:99-102.
14. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:342-346.
15. Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffeld M, Jaffe ES. An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease. Lack of evidence for Epstein Barr virus or human herpes virus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:134-140.
16. Huh J, Hoon Kang G, Gong G, Sook Kim S, et al. Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus in Kikuchi's disease. *Human Pathol* 1998;29:1091-1096.
17. Bataille V, Harland CC, Behrens J, Cook MG, Holden CA. Kikuchi disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) in association with HTLV1. *Br J Dermatol* 1997;136:610-612.
18. Ereño C. Kikuchi lymphadenitis and AIDS [letter]. *Histopathology* 1999;34:273.
19. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, et al. Parvovirus B19 associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997;96:868-871.
20. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;376:247-253.
21. Heikens J, Tel W, Van de Stadt J, de Koning J, Ten Napel CH. Kikuchi's lymphadenitis: report of a Yersinia enterocolitica-associated case and an overview of aetiology and clinical outcome. *Neth J Med* 1992;41:222-228.
22. Rodríguez J, Martín MV, Báez JM, Gil JL. Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto asociada con brucelosis. *Sangre* 1992;37:201-204.
23. Martínez-Vázquez C, Hughes G, Bordon J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1997;90:531-533.
24. Garazzi S, Grossin M, Kahr MF. Adult onset Still's disease and Kikuchi's disease. A new case [letter]. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:352-353.
25. Aqel NM, Amr SS, Najjar MM, Henry K. Kikuchi's lymphadenitis developing in a patient with mixed connective tissue disease and Hashimoto's tyroiditis [letter]. *Br J Rheumatol* 1997;36:1236-1238.
26. Sever CE, Leith CP, Apenzeller J, Foucar K. Kikuchi's necrotizing lymphadenitis associated with ruptured silicone breast implant. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:380-385.
27. Oristrell J, Miquel R. Mujer de 17 años con adenopatías y fiebre. *Med Clin (Barc)* 1999;112:428-435.
28. Lin SH, Ko WS, Lee HS, Hwang WS. Kikuchi's disease associated with lupus-like syndrome: a fatal case. *J Rheumatol* 1992;19:1995-1996.
29. Blake CH, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:289-293.
30. Lozano P, Anguita A, Ciguenza G, Calvo M y col. Enfermedad de Kikuchi: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *An Med Interna (Madrid)* 2003;20(5):247-250.

Linfoma de Hodgkin postrasplante de médula ósea. Reporte de un caso

María Virginia Bürgesser,* Diego Camps,** Patricia Calafat,* Ana Diller**

RESUMEN

La presentación de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante como linfoma de Hodgkin es inusual. Se reporta el caso de un hombre de 60 años, receptor de trasplante alogénico de médula ósea por mielofibrosis. Después de 14 meses postrasplante fue internado por fiebre sin foco. Una ecografía abdominal detectó lesiones nodulares hipocogénicas hepáticas y esplenomegalia. Se realizó una biopsia hepática guiada por ecografía. El estudio anatomopatológico informó enfermedad linfoproliferativa postrasplante tipo linfoma de Hodgkin clásico. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es una proliferación linfoplasmocítica, como consecuencia de la inmunosupresión en receptores de trasplantes. Tiene una prevalencia de 1 a 20%. Suele desarrollarse durante los primeros 6 a 12 meses. La mayor parte son linfomas B. El diagnóstico de linfoma de Hodgkin es infrecuente, suele manifestarse luego del año y se asocia con factores de riesgo diferentes. Es necesario el diagnóstico diferencial con el LH-like enfermedad linfoproliferativa postrasplante. Es importante el diagnóstico adecuado de los procesos linfoproliferativos postrasplante y el conocimiento de sus factores del riesgo debido a que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con pronóstico y tratamiento terapéutico diferentes.

Palabras clave: trasplante, médula ósea, neoplasia, inmunosupresión, biopsia.

ABSTRACT

Presentation of posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) as Hodgkin lymphoma (HL) is unusual. We report the case of a 60 year-old man, receiving allogeneic bone marrow transplantation for myelofibrosis. Fourteen months after transplant, he was admitted for fever of unknown origin. Abdominal ultrasound detected a nodular liver and splenomegaly. Ultrasound-guided liver biopsy was performed. Its pathologic study reported PTLD type Classical Hodgkin lymphoma. Posttransplant lymphoproliferative disease is a lymphoplasmacytic proliferation as a consequence of immunosuppression in transplant recipients. It has a prevalence of 1 to 20%. It usually develops during the first 6 to 12 months. Most are B-cell lymphomas. The diagnosis of HL is uncommon, it is usually made after a year posttransplant and it is associated with different risk factors. The differential diagnosis with LH-like PTLD is necessary. A proper diagnosis of posttransplant lymphoproliferative processes and the knowledge of their risk factors are important because they are a heterogeneous group of diseases with different prognosis and therapeutic management.

Key words: transplantation, bone marrow, neoplasm, immunosuppression, biopsy.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es una complicación descrita en pacientes trasplantados de órganos sólidos o médula ósea. Constituye una enfermedad heterogénea de procesos linfoprolifera-

tivos, la mayor parte son linfomas no Hodgkin (LNH) de estirpe B, muy pocos corresponden a linfomas de estirpe T y, a menudo, se encuentran asociados con una infección por virus de Epstein-Barr (VEB). Suelen manifestarse en los primeros seis meses postrasplante. Su presentación como linfoma de Hodgkin es inusual y pocas veces descrita.¹⁻⁴

Se reporta el caso en un paciente masculino de 60 años de edad, trasplantado de médula ósea por mielofibrosis, con un linfoma de Hodgkin catorce meses posteriores al trasplante.

* Servicio de Patología, Hospital Privado de Córdoba. Córdoba, Argentina

** Cátedra de Química III, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Dra. María Virginia Bürgesser. Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélez Sarsfield, Córdoba X5016KEH, Argentina. Correo electrónico: virburgesser@gmail.com
Recibido: 4 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Bürgesser MV, Camps D, Calafat P, Diller A. Linfoma de Hodgkin postrasplante de médula ósea. Reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(1):97-100.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad, que fue internado por síndrome febril sin foco aparente. Al examen físico se le encontró con fiebre, taquicardia, hipertensión y hepatoesplenomegalia.

Como antecedente, 14 meses antes de la consulta requirió trasplante alogénico de médula ósea (donante relacionado) debido a mielofibrosis. Previo al trasplante se le detectó serología positiva (IgG) para virus de Epstein-Barr y citomegalovirus (CMV). El donante tenía similar serología. Luego del trasplante, la medicación inmunosupresora consistió en meprednisona entre 10 a 20 mg por día, trimetoprima-sulfametoxazol 960 mg cada 96 horas, fluconazol 100 mg por día y tacrolimus 1 a 3 mg cada 12 horas. Treinta días postrasplante tuvo reactivación del citomegalovirus y se trató con ganciclovir endovenoso y luego con valganciclovir vía oral. Tuvo, además, enfermedad de injerto contra huésped (*graft versus host disease*, GVHD) cutánea y pulmonar a los 233 días y 318 días postrasplante, con necesidad de reducción de la dosis de esteroides.

Después del examen físico se le solicitó una ecografía abdominal en que se detectaron múltiples lesiones nodulares hipocogénicas de tamaño diverso en el hígado, y esplenomegalia de 20 cm de diámetro longitudinal máximo. Destacó la coexistencia de dos lesiones nodulares hipocogénicas de 14 mm de diámetro, aproximado (Figura 1).

Por lo anterior se decidió hacerle una biopsia hepática guiada por ecografía de la que se obtuvo material que se fijó en formol al 10% y que se envió para el estudio anatomopatológico. El material se procesó de acuerdo con la técnica de rutina y con inmunohistoquímica. Se reconoció el parénquima hepático reemplazado por una proliferación de células linfoides de tamaño pequeño e intermedio, entremezcladas con células tipo ReedhStern berg (Figuras 2 y 3), positivas para el marcador CD30 y negativas para CD3, CD20 y CD45. Además exhibieron tinción nuclear para virus de Epstein-Barr. Los hallazgos morfológicos fueron susceptibles de relacionarse con enfermedad linfoproliferativa postrasplante tipo linfoma de Hodgkin clásico.

Poco tiempo después, el paciente se hospitalizó debido a un cuadro respiratorio. Había realizado cuatro ciclos de quimioterapia de acuerdo con el protocolo para linfoma de Hodgkin. Su evolución fue desfavorable y falleció cinco meses después del diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa postrasplante. No se autorizó la autopsia.

DISCUSIÓN

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante se define como una proliferación linfoide o plasmocítica que aparece

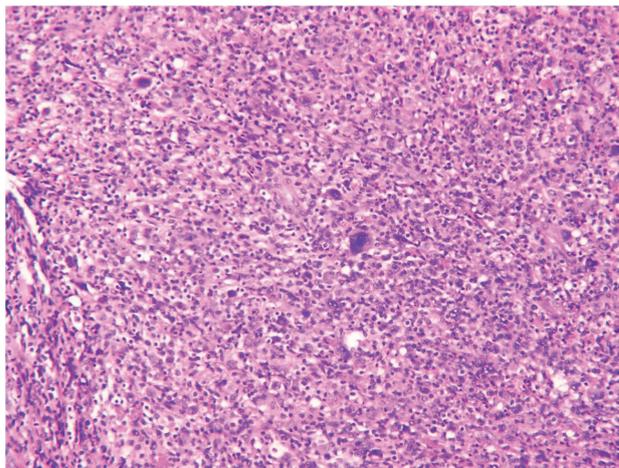


Figura 1. Imagen correspondiente al nódulo hepático hipocogénico visto por ecografía.

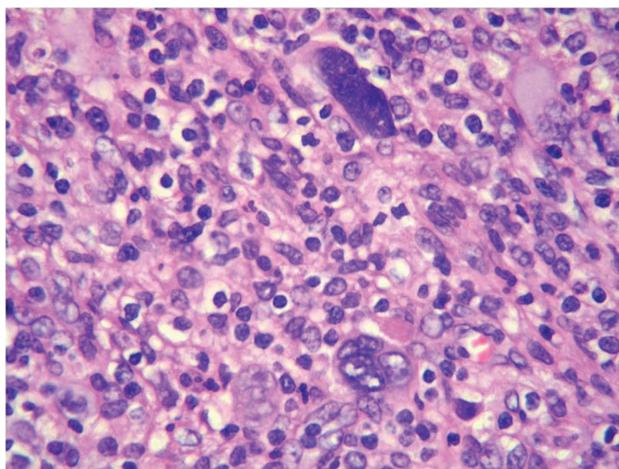


Figura 2. Microfotografía en H/E (10x) donde se observa un fondo de células linfoides, entre las que se reconocen células tipo ReedhSternberg.

como consecuencia de la inmunosupresión en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea, sobre todo cuando estos últimos son alogénicos. Tiene una prevalencia que varía de 1 a 20% según el tipo de órgano trasplantado y la intensidad de la inmunosupresión.^{1,5} Suele aparecer en el transcurso de los primeros seis meses al primer año postrasplante, y se divide en cuatro categorías según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2008: lesiones tempranas (hiperplasia plasmocítica, lesión mononucleosis infecciosa-like), enfermedad linfoproliferativa postrasplante polimórfica, enfermedad



Figura 3. Microfotografía en H/E (40X) donde se observa en la parte central y superior una célula tipo Reed Stenberg de aspecto momificado

linfoproliferativa postrasplante monomórfica (que incluye linfomas de estirpe B y T) y linfoma de Hodgkin clásico.^{1,2}

La mayor parte de estos procesos linfoproliferativos aparecen como linfomas no Hodgkin (LNH) de estirpe B, aunque en ocasiones pertenecen a la estirpe T. Parecen estar asociados con la infección por virus de Epstein-Barr, ya sea por reactivación del virus en el receptor o por la existencia del mismo en las células del donante.¹ El diagnóstico de linfoma de Hodgkin como enfermedad linfoproliferativa postrasplante es infrecuente, suele manifestarse luego del año postrasplante, hecho resaltado por Rowlings y colaboradores,³ quienes evidencian la asociación de dicho linfoma con factores de riesgo diferentes a los habituales para enfermedad linfoproliferativa postrasplante, como la infección por virus de Epstein-Barr y el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped en la evolución postrasplante, hechos encontrados en este caso.³⁻⁶

Un factor de riesgo controvertido es la edad. Según un trabajo publicado por Landgren y col., donde se incluyeron 26,091 pacientes trasplantados de médula ósea, las personas mayores de 50 años tienen un riesgo significativamente aumentado de padecer enfermedad linfoproliferativa postrasplante en el curso de su evolución. Sin embargo, en un estudio donde se incluyeron 18,014 pacientes, Curtis y sus colaboradores no reconocieron la edad de trasplante como factor de riesgo para enfermedad linfoproliferativa.^{7,8}

El mayor factor de riesgo es el tiempo de aplicación de la terapia inmunosupresora, que se modifica de acuerdo

con la reactivación de agentes infecciosos, entre ellos virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. El tiempo de aparición de la enfermedad también puede ser indicativo de mal pronóstico, ya que suele aparecer la enfermedad linfoproliferativa postrasplante multifocal, sobre todo después del año de evolución, y casi siempre asociada con reactivación de virus de Epstein-Barr.⁹

Las manifestaciones clínicas son variables, donde el síntoma más frecuente es la fiebre, luego se describen linfadenopatías, síntomas gastrointestinales, respiratorios y neurológicos, síndrome mononucleosiforme y pérdida de peso. Los sitios más afectados en orden de frecuencia son: ganglios linfáticos, hígado, pulmones, riñones, médula ósea y bazo, entre otros.^{10,11} El paciente del caso reportado tuvo fiebre sin foco aparente y afectación hepatoesplénica, como se describe en la bibliografía.^{10,11}

El diagnóstico requiere de biopsias que suelen afectar la médula ósea, ganglios linfáticos e hígado. En el caso comentado se obtuvo tejido hepático, y se realizó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin con base en la morfología y a la inmunohistoquímica, y surgió la necesidad de diagnóstico diferencial con linfoma de Hodgkin-like (LH-like PTL), que correspondería a un proceso linfoproliferativo B polimórfico, que es morfológicamente similar al linfoma de Hodgkin, pero con características clínicas e inmunofenotípicas diferentes, con linfoma de Hodgkin con marcadores CD20 negativo y CD15 y CD45 positivo; y LH-like CD20 y CD45 positivos.^{2,3,12}

La prevención es fundamental para reducir la incidencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante, ya que se asocia con una reactivación del virus del herpes. Actualmente es posible monitorizar pacientes mediante medición seriada de carga de ADN de VEB a través de PCR, dosar IL-10, o efectuar profilaxis con antivirales, aunque de eficacia controvertida.¹³

En conclusión, la fiebre de origen desconocido en un paciente postrasplante con serología previa para virus Epstein Bar positiva debe hacer sospechar un proceso linfoproliferativo, que frecuentemente es de tipo B, aunque en ocasiones excepcionales puede ser de tipo T o linfoma de Hodgkin (como se relata en este caso). El diagnóstico debe ser rápido para iniciar un tratamiento temprano y adecuado, ya que el pronóstico puede ensombrecerse como en el caso planteado, cuando la edad es avanzada y ya se superó el año postrasplante.

Se destaca la importancia del diagnóstico adecuado de los procesos linfoproliferativos postrasplante y del conocimiento de los factores del riesgo implicados en su evolución debido a que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con pronóstico y tratamiento terapéutico diferentes.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al, editors World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008;p:343-349.
2. Semakula B, Rittenbach JV, Wang J. Hodgkin lymphoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Arch Patol Lab Med* 2006;130(4):558-560.
3. Rowlings P, Curtis RE, Passweg JR, Deeg J, et al. Increased incidence of Hodgkin's Disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999;17:3122-3127.
4. Flanagan KH, Brennan DC. EBV-associated recurrent Hodgkin's disease after renal transplantation. *Transpl Int* 2006;19:338-341.
5. Swinnen LJ. Overview of posttransplant B-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Oncol* 1999;26:21-25.
6. Deeg J, Socié G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 1998;91:1833-1844.
7. Landgren O, Gilbert E, Rizzo J, Socié G, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:4991-5001.
8. Curtis R, Travis L, Rowlings P, Socié G, Kingma D. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2008-2016.
9. Mamzer-Bruneel MF, Lomé C, Morelon E, Levy V, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18:3622-3632.
10. Mukherjee S, Prendergast M, Ranga V. Posttransplant lymphoproliferative disease. *Emedicine*. Disponible en: <<http://emedicine.medscape.com/article/431364-overview>>. [Consultado el 29 de octubre de 2009].
11. Nalesnik M, Demetris A, Fung J, Randhawa P. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Medscape*. Disponible en: <http://cme.medscape.com/viewarticle/418457_4>. [Consultado el 29 de octubre de 2009].
12. Pitman SD, Huang Q, Zuppan CW, Rowsell EH, et al. Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder (HL-like PTLD) simulates monomorphic B-cell PTLD both clinically and pathologically. *Am J Surg Pathol* 2006;30:470-476.
13. Bakker N, Van Imhoff G, Verschuuren E, Van Son W. Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplant International* 2001;20:207-218.

Herlinda Dabbah Mustri (ed). Medicina basada en cuentos. Palabras y Plumas. México, 2010

Manuel Ramiro H

Este nuevo libro de Palabras y Plumas es motivo de júbilo para todos nosotros. Una nueva editorial dedicada a la publicación de libros diferentes, libre, sin ataduras comerciales o genéricas, que nos permite disfrutar de lecturas muy variadas y que a los autores les brinda un foro diferente. En una reciente nota periodística Juan José Millás, refiriéndose a la industria editorial española, comentaba que un buen número de editoriales (más de 800) facturaba sólo 15% del total de la industria española, mientras que el 85% restante era publicado por menos de 15 editoriales; sin embargo, era esta pequeña franja económica lo que le daba bibliodiversidad al lector y al escritor. Palabras y Plumas es una posibilidad de bibliodiversidad en México. Seguramente hubiera sido muy difícil que otra editorial se hubiera atrevido con la aventura editorial de Medicina Basada en Cuentos, pero es que no sólo lo publica sino que es fruto de la imaginación de Herlinda Dabbah.

El cuento breve es un género complicado que, para conseguir capturar al lector, debe tener una intensidad inolvidable que impacte al lector como un puñetazo. Rosa Montero dice que si un libro no consigue capturararte como si fuera de un mazazo en las primeras páginas, uno puede y debe abandonarlo. Para capturar al lector, el cuento breve necesita hacerlo en las primeras líneas, pero debe tener, además, un principio y un final claros, creo que además debe ser tan complejo que para quedar satisfecho como lector, exista la necesidad de releerlo. Juan Goytisolo dice (quizá con un poquito de soberbia, aunque la soberbia siempre es excesiva) que él no quiere que lo lean sino que lo releen.

En *Medicina Basada en Cuentos* hay varios cuentos que reúnen características de un muy buen relato breve.

Pero quizá la característica fundamental está dada por la particularidad de sus autores, todos médicos o muy ligados a la medicina, pero según se lee se convence uno que todos están capturados por la compleja profesión de ser médico. Salvo uno o dos de los cuentos todos están fundamentados en las acciones del ejercicio de la medicina. Pareciera, según tanto en los cuentos como en los relatos, que la del médico es una profesión de tiempo absolutamente completo, probablemente exclusivo.

La invitación de Linda para escribir, hecha a muy diversos médicos, logró conjuntar a algunos que son escritores consumados y los cuentos que pusieron en esta antología demuestra su capacidad y maestría, algunos como Bruno Estañol, Norberto Treviño, Arnoldo Krauss y Raúl Cicero, consiguen mostrar su capacidad y maestría; pero es también muy interesante la respuesta que hubo de muchos médicos sin mucha experiencia, algunos sin ninguna, para escribir. Existen muchos cuentos muy interesantes, algunos profundos, varios muy bien logrados que conjuntan una antología sumamente interesante, que probablemente resulte inédita. Una antología de cuentos escrita sólo por médicos. Estoy seguro que resultará de gran interés para los médicos, así lo ha apreciado Martín Herrera y su Consejo Directivo y, por ello, patrocinaron su edición a través del Colegio de Medicina Interna de México, por lo que no sólo expreso mi agradecimiento sino también mi más entusiasta felicitación, que el Colegio amplíe su horizonte editorial resultará seguramente un acierto. Pero pienso que la obra puede resultar de gran interés para los no médicos y que alguna vez, circunstancialmente, resultarán pacientes, conocer los pensamientos, anhelos, inquietudes y metas de los médicos, que se muestran en muchos de los cuentos, puede resultar enriquecedor para entender a quien ha encomendado su problema de salud y facilitará la relación.

Muchos de los cuentos son muy valiosos, en varios de ellos los autores sacan a pasear a la Loca de la Casa como llaman a la imaginación Santa Teresa, Vargas Llosa y Rosa Montero, dos de los expresidentes de la anterior Asociación de Medicina Interna de México, Héctor Aguirre Gas y Alberto Lifshitz, consiguen cuentos imaginativos, bien logrados y fantásticos. Como muchos de los contenidos en el primer tomo ligados al ejercicio de la medicina y sus preocupaciones particulares, pero fantásticamente elaborados. Octavio Ruiz Speare consigue un cuento fantástico en el que el relator es el órgano trasplantado, una vez más la imaginación al servicio del ejercicio del médico.

En los trabajos reunidos en el segundo tomo existen varios a caballo entre relato y cuento, pero que demuestran las inquietudes del médico por su paciente y por su profesión, todos ellos las muestran, pero me impactaron especialmente, en este sentido los de García Irigoyen y el de Jorge Muñoz, porque relatan experiencias clínicas, muy bien contadas, que pueden parecer increíbles, pero que resultan impactantes. Otros tocan temas que para todos nosotros han resultado trascendentales, como el examen profesional, Cano Valle logra un relato muy interesante sobre este difícil momento. El Servicio Social es una época que a muchos nos ha marcado, al respecto las obras de Carlos Tena, José Fermón y Carlos Lavalle son muy descriptivas de esta experiencia. Como la responsabilidad de un paciente puede resultar al mismo tiempo muy demandante, muy pesada, a veces avasalladora pero siempre muy satisfactoria queda demostrado en el relato

de Gamboa Marrufo y en el de María Elena Mondragón, queda claro que para el médico al final existe satisfacción por el trabajo.

La división entre cuento y relato puede resultar artificiosa, hay varios que parecen cuentos y son relatos y varios relatos que son cuentos. Algunos depende de quién los juzgue, la obra de Roberto Hinojos puede parecer para los legos un cuento, pero para los que hemos ejercido la medicina largo tiempo, seguramente nos parece un relato, tomar ese tipo de decisiones sobre la marcha es una experiencia que sólo los médicos experimentamos.

Quiero terminar mi paso breve y superficial sobre los cuentos, lo hago un poco a propósito porque mi participación en este momento no debe tener otra motivación que no sea la de provocar que la obra sea leída y festejar su publicación. Decía que quiero terminar con mi más entera admiración, por la obra del Dr. Jinich que aquí aparece, en el cruce de caminos entre cuento, relato y ensayo, es el más breve de la antología, pero contiene belleza, sabiduría y esperanza; todo junto en unas líneas. Debemos agradecer que el Dr. Jinich sea amigo del Colegio.

Mi felicitación más sincera a Palabras y Plumas por la imaginación, creación y desarrollo del proyecto *Medicina Basada en Cuentos*. Al Colegio de Medicina Interna de México las gracias por haberlo patrocinado.

A Linda Dabbah mi agradecimiento por haberme invitado a participar y logrado que pudiera escribir para estar.

Manuel Ramiro H.

¿Influenza, gripe, catarro o resfriado?

Guillermo Murillo-Godínez*

RESUMEN

La más reciente pandemia de influenza se detectó, inicialmente, en México en marzo de 2009; debido a este fenómeno, incluso en la bibliografía médica se acentuó la frecuente confusión entre los términos influenza, gripe, catarro y resfriado. Por lo anterior, resulta prudente analizar el uso y significado de estos términos, así como el contexto histórico en donde se originaron pues estos padecimientos, ya descritos desde el siglo V aC, nos seguirán acompañando en el futuro.

Palabras clave: influenza, gripe, catarro, resfriado

ABSTRACT

The most recent influenza pandemic was initially detected in Mexico during march 2009; due to this phenomenon, even in the literary physician, stressed the frequent confusion between the terms influenza, flu, catarrh and cold. Therefore, it is prudent to analyze the use and meaning of these terms and the historical context in which they originated, then these conditions, as described from the V century BC, will accompany us into the future.

Key words: influenza, flu, catarrh, cold.

A raíz de la reciente pandemia de influenza A/H1N1, detectada inicialmente en nuestro país en marzo de 2009,¹ se acentuó la frecuente confusión terminológica,² evidente incluso en revistas médicas,³ en cuanto al significado y el uso de los términos: influenza, gripe, catarro y resfriado, por lo que conviene precisar el sentido de estas palabras y analizar el contexto histórico en el que se originaron.

Influenza, gripe y catarro

El término *influenza* es un angloitalianismo,⁴ que fue escrito por primera vez, según algunos, en una carta del Papa Benedicto XIV (marzo de 1743) y repetido en otra carta de los hermanos Giovanelli (2 de octubre de 1748),⁵ es derivado de la creencia de que la aparición epidémica

de la enfermedad era debida a la maléfica *influenza* de los astros (estrellas, constelaciones) (*influentia coeli*) sobre la vida humana,^{5,6} ya que en la pandemia de 1580 se describió la “influenza planetaria”, por la asociación que se hizo con una serie de fenómenos astrales, observados antes del brote.⁷ No debe extrañar que la carencia de conocimientos científicos hiciera que se buscara la etiología de los padecimientos en supersticiones como las influencias maléficas astrales, el personaje Don Ferrante, de “Los novios” de Manzoni, en sus especulaciones filosóficas sobre la naturaleza y el origen de las enfermedades, atribuye a un encuentro desfavorable de los astros la causa de la peste bubónica.⁵ Aún en pleno siglo XXI, la astrología y los horóscopos siguen siendo los principales adversarios de la astronomía y, directrices para la vida y la salud de muchos de nuestros pacientes, sin importar el buen número de críticas válidas que se les pueden hacer a esas pseudociencias.^{8,9} Otros dicen que el término *influenza* se empezó a usar ya desde los siglos XV-XVI^{6,10} y hay quien señala que aún más tempranamente, en el siglo XIV, concretamente, que la palabra fue acuñada en 1357, en Florencia, Italia.¹¹ En cuanto a la causa habría que esperar hasta el siglo XX, como se verá más adelante, para señalar a algunos virus como su etiología.

* Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla, Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: tlmx2167747@prodigy.net.mx
Recibido: 31 de mayo. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. ¿Influenza, gripe, catarro o resfriado? Med Int Mex 2011;27(1):75-78.

El término *gripe* (la variante *gripa* se suele usar en México y en América del Sur),^{4,12} es un galicismo (del fr. *grippe*)^{4,13} o un germanismo (del alem. *greifen*, coger)¹⁴ y designa a la misma enfermedad de la *influenza*.

También al padecimiento se le llamó *tac* (del fr. *tac*, en los mismos términos), durante una epidemia en Francia, en 1412, por el modo imprevisto de presentarse en plena salud.^{5,15} El galicismo *tac*, tendría relación con el anglicismo *acquayntance* (del inglés familiaridad, *personal knowledge* o, en patología infecciosa, *afectado*), que fue el término usado para referir el cuadro que sufrió María Estuardo I, Reina de Escocia (1542-1587), en una carta escrita en Edimburgo por Lord Randolph a Lord Cecil, en noviembre de 1562.^{10,11}

“Inmediatamente que la Reina María llegó aquí (de Francia a Escocia), ella cayó enferma con una nueva enfermedad que es común en este pueblo, llamada aquí como acquayntance, la cual pasó a toda su corte, ya sean estos lords, ladies o damiselas, o ya sean ingleses o franceses. Es una plaga en sus cabezas, y dolor en sus estómagos, con una gran tos, que en algunos permanece por más tiempo que en otros, mientras encuentra cuerpos aptos para desarrollarse. La Reina estuvo en cama por seis días. No hubo peligro, no muchos murieron por la enfermedad, excepto algunos amigos ancianos. Mi Lord de Murraye está enfermo ahora, mi Lord de Lidlington la ha tenido, y yo estoy asombrado de decir que he estado libre de ésta”. (Thompson T. *Annals of influenza or epidemic catarrhal fever in Great Britain from 1510 to 1837*, London, 1852).

Se considera también como sinónimo de estas palabras el término *trancazo*.¹³

Los términos *influenza* o *gripe* no deben confundirse con el de *catarro* (del gr. *catarrein*, fluir hacia abajo) *común*¹⁶ ya que son dos padecimientos con un cuadro clínico, evolución y pronóstico diferentes; más benigno el segundo.⁶ Esta diferencia puede hacerse también terminológicamente, llamando a la *influenza* *catarro epidémico*.¹⁶

Aunque como se refirió, la *influenza* adquirió nombre propio sólo a partir de los siglos XIV-XVIII, ya Hipócrates había descrito su cuadro, en el año 412 aC, en su obra *Epidemias*^{10,11,17} y la entidad era ya reconocida desde el siglo X, pues, por documentos de la época, se sabe que en el año 927 se produjo en Alemania y en Francia una epidemia que, por los síntomas descritos, debió ser de *gripe*. Otras epidemias de la enfermedad se presentaron en los siglos XII y XV, concretamente, en los años 1105

y 1414, descritas entonces como “pestilencia”. El término “pestilencia”, en aquel tiempo en que los microbios eran aún desconocidos, quería significar, más o menos, epidemia, o sea, la extensión en gran escala de un mal infeccioso.⁵ Por ejemplo, en Texcoco, la descripción de un problema respiratorio severo de este tipo, ocurrido en 1450-1456, se denominó “catarro pestilencial”.¹⁸ También en nuestro país, en 1545 y 1576, ocurrieron epidemias de *cocoliztle* (del náhuatl, plaga o peste), descrita la primera por Fray Bernardino de Sahagún en su *Historia General de las Cosas de Nueva España* y la segunda por Francisco Hernández en su *De morbo novae hispaniae* y por Alfonso López de Hinojosa, en su *Summa y recopilación de Chirugia*, que según los datos clínicos conservadores, los datos de autopsia que consignan los autores y los relatos fidedignos, fue una especie de *influenza* que atacó intensamente a la población indígena, sin que quedaran libres de padecerla los negros y los españoles.¹⁹ También se piensa que el denominado “sudor inglés”, que se presentó en Europa entre 1486 y 1551, es posible que fuera una epidemia de *gripe*.²⁰ Se atribuye la primera descripción clara de una epidemia de *influenza*, a la hecha en 1793, por el médico estadounidense Robert Johnson.¹⁷

Las causas de la *influenza* (*gripe*) y del *catarro común*

Antes de que se descartara la *influenza* astral, también se pensó en la posible acción del clima y de los gases venenosos de los pantanos; incluso, en 1849, el inglés Charles Creighton insistió en que la *influenza* no era contagiosa.¹⁰ Ya aceptado el concepto microbiológico de las enfermedades a finales del siglo XIX, en un principio se creyó que la etiología de la *influenza* era bacteriana, por lo que al bacilo descubierto por el alemán Richard Friedrich Johann Pfeiffer (1858-1945), como posible agente causal, se le dio el nombre de *Haemophilus influenzae*,^{10,17} posteriormente, sin embargo, se estableció la causa viral.

Se conocen tres virus causantes de la *gripe*. El virus de la *influenza* llamado “A”, fue descubierto en 1933 por Wilson Smith, Christopher Howard Andrewes y PP Laidlaw, del National Institute for Medical Research, de Londres. El “B”, fue aislado en 1940 en Francia, por Magill y, el “C”, fue descubierto en 1949 por Taylor.^{5,10} Del virus “A” se han descrito las variantes “A1” y “A2” y, del “B”, se describió otra variante en 1954.²⁰ El avance del conocimiento ha permitido establecer que estos virus pertenecen a los *ortomixovirus* y que están compuestos

de ARN; el virus "A", con base en las glucoproteínas antigénicas, hemaglutinina (H) y neuroaminidasa (N), tiene 16 subtipos H (clasificados de H1-H16) y 9 subtipos N (N1-N9), con 144 combinaciones posibles.²² En 1955, Jensen y Francis descubrieron un virus al que denominaron virus "D" de la influenza o "cepa Sendai".⁵ Posteriormente, el virus *Sendai* se reclasificó como un virus murino, estrechamente relacionado con el virus parainfluenza tipo 1 (ver más adelante).

El *catarro común*, por su parte, está relacionado con los Coxsackievirus A21, A24, B1 y B3-B5.²³

Otros términos relacionados (parainfluenza y resfriado común)

Existe también otra afección respiratoria llamada *parainfluenza*, la cual es causada por virus que pertenecen a la familia de los paramixovirus; son cinco virus identificados a finales de la década de 1950. Los del género respirovirus son los virus parainfluenza tipos 1 y 3 y, los del género rubulavirus, son los virus parainfluenza tipos 2, 4a y 4b; a estos rubulavirus también pertenece el virus de la parotiditis. Al cuadro clínico causado por los virus parainfluenza se le suele llamar *resfriado común*.²⁴

EPILOGO

No debemos olvidar que aunque la OMS y los CDC tienen un sistema global establecido y que eso les permite la elaboración de vacunas eficaces antigripales anualmente y que, aunque contamos con varios antivirales de eficacia aceptable,⁷ a pesar de todo ello, el fantasma de la guerra biológica sigue presente y una de las armas es, precisamente, la influenza. Durante la Guerra del Golfo Pérsico (1990-1991) media docena de soldados británicos sintomáticos, estacionados cerca del frente, al ser atendidos en un hospital saudí, resultaron tener una gripe.²⁵ Así mismo el bioterrorismo, usado también como arma a la influenza, es de igual manera una amenaza latente que puede ocasionar millones de víctimas, aunque los CDC clasifiquen a la influenza como una amenaza biológica categoría C1.²⁶

Aunque la más reciente pandemia de influenza (gripe) parece estar ya bajo control, a poco más de un año de su inicio, aún persisten las dudas sobre si ésta era la temida pandemia esperada y, sobre si estamos preparados para enfrentar con éxito una nueva.^{22,27,28,29}

REFERENCIAS

1. Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *NEJM* 2009;361(7):680-689
2. Beers MH (ed.) Virus respiratorios. En: *El Manual Merck*. Madrid: Elsevier-Merck, 2007;p:1747-1756.
3. Luengas MFJ. La influenza, la otra cara de la gripe. *Rev Méd Centro* 2009;2(3):26-27.
4. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2005;p:506.
5. Segatore L, Poli G. Diccionario Médico Teide. Barcelona: Teide, 1975;p:714-715.
6. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos PJI. Influenza. En: *Manual de Infectología Clínica*. México: Méndez Editores, 2001;p:541-549.
7. García-García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud Pública Méx* 2006;48(3):244-267
8. Sagan C. Un matrimonio entre el escepticismo y el asombro. En: *El mundo y sus demonios. La ciencia como una luz en la oscuridad*. Barcelona: Planeta, 1997;p:319-332.
9. Viller AR, Tellechea EE. Teorema de inconsistencia de la acción astrológica. ARP, Asociación Escéptica (http://www.clubdelarazon.org/index.php?Itemid=29&id=64&option=com_content&task=view) (consultado el 28-05-2010)
10. Ayora-Talavera G. Influenza: Historia de una enfermedad. *Rev Bioméd* 1999;10(1):57-61.
11. Márquez RMAJ. La influenza humana. Historia de una enfermedad infecciosa. En: *Historia de las influencias humanas y animales. Discurso de recepción pública como Académico Correspondiente Extranjero de la Real Academia de Ciencias Veterinarias*. Instituto de España 2010 may. 17 (<http://www.racve.es/miembros/show/id/228>) (consultado el 29-05-2010)
12. Pujals y G HA (dir.) Diccionario Inglés-español de términos médicos y dentales. México: Trillas, 2005;p:154.
13. Moliner M. Diccionario de uso del español. Madrid: Gredos, 1998;p:1422.
14. Dabout E. Diccionario de Medicina. México: Época, 1977;p:402.
15. Diccionario Léxico Hispánico. Enciclopedia ilustrada en lengua española. México: WM Jackson, 1983;p:1319.
16. Diccionario Enciclopédico University de términos médicos. México: Interamericana, 1966;p:188.
17. Acuña LG. Influenza: Historia y amenazas. *Rev Chil Infect* 2004;21(2):162-164.
18. Viesca TC. Las enfermedades en el México Prehispánico. Las epidemias. En: *Medicina Prehispánica de México*. México: Panorama Editorial, 1992;p:49-50.
19. Diccionario Porrúa. Historia, Biografía y Geografía de México. México: Porrúa, 1995;p:821-822.
20. Schott H (dir.) *Crónica de la Medicina*. México: Intersistemas, 2008;p:143, 396.
21. Folch PA (dir.) *Diccionario de Medicina...*, op. cit., pág. 537
22. Cabrera RA. A seis meses del inicio de la influenza A/H1N1... ¿preparados para el rebrote? *Arch Med Urg Méx* 2009;1(2):43-44.

23. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Picornavirus (grupos enterovirus y rinovirus). En: Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. México: El Manual Moderno, 2005;p:483-498.
24. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Paramixovirus y virus de la rubéola. En: Microbiología Médica de Jawetz..., op. cit., págs. 545-564
25. Miller J, Engelberg S, Broad WS. En: Guerra bacteriológica. Las armas biológicas y la amenaza terrorista. Barcelona: Ediciones B, 2002;p:117-145.
26. Clifford LH, Fauci AS. Bioterrorismo microbiano. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser AL, y col. Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 2009;p:1343-1352.
27. Lifshitz A. Sobre la epidemia 2009 de influenza en México. Med Int Mex 2009;25(3):177-178.
28. Villagómez OAJ. La pandemia de influenza humana A H1-N1: lo bueno, lo malo y lo feo. Med Int Méx 2009;25(3):179-180.
29. Cabrera RA. Influenza A/H1N1. Cruzando la barrera de las especies. Med Int Méx 2009;25(3):181-182.

Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria

Víctor Huggo Córdova Pluma,* Pablo Vargas Viveros,** César Vega,*** Medardo Quintero,***
Rafael Hurtado Monroy****

RESUMEN

La función plaquetaria y su homeostasis resultan claves en diferentes momentos de las enfermedades crónicas y ante urgencias médico-quirúrgicas. Los medios tecnológicos mediante los cuales podemos conocer su actuar se han modificado en los últimos años, sin ser complejos ni de un alto costo económico. Su principal obstáculo para convertirse en instrumentos de uso frecuente para los médicos es su correcta interpretación; todos ellos se basan en la fisiología elemental. En esta revisión se presentan argumentos didácticos que permiten comprender mejor la traducción directa de su fisiopatología para su aplicación directa.

Palabras clave: agregometría, plaquetas, disfunción plaquetaria, citometría de flujo, tiempo de sangrado.

ABSTRACT

The platelet function and its homeostasis are the key at different times of chronic illnesses and undisputably in the presence of medicosurgical emergencies. The technological media through which we can get to how these act has been modified in the last years without these being complex and of a high economic cost, their main obstacle to become frequently used instruments for doctors is their correct interpretation, all of them are based in the elemental physiology. In this review we present didactic arguments that allow us to better understand the direct translation of their physiopathology for their direct application.

Key words: aggregometry, platelets, platelets disfunction, cytometrics flow, bleeding time.

Las plaquetas son células sanguíneas que tienen un papel central en la hemostasia normal, en la trombosis, en varios trastornos hemorrágicos y en algunos eventos tromboticos hereditarios o adquiridos. Es, por lo tanto, indispensable la comprensión y el estudio

minucioso de la función plaquetaria para identificar los diferentes grados y tipos de disfunción o hiperfunción de las plaquetas y para la vigilancia de la efectividad de los tratamientos antiplaquetarios modernos.

La historia del estudio de la función plaquetaria se remonta a más de 100 años, cuando las plaquetas se identificaron como células circulantes de características únicas con participación clave en la hemostasia y la trombosis;¹ sin embargo, a pesar de esta descripción temprana, en la mayor parte del siglo XX solo se dispuso del conteo manual de plaquetas, observación de su morfología en el frotis de sangre periférica y el tiempo de sangrado. Uno de los principales problemas en el estudio de la función plaquetaria es la dificultad para simular la hemostasia *in vitro* ya que las plaquetas son sensibles a la manipulación y se activan de manera artificial en los tubos de vidrio. La mejor comprensión de la fisiología de la hemostasia y la coagulación facilitó el desarrollo de un método de medición objetiva y de mayor exactitud de la función de las plaquetas: la agregometría plaquetaria.²

* Jefe de posgrado de la Facultad Mexicana de Medicina.
** Departamento de Hematología del Hospital Ángeles del Pedregal Ciudad de México.
*** Departamento de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal Ciudad de México.
**** Jefe de Hematología del Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 24 de septiembre, 2010. Aceptado: diciembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Vargas-Viveros P, Vega C, Quintero M, Hurtado-Monroy R. Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria. Med Int Mex 2011;27(1):58-74.

www.nietoeditores.com.mx

Origen y estructura plaquetaria

Las plaquetas son las células sanguíneas de menor tamaño y tienen varias características que las distinguen de otras células: 1) Las plaquetas se derivan de los megacariocitos a través de un proceso endomitótico, más que por duplicación celular directa.³ 2) El desarrollo de las plaquetas se realiza de manera predominante bajo el control de la trombopoyetina que, a diferencia de la eritropoyetina, se sintetiza en órganos diferentes al riñón e hígado, como el músculo liso y la médula ósea. La trombopoyetina se elimina por las plaquetas, por lo que la disminución en el número de estas aumenta las concentraciones de trombopoyetina circulante.⁴ 3) Las plaquetas son células anucleadas con forma discoidea de aproximadamente 0.5 x 3.0 µm. Los principales organelos que contienen son mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, gránulos (cuerpos) alfa y gránulos densos. Los gránulos alfa contienen gran número de factores que intervienen en la coagulación, como selectina P, factor V, factor VIII, factor de von Willebrand, trombospondina, fibronectina, fibrinógeno, β-tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en inglés). Los gránulos densos almacenan adenosin difosfato (ADP), calcio y serotonina. El citoplasma puede contener otras sustancias, como: serotonina, epinefrina, norepinefrina, óxido nítrico y citocinas.⁵ (Figura 1)

Las plaquetas participan en la hemostasia y la trombosis por adherencia al endotelio vascular dañado. Su interacción con el ambiente y con otras plaquetas representa procesos complejos que se inician en la superficie de la membrana plaquetaria, por lo que ésta proporciona una interfase reactiva entre las plaquetas y su medio externo mediante receptores en la superficie, decisivos en la transducción de señales y los estímulos externos al interior de la plaqueta.⁶

La activación plaquetaria se lleva a cabo mediante la interacción entre los diferentes receptores de membrana y un gran número de moléculas pequeñas, enzimas y complejos proteicos macromoleculares que inducen contracción del citoesqueleto de la plaqueta. El cambio en su forma discoide a la forma esférica con extensiones (pseudópodos) que facilitan la adhesión con el endotelio y entre otras células, la interacción con otras plaquetas y liberación del contenido de sus gránulos.⁶ Son varios los estímulos responsables de la secuencia de eventos que conducen a la activación plaquetaria e incluyen: trombina, tripsina, colágena, ADP, epinefrina, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y epinefrina. Algunos de los principales receptores plaquetarios de membrana son los siguientes:

Receptores de ADP: el adenosin difosfato juega un papel central en la hemostasia al actuar como cofactor esencial de la activación plaquetaria. El ADP está presente

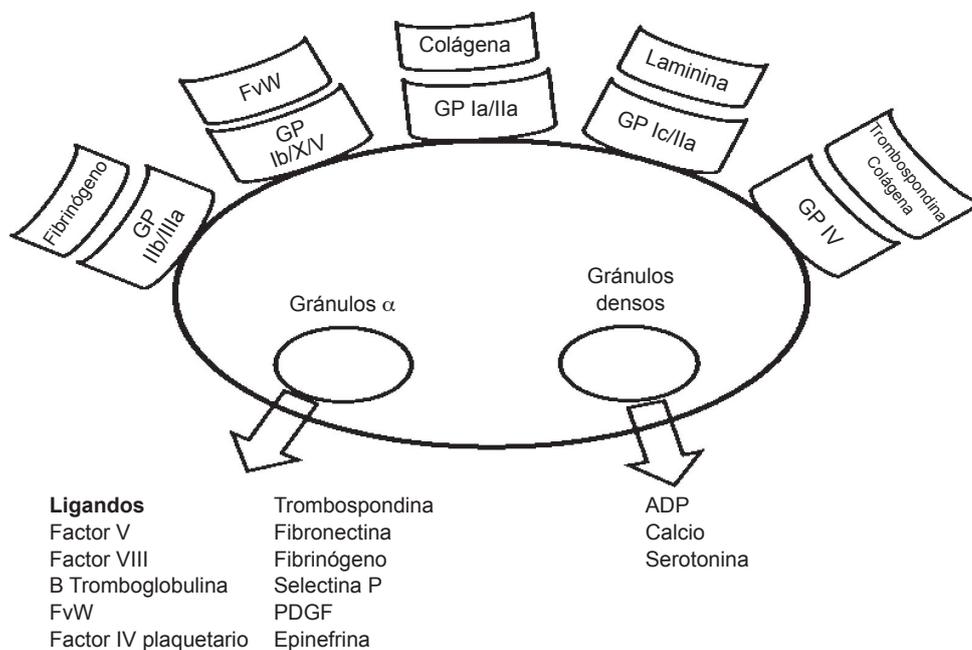


Figura 1. Principales receptores y ligandos de las plaquetas.

en altas concentraciones en los gránulos densos y se libera por activación plaquetaria y ejerce un reforzamiento para la agregación plaquetaria.⁷

Receptores de epinefrina: la estimulación plaquetaria por epinefrina ocurre sin cambios en la forma de la plaqueta y está mediada por receptores α_2 -adrenérgicos. Hay estudios farmacológicos que sugieren que se expresan aproximadamente 300 receptores de este tipo en cada plaqueta.⁶

Receptores de serotonina: la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es otra molécula pequeña capaz de estimular y activar a las plaquetas. Las plaquetas activas liberan serotonina de los gránulos densos, lo que amplifica la respuesta plaquetaria a través de receptores específicos 5-HT_{2A}.⁸

Receptores de tromboxano A₂: diversos agonistas de la activación plaquetaria generan señales para la activación de fosfolipasa A₂, que separa al ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana, el cual se metaboliza en sustancias activas en las plaquetas e incluyen a los tromboxanos (TX) y su precursor PGH₂, que estimula el cambio de forma, la secreción y la agregación plaquetaria. De estos, el TX A₂ es el de mayor potencia y reconoce receptores específicos en las plaquetas.⁹

Receptores de vasopresina: la vasopresina interactúa con las plaquetas para inducir cambios de forma, secreción de los gránulos y agregación.

Receptor del factor activador de plaquetas (FAP): es único entre los agonistas plaquetarios porque es el único fosfolípido que estimula las plaquetas en concentraciones nanomolares. Este agonista se sintetiza por varias células inflamatorias y las propias plaquetas e induce cambios de forma, secreción y agregación.¹⁰

Receptores de trombina: la trombina es uno de los más potentes activadores de plaquetas.

Receptores de colágena: varias proteínas de la membrana plaquetaria participan en la activación y adhesión que induce la colágena: GP Ia-IIa, GP IV, GP VI y GP V.¹¹

Receptores para la adhesión plaquetaria: la participación de las glucoproteínas (GP) de la superficie de la membrana es crítica para la adhesión de las plaquetas al subendotelio expuesto (colágena, fibronectina y factor de von Willebrand) y para la interacción con otras plaquetas y componentes de la sangre (fibrinógeno y factor de von Willebrand). Se enumeran de la I (de mayor tamaño) a la IX (más pequeña).¹² Pertenecen a la familia de las integri-

nas, que son complejos proteicos heterodiméricos α/β .¹³ La glucoproteína más abundante es la IIb/IIIa (α IIb/ β_3), que es la responsable de la unión al fibrinógeno, colágena, protrombina, factor de von Willebrand, trombospondina y vitronectina, y principal promotor de la agregación plaquetaria.¹⁴ El complejo GP Ib-IX-V es el segundo receptor plaquetario más abundante y participa principalmente en la adhesión plaquetaria al subendotelio mediante la unión al factor de von Willebrand (FvW).¹⁵ También promueve la unión a la trombina y facilita la activación de otras plaquetas.

Función plaquetaria

La hemostasia primaria es el proceso inicial de la coagulación y tiene el objeto de crear un tapón plaquetario en respuesta a daño al endotelio vascular y consiste en tres fases: adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. En condiciones normales, las plaquetas no tienen contacto con la matriz de tejido conectivo del subendotelio vascular. Cuando se rompe la integridad endotelial, se exponen fibras de colágena, FvW y otras proteínas de la matriz subendotelial,¹⁶ y es la interacción de las plaquetas con estas sustancias la que proporciona la superficie para la adhesión plaquetaria y sirve como un fuerte estímulo para la activación de las plaquetas. En condiciones de gran fricción por flujo sanguíneo (arterias y capilares), esta interacción consiste de manera primordial en la unión de la GP Ib al FvW, que se adhiere a la colágena subendotelial.^{17,18} En condiciones de baja fricción, la GP Ia/IIa puede unirse de manera directa a la colágena.

La unión de los receptores de la superficie de las plaquetas a sus ligandos activa varias reacciones bioquímicas en cascadas de señalización intracelular a través de segundos mensajeros, como las tirosina cinasas, el calcio, la fosfolipasa C, el fosfoinositol 3 cinasa y el AMP cíclico, entre otros.¹⁹ Esta señalización produce cuatro cambios mayores en las plaquetas:

1. El rearreglo del citoesqueleto de actina causa aplanamiento de las plaquetas y extensión de pseudópodos (filópodos y lamelópodos) para sellar el defecto endotelial.²⁰
2. La activación de la fosfolipasa A₂ libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana y se convierte en prostaglandinas y tromboxano A₂ (TXA),⁹ que, además, aumenta la vasoconstricción e inducen un taponamiento local

3. Los gránulos intracelulares se unen con el sistema canalicular abierto de la membrana y liberan su contenido en el plasma circundante. Los gránulos densos liberan ADP y serotonina, entre otras sustancias, que interactúan con los receptores celulares de superficie de otras plaquetas, amplificando la activación y estimulando la agregación.^{16,21}
4. La activación plaquetaria conduce a un incremento en la concentración de GP IIb/IIIa en la membrana e induce cambios en su conformación, lo que permite su unión a fibrinógeno soluble y agregación de las plaquetas¹⁴ También se efectúa la activación plaquetaria por la trombina y la epinefrina circulantes, cuyos efectos se realizan a través de receptores específicos. La agregación plaquetaria se regula de manera primaria por la unión de GP IIb/IIIa a fibrinógeno y en menor medida a FvW y fibronectina²² y puesto que estas moléculas son polivalentes, pueden fungir como unión entre varias plaquetas a la vez. Esta unión plaqueta-fibrinógeno-plaqueta inicia el proceso de agregación del coágulo de plaquetas. Una vez que se forma el coágulo de plaquetas se estabiliza mediante el desarrollo de una red circundante de fibrina a través de la cascada de la coagulación, proceso que se inicia de manera simultánea con la activación de las plaquetas. Además, las plaquetas juegan una función decisiva en la activación y regulación del proceso de la coagulación. Las membranas de las plaquetas activadas contienen el fosfolípido fosfatidilserina en concentración abundante, que funciona como cofactor para la unión y activación de los factores de la coagulación. También, las plaquetas son fuente de factores de coagulación que se secretan de los gránulos alfa y de calcio de los gránulos densos. Por último, el factor Va unido a plaquetas se mantiene en relativa "protección" para no ser desactivado por el complejo proteína C/S.^{16,23}

Agregometría plaquetaria

La medición de la agregación de las plaquetas o agregometría plaquetaria fue descrita en 1962 por Born²⁴ como una técnica para estimar la cinética de la agregación de las plaquetas por medio de turbidometría (medición de la turbidez o densidad óptica). El método se convirtió de manera rápida en el patrón de referencia para el estudio de la función plaquetaria.

En la actualidad existen dos métodos diferentes para el estudio de la agregación plaquetaria: el método óptico original con plasma rico en plaquetas (PRP) y el método de impedancia con sangre completa.

Agregación de plasma rico en plaquetas por método óptico

Este estudio mide en tiempo real la agregación de las plaquetas en una muestra de PRP mediante aclaramiento óptico. Esta prueba requiere un agregómetro (espectrofotómetro) en el que se deposita la muestra de PRP en un recipiente o cubeta de incubación a 37°C, que se encuentra entre una fuente de luz y una fotocelda de medición que calcula la densidad óptica o turbidez del PRP. La preparación del PRP requiere la separación de los eritrocitos y leucocitos del plasma y las plaquetas en una muestra de sangre completa, mediante centrifugación lenta (1000 rpm) durante 15 minutos. También se requiere la preparación de una muestra de plasma pobre en plaquetas (PPP), que se obtiene por centrifugación rápida (3000 rpm). La calibración de la transmisión de la luz a través del PPP (plasma claro) se ajusta al 100%; la transmisión de luz a través del PRP (plasma turbio u opaco) entonces se ajusta a 0%.²⁵ (Figura 2)

Después, se agrega una de varias sustancias conocidas por su efecto agonista sobre las plaquetas, con la finalidad de inducir agregación de las plaquetas y simular *in vitro* lo que sucede *in vivo*. En un estudio de rutina se incluyen: epinefrina, ADP, colágena, ácido araquidónico, trombina y ristocetina (un antibiótico que estimula la agregación por aumento de la unión de FvW a la GP Ib). Mientras se

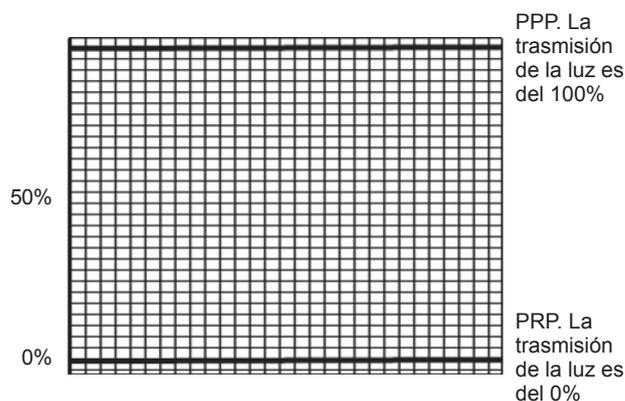


Figura 2. Calibración y gráfica de la transmisión de la luz con PRP y PPP.

realiza este proceso, la luz pasa a través de la cubeta con el PRP y se captura por el detector o fotocelda en el lado opuesto. Conforme las plaquetas se agregan en respuesta al agonista, el PRP se aclara y se transmite mayor cantidad de luz. La transmisión de la luz se mide en tiempo real y se grafica el porcentaje del aclaramiento de la muestra; a mayor agregación plaquetaria, mayor transmisión de la luz y viceversa.²⁵ (Figura 3)

Su graficación genera una curva de la agregación plaquetaria en porcentaje y tiempo. Se debe estudiar un agente agregante (agonista) a la vez. Los agonistas que comúnmente se utilizan son ADP, epinefrina, colágena y ristocetina; es común que en algunos centros se utilice al ácido araquidónico y serotonina como agentes agregantes; sin embargo, el último ha caído en desuso. La curva típica de la agregación plaquetaria tiene cinco fases distintas con dos curvas. (Figura 4)^{25, 26}

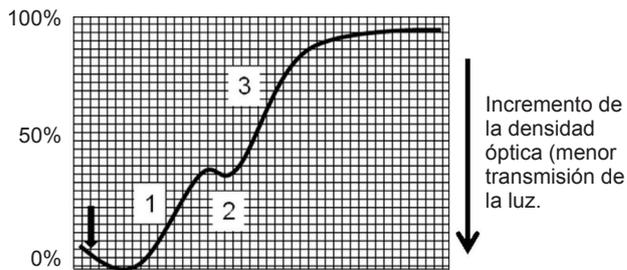
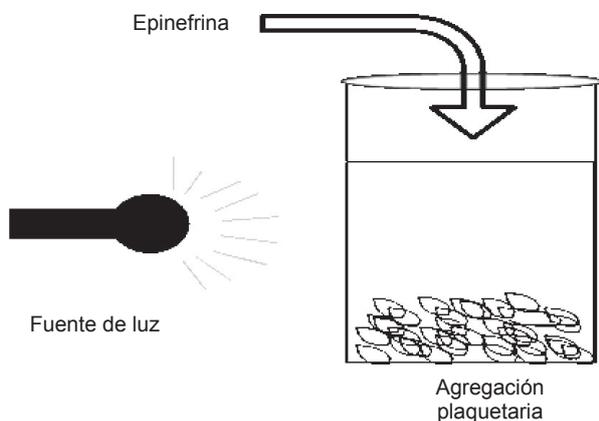
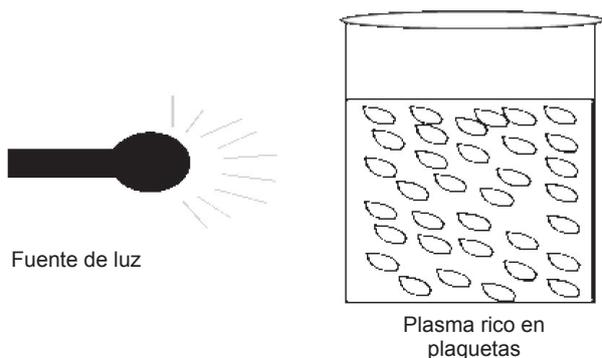


Figura 4. Curva típica de la agregación plaquetaria en PRP con epinefrina o ADP. La flecha indica la dilución del PRP al agregar el agobiata. El número 1 agregación primaria, el número 2 meseta y número 3 agregación secundaria.

1. Incremento inicial de la transmisión de la luz atribuible a dilución del PRP por el agonista que añade.
2. Discreta disminución de la transmisión conforme las plaquetas cambian de forma.

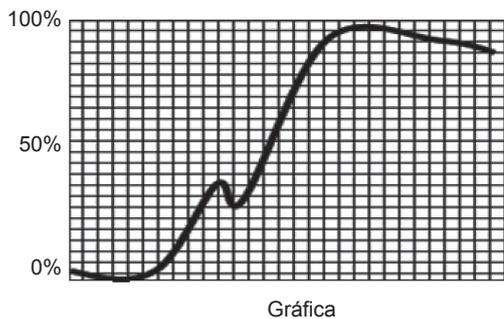
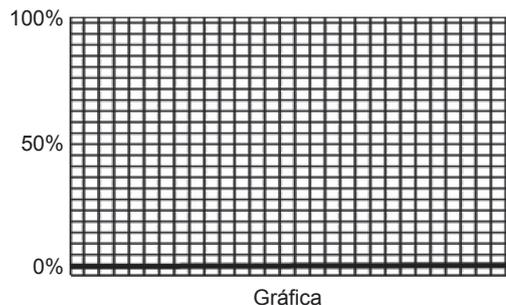


Figura 3. Esquema de la agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas. En la figura superior se ejemplifica la falta de transmisión de la luz a través del plasma turbio. En la figura inferior se induce agregación plaquetaria con la adición de un agonista (epinefrina); por eso se agregan las plaquetas y permiten el paso de la luz y se grafica en porcentaje.

3. Incremento agudo inicial de la transmisión conforme las plaquetas se agregan (agregación primaria).
4. Meseta breve o disminución de la agregación.
5. Agregación secundaria que se estimula por la secreción de los gránulos plaquetarios.
6. En la mayoría de los individuos esta respuesta bifásica se observa con concentraciones bajas de ADP y epinefrina. Las curvas que se generan con otros agonistas (colágena, ristocetina) son típicamente unimodales con una sola curva. (Figura 5)

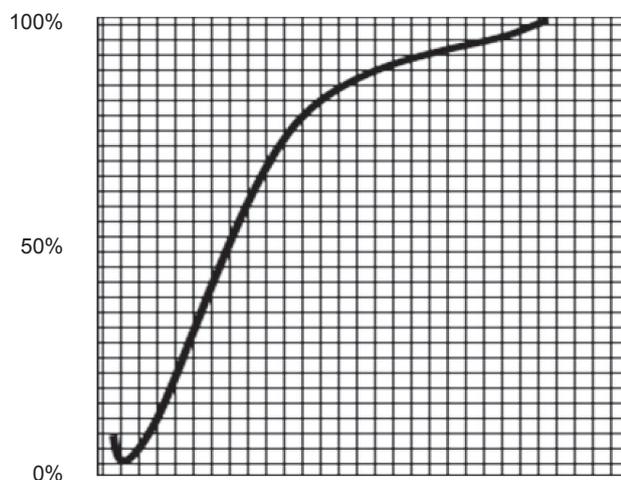


Figura 5. Curva monofásica en agregometría con colágena o ristocetina.

Este método tiene varias limitaciones inherentes; consume tiempo, es laborioso y complejo, por lo que se requiere un equipo humano bien adiestrado y con experiencia en la realización de la técnica. La interpretación de los resultados también requiere experiencia y conocimiento de la técnica y fisiología y fisiopatología de la hemostasia y la coagulación. La muestra debe obtenerse por punción venosa directa y se colecta en tubos con anticoagulante a base de citrato (tubos para tiempos de coagulación con tapón de color lila). La prueba se debe realizar en las tres horas después de obtener la muestra. La centrifugación puede dañar o activar las plaquetas y no se debe realizar en muestras hemolizadas, lipémicas o con contaminación por eritrocitos.^{27, 28}

La agregometría en PRP es sensible a la cifra de plaquetas. Como en otros estudios de la función plaquetaria, la trombocitopenia menor de $100 \times 10^9/L$ o la trombocitosis mayor de $400 \times 10^9/L$ pueden alterar los resultados y se debe tener en cuenta para su interpretación. En el caso de la cifra de plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ se recomienda diluir la muestra con PPP (aproximadamente a $200 \times 10^9/L$).²⁷ Este ajuste, sin embargo, agrega una variable adicional, ya que el PPP contiene nucleótidos de adenina que pueden inhibir la agregación plaquetaria por ADP o colágena.²⁹

Las dosis de los agentes agregantes pueden variar en los diferentes centros. Las dosis estandarizadas son las siguientes: la epinefrina, por lo regular, se utiliza en dos dosis, la dosis alta en concentración de 2.5×10^{-5} y la dosis baja en concentración de 2.5×10^{-6} . De manera similar, el ADP también se utiliza en dos concentraciones, la dosis alta en concentración de 2.0×10^{-5} y la dosis baja de 2.5×10^{-6} ; la colágena se utiliza en concentración final de 0.19 mg/mL; ristocetina en concentración de 1.25 mg/mL y ácido araquidónico en concentración de 0.5 mg/mL.³⁰ Los valores normales de la agregación plaquetaria con los diferentes agonistas se describen en el Cuadro 1 y los patrones normales de las curvas con cada agonista de manera individual se muestran en la Figura 6.

Agregometría en sangre completa por método de impedancia

En 1980, Cardinal y Flower³¹ desarrollaron un método por el que la agregación plaquetaria se puede medir en sangre completa mediante impedancia eléctrica, en donde se coloca una muestra de sangre en una cubeta o recipiente a $37^\circ C$, se colocan dos electrodos de platino a distancia fija y entre los electrodos se aplica una corriente eléctrica.³² La adición de un agonista (ADP, epinefrina, colágena o ristocetina) estimula la agregación de las plaquetas en la superficie de los electrodos, lo que impide el flujo

Cuadro 1. Valores normales de agregación plaquetaria según cada agonista

Agonista	Concentración	Agregación (%)
ADP	5 μM	68-88
	10 μM	71-88
Acido araquidónico	0.5 mM	74-99
Colágena	2 $\mu g/mL$	70-94
Epinefrina	5 μM	78-88
Ristocetina	1.25 mg/mL	87-102

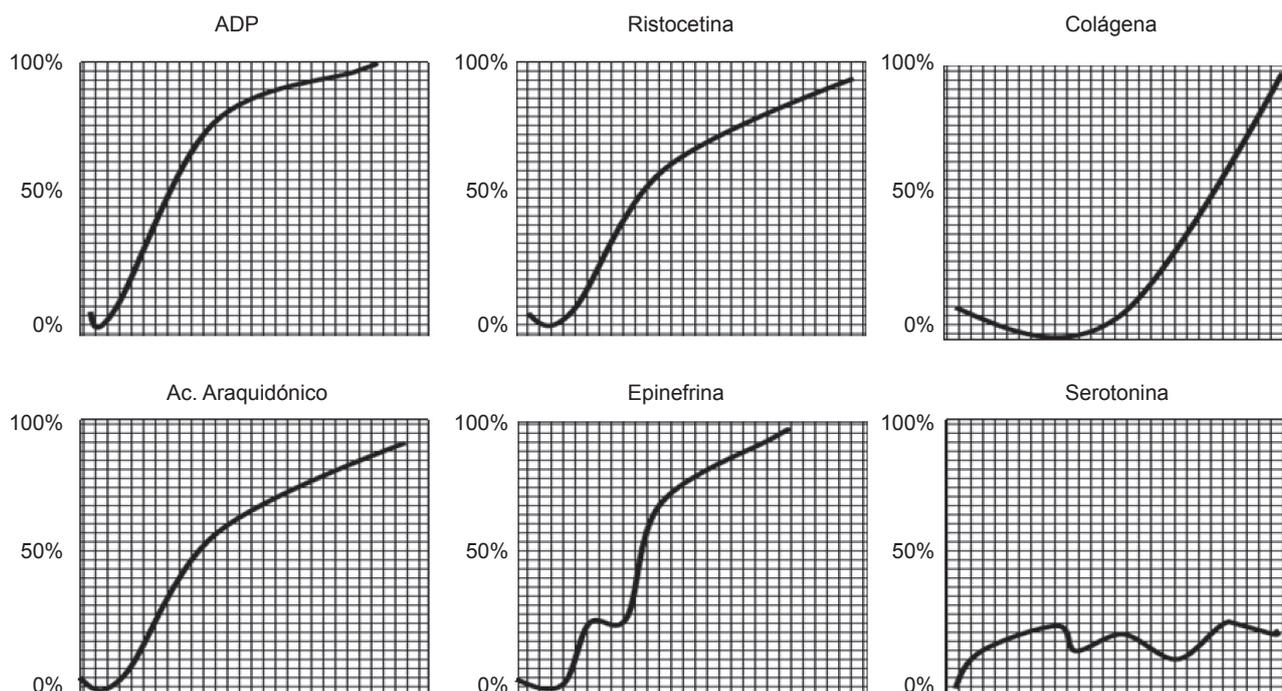


Figura 6. Curvas normales de agregometría plaquetaria en PRP con espectrofotometría.

de la corriente eléctrica. El aumento en la resistencia al flujo de electricidad es proporcional a la agregación de las plaquetas en torno a los electrodos y se genera una curva de agregación.³³ Este método elimina varias de las variables confusas en la preparación de PRP, ya que no se requiere, además de ser más simple y fácil de realizar. En estudios comparativos se reporta que esta técnica proporciona resultados similares a los que se obtienen con el método clásico (turbidimétrico) y que es superior para vigilar tratamientos antiplaquetarios y en el diagnóstico y seguimiento de estados de hiperactividad plaquetaria (por ejemplo: síndrome de la plaqueta pegajosa).³⁴⁻³⁷

Al igual que la agregometría convencional, la agregación por impedancia en sangre completa es relativamente insensible a la presencia de agregados de plaquetas. Este examen también requiere de técnicos expertos y es significativamente más costoso.

Agregometría plaquetaria en la práctica clínica

La utilidad de estos estudios es muy amplia; sin embargo, hay que destacar que los resultados no son específicos de algún trastorno en particular y que, por el contrario, puede haber sobreposición de entidades

con un mismo patrón de agregación plaquetaria. Por lo anterior, se requiere el conocimiento amplio de todas las variables que intervienen en el desarrollo de la prueba y los resultados posibles.

La agregometría plaquetaria no se debe utilizar como estudio general sin una indicación o sospecha específica. Ante una trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$, la agregometría plaquetaria no dará resultados válidos o confiables y se deberá esperar hasta tener una cifra de plaquetas mayor para realizar la prueba.³⁸

El estudio de los trastornos funcionales de las plaquetas se puede dividir de manera general en trastornos hereditarios o primarios y adquiridos o secundarios. Los defectos primarios de la función plaquetaria son muy raros; por el contrario, los trastornos adquiridos son muy comunes y se asocian con enfermedades frecuentes en la práctica clínica.³⁸ A continuación se describen los padecimientos más frecuentes y las gráficas de la agregometría plaquetaria correspondientes.

Disfunción plaquetaria primaria (hereditaria)

Síndrome de Bernard Soulier: es un trastorno hereditario autosómico de la adhesión plaquetaria, en el que las

plaquetas carecen de las glicoproteínas de membrana GP Ib, V y IX. Funcionalmente las plaquetas están impedidas para la unión con el FvW y, por tanto, no se lleva a cabo la adhesión plaquetaria. Las manifestaciones clínicas principales son sangrado fácil (al mínimo trauma), epistaxis, petequias, púrpura e hiperpolimenorrea.^{39,40,41} Los hallazgos de laboratorio muestran un patrón de adhesión alterado y agregación anormal con ristocetina (Figura 7); el frotis de sangre periférica contiene plaquetas gigantes y trombocitopenia leve en la mayoría, pero no en todos los pacientes.^{41,42} Si solo se estudia la adhesión plaquetaria y la agregación con ristocetina, se puede diagnosticar de manera equivocada como síndrome de Bernard Soulier a un paciente con enfermedad de von Willebrand. La diferencia solo se puede establecer al estudiar la actividad de coagulación del factor VIII (VIII:c), el factor VIII antigénico y la actividad del cofactor VIII: FvW.⁴³

Enfermedad de von Willebrand (EvW): es un trastorno variable del FvW, que puede ser cuantitativo o cualitativo y que fue descrito por primera vez en 1926 por Erik von Willebrand en Suecia.⁴⁴ La enfermedad de von Willebrand es la coagulopatía hereditaria más común en todo el mundo, con incidencia de 1 a 4%,⁴⁵ sin aparente predominio étnico o racial.⁴⁶ Esta enfermedad es el trastorno hemorrágico primario de mayor frecuencia e importancia clínica. Su

diagnóstico no siempre es sencillo y requiere tres criterios: antecedentes de hemorragia, disminución en la cantidad o alteración funcional del factor de von Willebrand y demostrar su patrón hereditario.⁴⁷ La presentación clínica es muy variable entre individuos pero por lo general es consistente entre familias y es característica la hemorragia “plaquetaria” (sangrado al mínimo traumatismo, hemorragia mucocutánea, menorragia). Los casos de enfermedad leve pueden estar asintomáticos, excepto en situaciones de reto hemostático (traumatismo o cirugía, incluso con procedimientos menores). Los casos severos pueden parecer clínicamente idénticos a la hemofilia.

El factor de von Willebrand se produce en las células endoteliales y en los megacariocitos; actúa mediante la unión a la colágena subendotelial a través de la adhesión con la GP Ib y GP IIb/IIIa de las plaquetas. También participa de manera crucial en la coagulación, al proteger al factor VIII:c de la degradación proteolítica de la proteína C, por lo que aumenta la vida media de factor VIII circulante.⁴⁸

La enfermedad de von Willebrand se puede dividir en tres tipos principales. El tipo 1 es una deficiencia cuantitativa de los multímeros de todos los tamaños del factor de von Willebrand; el tipo 2 consiste en déficit cualitativo y cuantitativo de los multímeros de alto peso

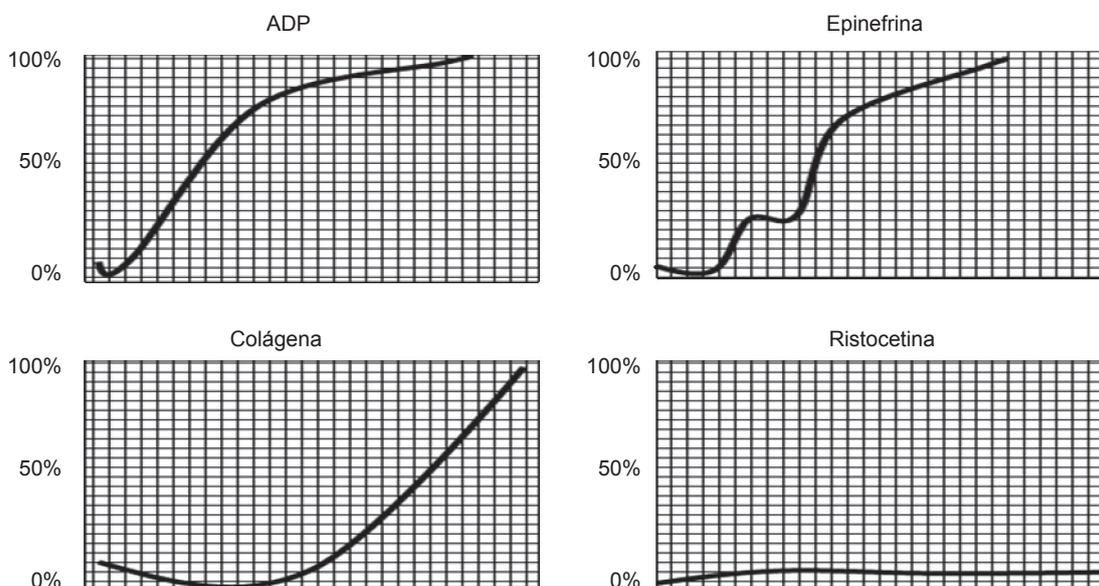


Figura 7. Agregometría de un paciente con síndrome de Bernard Soulier. La curva de la agregación con ristocetina también es característica de la enfermedad de von Willebrand.

molecular del factor de von Willebrand (en la mayoría de los subtipos) y el tipo 3 se caracteriza por la ausencia casi completa del factor de von Willebrand. Cada tipo consiste en varios subtipos.⁴⁹ El estudio de un paciente en quien se sospecha enfermedad de von Willebrand requiere realizar pruebas *in vivo* e *in vitro*. El tiempo de sangrado se utiliza para valorar la hemostasia primaria, pero este estudio *in vivo* carece de sensibilidad en casos leves y tiene pobre reproducibilidad. La determinación de la actividad del cofactor del factor de von Willebrand ristocetina mide la actividad funcional del factor de von Willebrand. Este estudio utiliza ristocetina para inducir un cambio conformacional en el factor de von Willebrand presente en el plasma del paciente que agrega las plaquetas mediante la unión a su receptor, la GP Ib (Figura 7). También se requiere la cuantificación del factor de von Willebrand antigénico mediante métodos inmunológicos y el análisis de los multímeros de factor de von Willebrand por inmunoelectroforesis en gel de agarosa.

Trombastenia de Glanzmann y atrombia esencial. Los trastornos primarios de la agregación plaquetaria son: la trombastenia de Glanzmann y un síndrome aún más raro llamado atrombia esencial.⁵⁰ En estos trastornos las plaquetas carecen de la GP IIb/IIIa y son incapaces de efectuar la unión entre GP IIb/IIIa y fibrinógeno y, por tanto, la agregación plaquetaria. Las características clínicas

son las comunes a todos los pacientes con disfunción plaquetaria y la tendencia hemorrágica disminuye en severidad con la edad, como sucede con la mayoría de los defectos primarios de la hemostasia. Las características de laboratorio incluyen un tiempo de sangrado prolongado, ausencia total de la agregación primaria inducida por ADP, trombina, colágena y epinefrina (Figura 8), deficiencia de factor 3 plaquetario y retracción del coágulo anormal.^{38,51,52} La única diferencia con la atrombia esencial es que en esta entidad la retracción del coágulo es normal.⁵³

Enfermedad de la poza de almacenamiento: los trastornos de la agregación secundaria son más comunes que los de la agregación primaria, y el más común en esta categoría es la enfermedad de la poza de almacenamiento y puede formar parte de otros síndromes congénitos, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de Hermansky-Pudlak y el síndrome de trombocitopenia y ausencia de radio (síndrome TAR). En esta entidad hay deficiencia de los gránulos densos, que se puede detectar por microscopia electrónica y en la agregometría hay ausencia de la curva de agregación secundaria con ADP y epinefrina, aunque la curva primaria está presente. La agregación con colágena es marcadamente aplanada o está ausente (Figura 9). La hemorragia es variable pero puede ser muy severa.^{54,55}

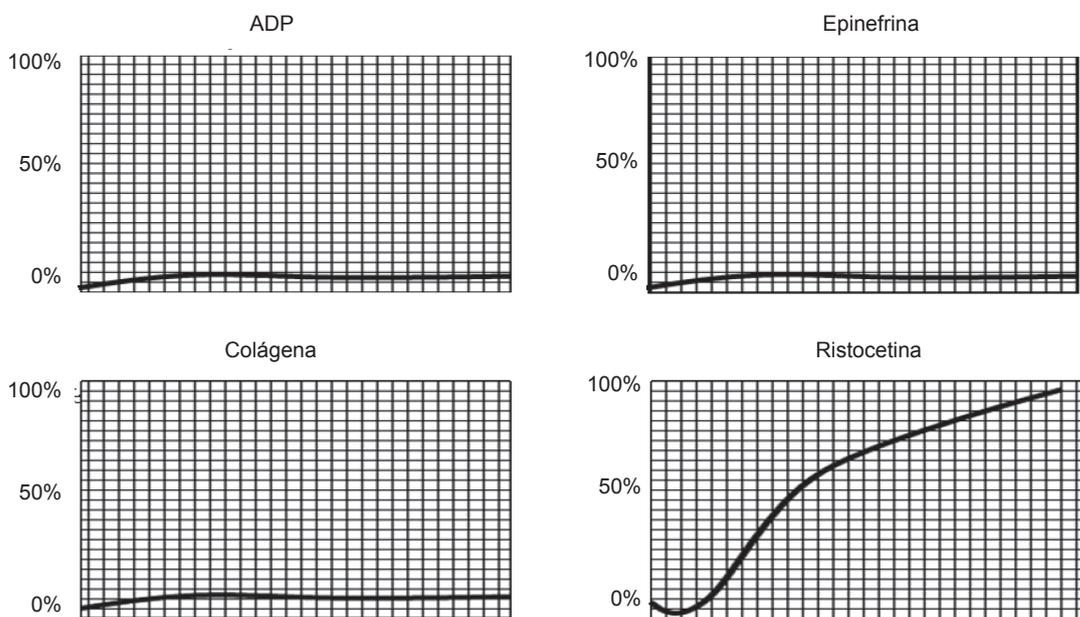


Figura 8. Agregometría plaquetaria de un paciente con trombastenia de Glanzmann.

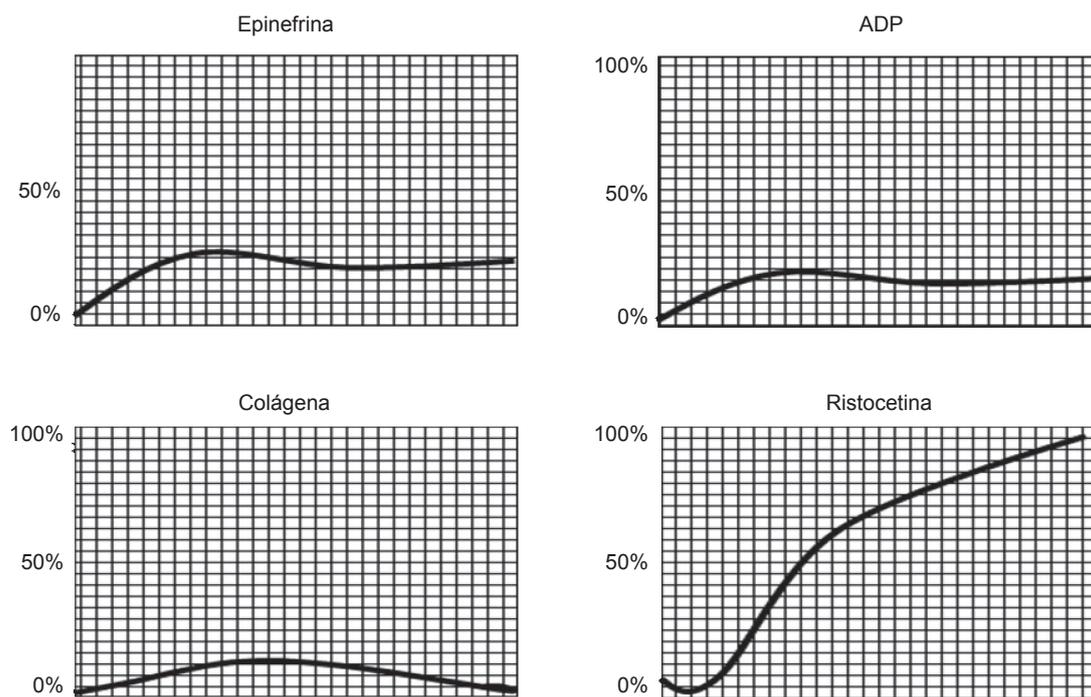


Figura 9. Agregometría plaquetaria de un paciente con enfermedad de la poza de almacenamiento.

Disfunción plaquetaria adquirida

La disfunción plaquetaria adquirida es la causa más frecuente de hemorragia, ya que muchos de los pacientes con alguno de estos trastornos, en ocasiones sin diagnosticar, son operados o sufren trauma y sangrados profusos. En el Cuadro 2 se refieren las principales causas de disfunción plaquetaria adquirida.

Disfunción plaquetaria en uremia: la disfunción plaquetaria se presenta en casi todos los pacientes con uremia⁵⁶ y se atribuye al aumento en la circulación de los ácidos guanidinosuccínico o hidroxifenólico que interfieren con la actividad del factor plaquetario 3.^{57,58} Ambas sustancias son dializables y la diálisis puede corregir o mejorar la función plaquetaria en estos pacientes. También se puede encontrar anomalía en la interacción entre el factor de von Willebrand y los receptores de membrana, principalmente con la GP IIb/IIIa, lo que sugiere un defecto funcional en la interacción adhesiva.^{59,60} Sin embargo, los patrones de las gráficas de la agregometría plaquetaria no son uniformes o característicos y se puede encontrar cualquier combinación de defectos (Figura 10).

Disfunción plaquetaria en insuficiencia hepática: es muy frecuente la disfunción plaquetaria en pacientes

con insuficiencia hepática aguda y crónica y sus causas pueden ser multifactoriales. La mayoría de los casos con enfermedad hepática crónica tienen activación primaria del sistema fibrinolítico (fibrinólisis primaria), que resulta en aumento de los productos de degradación de la fibrina (PDF's), que afectan gravemente la función de las plaquetas, por bloqueo de sus receptores de superficie y por disminución de la unión de fibrinógeno con la GP IIb/IIIa.^{61,62} Otra causa de disfunción plaquetaria en enfermedad hepática es el aumento en el número de plaquetas viejas circulantes, como lo señala la disminución del volumen plaquetario medio (VPM) es estos pacientes; presumiblemente son plaquetas con menor actividad hemostática.⁶³ En los pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica hay defectos de la agregación secundaria o alteraciones tipo enfermedad de la poza de almacenamiento (Figura 9) que se manifiestan por curvas de agregación aplanadas para colágena, trombina y ristocetina, y ausencia de las curvas de agregación secundaria con ADP y epinefrina.⁶¹

Si el paciente con enfermedad hepática ingiere alcohol con abuso, la función plaquetaria se afecta en mayor proporción. La ingestión de dosis altas de

Cuadro 2. Principales causas de disfunción plaquetaria adquirida

Medicamentos:
Aspirina y AINE's
Anticuerpos monoclonales (anti GP IIb/IIIa)
Alcohol
Uremia
Enfermedad hepática
Paraproteinemias:
Mieloma múltiple
Macroglobulinemia de Waldenström
Gamopatía monoclonal
Enfermedades autoinmunes:
Enfermedades de la colágena vascular
Anticuerpos anti-plaquetarios
Trombocitopenias autoinmunes.
Productos de degradación de la fibrina (y fibrinógeno):
Hepatopatía
Coagulación Intravascular diseminada
Fibrinolisis.
Síndromes mieloproliferativos
Síndromes mielodisplásicos
Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

AINE's: antiinflamatorios no esteroides

alcohol, aún sin enfermedad hepática, puede inducir un defecto tipo enfermedad de la poza de almacenamiento, con disminución de ATP y ADP por efecto directo del alcohol y de AMP por inhibición de la adenil ciclasa. También se altera la síntesis de prostaglandinas, TXA₂ y la disponibilidad del factor 3 plaquetario.⁶⁴

Disfunción plaquetaria en paraproteinemias: muchos pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o gamopatías monoclonales presentan de manera asociada un trastorno de la función plaquetaria. Esto se debe a que las paraproteínas envuelven o cubren a las plaquetas e impiden el contacto de los receptores de membrana con sus ligandos. Esta disfunción plaquetaria también puede suceder con hiperproteinemias de origen benigno.^{65,66} La mayoría de los pacientes con paraproteinemias malignas manifiestan disfunción plaquetaria significativa con sangrado y alteración difusa de la agregometría plaquetaria (Figura 11). Estas alteraciones son reversibles de manera parcial con plasmaféresis o posterior al control de la actividad de las células plasmáticas con tratamiento específico.^{67, 68}

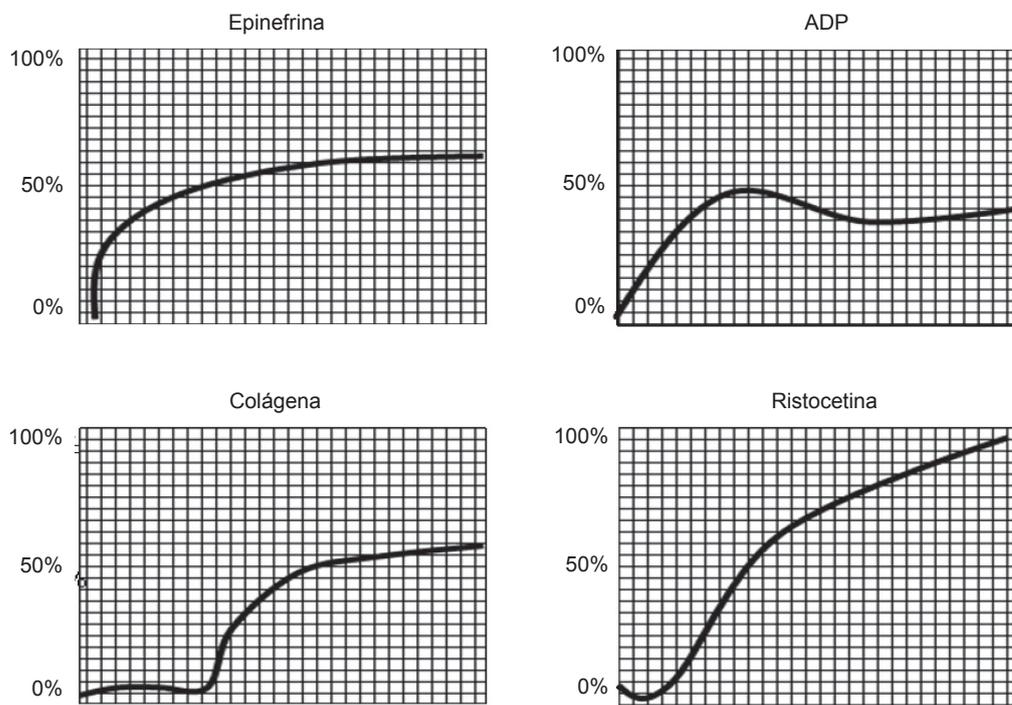


Figura 10. Agregometría plaquetaria de un paciente con uremia

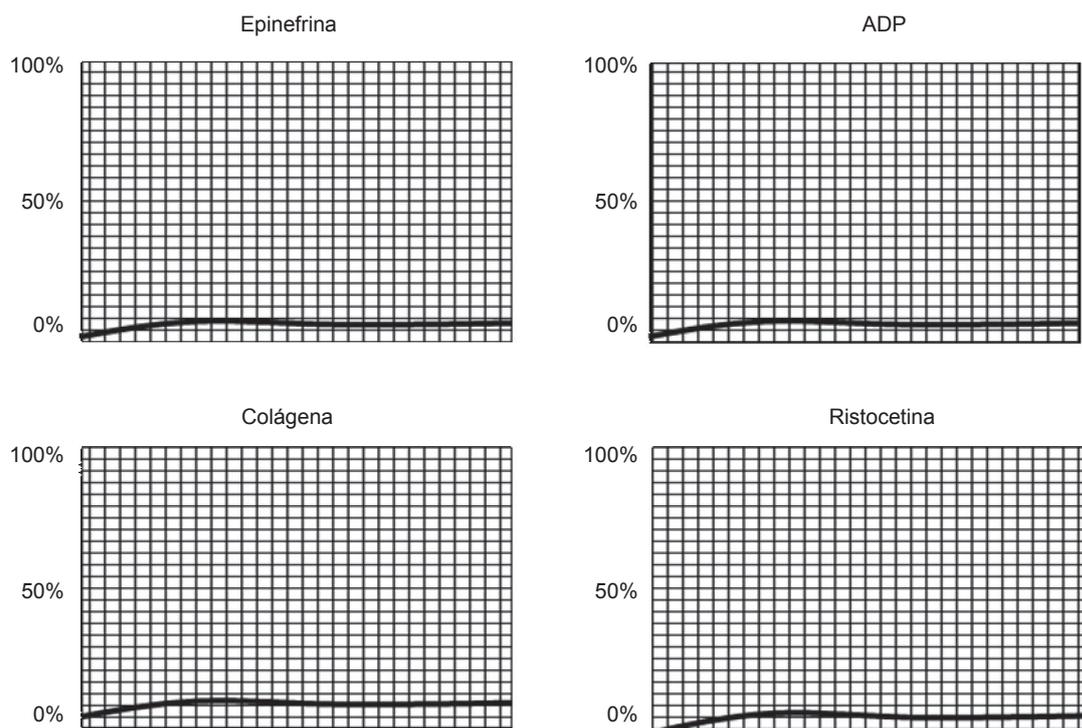


Figura 11. Agregometría plaquetaria de un paciente con mieloma múltiple.

Disfunción plaquetaria en mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos: la alteración de la función plaquetaria es frecuente en los síndromes mieloproliferativos: trombocitemia esencial, metaplasia mieloide agnógena, policitemia vera, leucemia mieloide crónica y en los mielodisplásicos: anemia resistente, anemia resistente con exceso de blastos y anemia sideroblástica.^{69, 70} Los patrones de agregación plaquetaria que se asocian con estos síndromes por lo general no son característicos y se puede presentar casi cualquier combinación de curvas en la agregometría plaquetaria. Los más frecuentes son los defectos de la agregación con epinefrina, seguida de la hipoagregabilidad para ADP.^{69, 70, 71}

Disfunción plaquetaria en cirugía cardíaca: los pacientes que se someten a circulación extracorpórea presentan la disfunción plaquetaria más severa de todos los trastornos adquiridos y es la principal causa de hemorragia trans y postoperatoria en cirugía cardíaca.^{72, 73} Son muchos los factores que se asocian con estas alteraciones plaquetarias: a) pH, b) cifra de plaquetas, c) hematócrito, d) fármacos, e) PDF's, f) manejo de la bomba de circulación extracorpórea (velocidad, tiempo, anticoagulación, calcio), g) oxigenación,

h) hipotermia.^{72,73,74} Se ha demostrado desgranulación selectiva de plaquetas en este tipo de cirugía; sin embargo, no se han establecido con precisión todos los mecanismos que pueden estar involucrados. Sea cual sea el o los mecanismos responsables, el grado de disfunción plaquetaria en circulación extracorpórea es severa y se presenta en todos los pacientes.^{74, 75} Además, con mucha frecuencia, los pacientes ingieren fármacos antiagregantes plaquetarios (por ejemplo: aspirina, clopidogrel, dipyridamol, AINES) que interfieren con la función plaquetaria y presentan mayor hemorragia trans y postoperatoria que los pacientes que no ingieren estos fármacos, por lo menos durante los 10 días previos a la intervención quirúrgica.

Disfunción plaquetaria inducida por fármacos: son numerosos los fármacos de uso común que causan disfunción plaquetaria significativa y hemorragia, pero es mucho mayor el número de medicamentos que interfieren con la función de las plaquetas y que se demuestra por estudio de la agregometría plaquetaria. Esta revisión se limita a los fármacos de uso más común en la práctica clínica y que se relacionan con aumento del riesgo de hemorragia anormal.

Los tres mecanismos más importantes por medio de los cuales los fármacos alteran el funcionamiento de las plaquetas, en orden de frecuencia son: a) interferencia del fármaco con la membrana o receptores de las plaquetas, b) inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, y c) interferencia con la actividad de la fosfodiesterasa.^{76,77}

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los fármacos con actividad antiplaquetaria de uso más frecuente, y entre ellos destacan por su mayor consumo: aspirina, ibuprofeno, indometacina, sulfipirazona, colchicina, dipirona y metamizol. Cualquier AINE puede inducir disfunción plaquetaria clínicamente importante, y todos actúan mediante la inhibición de las vías de la síntesis de prostaglandinas.⁷⁸ La aspirina se utiliza para la supresión farmacológica de la función plaquetaria mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, y como consecuencia se inhibe la síntesis de TXA₂. Este fármaco también inhibe la síntesis endotelial de prostaciclina; sin embargo, la selectividad inhibitoria es de aproximadamente 70% para la ciclooxigenasa de plaquetas y 30% para la ciclooxigenasa del endotelio, y así predomina el efecto antitrombótico sobre el efecto procoagulante.⁷⁹⁻⁸² También algunos fármacos que se utilizan en psiquiatría inducen disfunción plaquetaria como las fenotiazinas (clorpromazina, trifluoperazina, antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina).

Varios fármacos que se utilizan en la medicina cardiovascular interfieren con la función de las plaquetas y son causa muy frecuente de hemorragia anormal, entre las que se incluyen: clofibrato, dipiridamol, ácido nicotínico, papaverina, propranolol, antagonistas de los canales del calcio (nifedipina, verapamil, diltiazem, amlodipino), bloqueadores β-adrenérgicos, nitroprusiato de sodio y trimetorfan.⁸³⁻⁸⁵ Esta clase de fármacos es de suma importancia, ya que muchos de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca aumentan su riesgo de sangrado trans y postoperatorio por el consumo de alguno de estos fármacos, solos o en combinación, en la mayoría de los casos.⁸⁶⁻⁸⁸

Los antibióticos también inducen disfunción plaquetaria, y entre los que más destacan son las penicilinas, principalmente nafcina, ampicilina, carbenicilina (el más frecuente) y ticarcilina. La gentamicina y otros aminoglicósidos también son capaces de interferir con la función plaquetaria.³⁰

Entre otras drogas de uso frecuente que también representan riesgo de disfunción plaquetaria y hemorragia se encuentran los anestésicos locales (incluida la cocaína) y los gases anestésicos, antihistamínicos, dextranes, furosemida, guayacolato de glicerol (base para la mayoría de jarabes antitusivos), nitroprusiato, vincristina y vinblastina.³⁰

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos y en el manejo trans y postangioplastia coronaria merecen mención aparte por su mecanismo de acción, frecuencia de uso y riesgo de hemorragia severa.

Inhibidores del receptor GP IIb/IIIa: son tres los fármacos de esta categoría que están disponibles para aplicación intravenosa: abciximab, tirofiban y eptifibatide. Abciximab es un anticuerpo monoclonal anti receptor IIb/IIIa, tirofiban es un inhibidor no peptídico y eptifibatide es un heptapéptido cíclico no inmunogénico que se deriva de veneno de serpiente.⁸⁹⁻⁹² El riesgo de hemorragia es inherente al mecanismo de acción; sin embargo, este riesgo es mayor (2 a 3 veces) cuando se combinan con aspirina, clopidogrel, heparina y anticoagulantes orales (por lo general se combinan 2, 3 y hasta 4 de estos fármacos en un mismo paciente).⁹³⁻⁹⁵ La mayoría de los episodios de sangrado se presentan en las angioplastias coronarias en el sitio del acceso vascular, aunque son frecuentes las hemorragias de tubo digestivo y en el sistema nervioso central. El bloqueo del receptor IIb/IIIa induce un estado trombasténico con afección principalmente de la agregación plaquetaria mediada por fibrinógeno. También se presenta trombocitopenia, en ocasiones grave, con el uso de estos fármacos, lo que aumenta la morbilidad de manera significativa y el riesgo de hemorragias fatales.^{96,97}

Tienopiridinas: las tienopiridinas clopidogrel y ticlopidina son fármacos con amplia prescripción en enfermedad cardiovascular que antagonizan de manera selectiva, y diferente a la aspirina y AINES, el efecto de ADP. Ambos fármacos inhiben la agregación plaquetaria *ex vivo* y prolongan el tiempo de sangrado *in vivo*. El grado de prolongación del tiempo de sangrado es equivalente o mayor al que produce la aspirina y el efecto de la combinación de tienopiridina y aspirina es aditivo. Las curvas de agregometría muestran una clara inhibición para ADP y epinefrina, mientras que las respectivas para trombina y colágena son normales.^{98,99}

Hiperfunción plaquetaria: los estados de hiperactividad plaquetaria hereditarios o adquiridos son responsables de un número importante de eventos trombóticos arteriales y algunos venosos. Uno de estos estados es el defecto Wein-Penzing, una deficiencia en la vía de la lipoxigenasa con incremento compensador de los productos de la ciclooxigenasa (TX_{A_2} , PGE_2 y PGD_2) que se asocia con infartos de miocardio en gente joven, apenas descrito en 1991 y con solo algunos pocos reportes.¹⁰⁰

Otro defecto con hiperfunción plaquetaria, muy común y de fácil diagnóstico y tratamiento es el síndrome de la plaqueta pegajosa (SPP), responsable de gran número de episodios de trombosis arterial y venosa (hasta 14% de los casos de trombofilia primaria) con morbilidad y mortalidad significativas.^{101, 102} Se hereda con carácter autosómico dominante¹⁰³ y las principales manifestaciones clínicas son trombosis coronaria y vascular cerebral en personas jóvenes sin otros factores de riesgo cardiovascular, aunque puede haber episodios trombóticos arteriales y venosos en cualquier sitio.^{104, 105} Los criterios de diagnóstico descritos por Mammen¹⁰³ se señalan en el Cuadro 3. El método de estudio consiste en realizar agregometría plaquetaria en PRP con la adición de ADP y epinefrina a diferentes concentraciones (Cuadro 4). Se considera diagnóstico de hiperactividad plaquetaria y SPP con:

Cuadro 3. Síndrome de la plaqueta pegajosa: criterios de diagnóstico

Tipo I: Hiperagregabilidad a epinefrina y ADP.
Tipo II: Hiperagregabilidad a epinefrina únicamente.
Tipo III: Hiperagregabilidad a ADP únicamente.

Diagnóstico sospechoso:
Hiperagregabilidad a solo un agonista a una concentración e historia de trombosis.

Cuadro 4. Concentraciones de los agonistas y valores normales de la agregometría

Agonista	Variación normal (porcentaje de agregación)
EPI: 11×10^{-6} M	39 – 80%
EPI: 1.1×10^{-6} M	15 – 27%
EPI: 0.55×10^{-6} M	9 – 20%
ADP: 2.34×10^{-6} M	7.5 – 55%
ADP: 1.17×10^{-6} M	2 – 36%
ADP: 0.58×10^{-6} M	0 – 12%

EPI: epinefrina

1. Historia de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria a dos concentraciones de un agonista, o
2. Historia de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria a una concentración de dos agonistas, o
3. Historia de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria a una concentración de un agonista, y al repetir la prueba se obtienen los mismos resultados.

Su tratamiento consiste en la administración de antiagregantes plaquetarios, principalmente aspirina, y es de suma importancia verificar el efecto farmacológico (antiagregante) en la agregometría plaquetaria.

Otras pruebas de la función plaquetaria

Conteo de plaquetas: el primer examen que se debe realizar en un paciente en quien se sospecha algún trastorno plaquetario es la biometría hemática completa con conteo específico de plaquetas. La mayoría de los analizadores sanguíneos modernos realizan este conteo de manera muy precisa y rápida mediante impedancia eléctrica. Sin embargo, el patrón de referencia internacional continúa siendo el conteo manual con microscopía por contraste de fase, aunque este método es impreciso con coeficientes de variación de 15 a 25%.

Tiempo de sangrado: esta técnica que describió Duke¹⁰⁶ en 1912 y luego refinada por Ivy¹⁰⁷ fue el primer estudio *in vivo* de la función plaquetaria. Su principal ventaja es que estudia la hemostasia de manera natural y no requiere equipo especializado. Sin embargo, es poco reproducible, es invasivo, de baja sensibilidad y es impráctico para realizarlo durante un procedimiento quirúrgico, además que requiere personal técnico con experiencia. Es una buena primera opción como estudio de escrutinio para identificar pacientes con defectos plaquetarios severos.¹⁰⁸

Citometría de flujo: la citometría de flujo en sangre completa es una herramienta de laboratorio poderosa y relativamente nueva para valorar el número de plaquetas, la proporción de plaquetas activadas y en función, hipo o hiperreactividad plaquetaria, agregados de plaquetas-leucocitos, micropartículas plaquetarias y recambio plaquetario.¹⁰⁹ Hay ensayos de diseño específico para vigilar el tratamiento con antagonistas de GP IIb/IIIa, así como para el diagnóstico de deficiencias de glucoproteínas de la superficie de las plaquetas, enfermedad de la poza de almacenamiento y trombocitopenia inducida por heparina.¹¹⁰

Otros estudios: existen otros estudios y analizadores con indicaciones específicas (PFA-100) o que valoran la coagulación y la hemostasia en conjunto como el tromboelastógrafo, hemostatómetro y el TSA (Thrombotic Status Analyzer), pero cuya discusión va más allá del objetivo de este trabajo.

REFERENCIAS

- Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1882;90:261.
- Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine and its reversal. *Nature* 1962; 194:927.
- George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355: 1531-1539
- Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339: 746-754
- Weiss JG. Anatomy and structural organization of the platelet. En: Colman RW, Hirsh JU, Marder VJ, et al. Eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* 3th ed. Philadelphia: Lippincott, 1994;p:397-413.
- Ware JA, Collier BS. Platelet morphology, biochemistry and function. En: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, et al. eds. *Williams hematology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995;p: 1161-1201.
- Mills DC. ADP receptors on platelets. *Thromb Haemost* 1996;76:835-856.
- Glennon R, Dukat M. Novel serotonergic agents: 5-HT₂. *Serotonin ID Research Alert* 1997;2:107-113.
- Johnson GJ. Platelet thromboxane receptors: biology and function. En: Rao G, Ed. *Handbook of platelets physiology and pharmacology*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1999;p: 38-79.
- Shukla SD. Platelet activating factor and platelets. En: Rao G, Ed. *Handbook of platelets physiology and pharmacology*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1999;p:120-141.
- Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost* 2001;86:189-197.
- Bennet JSW. The molecular biology of platelets membrane proteins. *Semin Hematol* 1990; 27:186-204.
- Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995;268:233-239.
- Nierodzki ML, Klepfish A, Karpatkin S. Role of platelet integrin GPIIb-GPIIIa, fibronectina, von Willebrand factor and thrombin in platelet-tumor interaction in vitro and metastasis in vivo. *Semin Hematol* 1994;31:278-288.
- López JA. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:97-119.
- Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:381-392.
- Andrews RK, López JA, Berndt MC. Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:91-105.
- Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, et al. Platelets and Shear stress. *Blood* 1996;88:1525-1541.
- Gibbins JM. Platelet adhesion signaling and the regulation of thrombus formation. *J Cell Sci* 2004;117:3415-3425.
- Hartwig JH. The platelet: form and function. *Semin Hematol* 2006;42: s94-100.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001;86: 222-232.
- Savage B, Cattaneo M, Ruggeri ZM. Mechanisms of platelets aggregation. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 270-276.
- Jackson, SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood* 2007; 109:5087.
- Born GRV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194: 927-029.
- Adam Seegmiller, Ravindra Sarode. Laboratory Evaluation of platelet function. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 731-742.
- Rodgers G. Qualitative platelet disorders and von Willebrand disease. En: Kjeldsberg CR, Ed. *Practical diagnosis of hematologic disorders*. 4th edition. Chicago: ASCP Press; 2006. p. 327-344.
- Newhouse P, Clark C. The variability of platelet aggregation. En: Triplet DA Ed. *Platelet function: laboratory evaluation and clinical application*. Chicago: ASCP; 1978. p. 63-107.
- Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Scio* 2003; 28: 307-127.
- Lecchi A, Zighetti ML, Lussana F, et al. Platelet aggregation studies: autologous platelet-poor plasma inhibits platelet aggregation when added to platelet-rich plasma to normalize platelet count. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): p0965.
- Rodger L. Bick. Platelet Function Defects. En: Rodger L. Bick Ed: *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice*. Lippincott Williams & Wilkins. 2002 p. 59-90.
- Cardinal DC, Flower RJ. The electric aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 1980; 3: 135-158.
- Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. Platelet impedance aggregation in whole blood assay and its inhibition by antiplatelet drugs. *J Clin Pathol* 1984; 37: 874.
- Ingerman-Wojenski CM, Silver MJ. A quick method for screening platelet dysfunction using the whole blood lumi-aggregometer. *Thromb Haemost* 1984; 51: 154-156.
- Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135: S170.
- Mascelli MA, Worley S, Veriabo NJ, et al. Rapid assessment of platelet function with a modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-IIb/IIIa therapy. *Circulation* 1997; 96: 3860.
- Storey RF, May Ja, Wilcox RG, Heptinstall S. A whole blood assay of inhibition of platelet aggregation by glycoprotein IIb/IIIa antagonists: comparison with other aggregation methodologies. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1307.
- Dyszkiewicz-Korpanty AM, Frenkel EP, Sarode R. Approach to the assessment of platelet function: comparison between optical-based platelet-rich plasma and impedance-based whole blood platelet aggregation methods. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 25-35.
- Bick RL. Platelet function defects. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 167-185.
- Bernard J, Soulier JP. Sur une nouvelle variété dystrophique thrombocytaire hémorragique congénitale. *Semin Hopitaux Paris* 1948 ; 24 : 2317.
- White JG. Inherited abnormalities of platelet membrane and secretory granules. *Hum Pathol* 1987; 18: 123-132.

41. Bithel TC, Parokh SJ, Stronf RR. Platelet function in the Bernard-Soulier syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1972; 201: 145-154.
42. Howard MA, Hutton RA, Hardistry RM. Hereditary giant platelet syndrome: a new disorder of platelet function. *Br Med J* 1973; 2: 586-595.
43. Bick RL. Hereditary coagulation protein defects. En: *Disorders of thrombosis and Hemostasis*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002. p. 117-1388.
44. von Willebrand E. Hereditary pseudothrombophilia. *Fin Lakarsällsk Handl* 1926; 68: 87.
45. Rodeghiero F, Castman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454-460.
46. Werner E, Broxson E, Tucker E, et al. Prevalence of von Willebrand's disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123-132.
47. Battle J, Torea J, Rendal E, et al. The problem of diagnosing von Willebrand's disease. *J Intern Med* 1997; 242 (suppl 749): 121.
48. Koedam JA, Meijers JC, Sixma JJ, et al. Inactivation of human factor VIII by activated protein C: cofactor activity of protein S and protective of von Willebrand factor. *J Clin Invest* 1988; 82: 1236-1254.
49. Sadler J. A revised classification of von Willebrand disease: for the subcommittee on von Willebrand factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994; 71: 520-552.
50. Glanzmann E. Hereditäre hamorrhagische thrombastenic. *Beitr Pathol Blutplatt Jahrb Kinderheilkd* 1918; 88: 1-15.
51. Caen JP. Glanzmann thrombastenia. *Clin Haematol* 1972; 1: 383-390.
52. Bick R, Murano L. Physiology of Hemostasis. *Clin Lab Med* 1994; 14: 677-689.
53. Inceman S, Tangun V. Essential thrombocytopenia. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 33: 278-287.
54. Holmawn H, Weiss WH. Further evidence for a deficient storage pool of adenine nucleotides in platelets from some patients with thrombocytopenia: "storage pool disease". *Blood* 1972; 39: 197-207.
55. Pareti FI, Mannucci L, Capitanio L, et al. Heterogeneity of storage pool deficiency. *Thromb Haemost* 1977; 38: 3-15.
56. Schetz MRC. Coagulation disorders in acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53(suppl 66): 96.
57. Horowitz HI, Cohen DB, Martinez P, et al. Defective ADP-induced platelet factor 3 activation in uremia. *Blood* 1967; 30: 331-339.
58. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD, et al. Further studies on the platelet-inhibiting effect of guanidino-succinic acid and its role in uremic bleeding. *Am J Med* 1970; 49: 339-348.
59. Escolar G, Casa A, Bastidi E. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990; 76:1336.
60. Komarnicki M, Twardowski T. Platelet glycoprotein concentrations in patients with chronic uraemia. *Folia Haematol* 1987; 114:642.
61. Mammen EF. Coagulopathies of liver disease. *Clin Lab Med* 1994; 14: 669-786
62. Bick RL. The clinical significance of fibrinogen degradation products. *Semin Thromb Hemost* 1983; 8: 302-315.
63. Ashud MA. Platelet size and number in alcoholic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1972; 286: 355-360.
64. Cowan DH. Effect of alcoholism on Hemostasis. *Semin Hematol* 1980; 17: 137-149.
65. Bick RL. Clinical aspects of acquired circulating anticoagulants. En: *Bick RL, Bennett J, Brynes R, et al; Eds. Hematology: clinical and laboratory practice*. St. Louis: Mosby, 1993: 1533.
66. Bick RL, Strauss JF, Rutherford CJ, et al. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 875-890.
67. Frenkel UP, Bick RL. Issues of thrombosis and hemorrhagic events in patients with cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 1-4.
68. Lachner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 1973; 10: 125-141.
69. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64:1-14.
70. Raman BK, Van-Slyck EJ, Riddle J. Platelet function and structure in myeloproliferative disease, myelodysplastic syndrome and secondary thrombocytosis. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 647-659.
71. Pflieger G, Boda Z, Udvardy M. Platelet function studies in myeloproliferative disorders. *Folia Haematol* 1986; 113:655-670.
72. Bick RL. Thrombotic and hemorrhagic problems during cardiovascular bypass surgery and cardiovascular procedures. En: *Rodger L Bick. Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002. p. 177-212.
73. Bick RL. Hemostasis defects in cardiac surgery and use of cardiac devices. En: *Piffere R. Ed. Cardiac surgery: principles and practice*. Philadelphia: Belfus Press, 1999.
74. Harker LA, Malpass TW, Bronson NE. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-839.
75. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145-2160.
76. Weiss HJ. Antiplatelet drugs: pharmacological aspects. En: *Platelets: Pathophysiology and antiplatelet drug therapy*. New York: Alan R. Liss, 1982:45.
77. Triplett DA. Appendix C: Miscellaneous lists and forms. En: *Triplett DA, Ed. Platelet function evaluation: laboratory evaluation and clinical application*. Chicago: ASCP Press, 1978:291.
78. Rao AK, Walsh PN. Acquired qualitative platelet disorders. *Clin Haematol* 1983; 12: 201-222.
79. Amezcua JL, Parsons A, Moncada S. Unstable metabolites of arachidonic acid, aspirin and the formation of the hemostatic plug. *Thromb Res* 1978; 13: 477-480.
80. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 800-809.
81. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-1383.
82. Preston FE, Greaves M, Jackson CA. Cumulative inhibitory effect of daily 40 mg aspirin on prostacyclin synthesis. *Lancet* 1982; 1: 1211-1220.
83. Yamauchi K, Furui H, Taniguchi N. Effects of diltiazem hydrochloride on cardiovascular response, platelet aggregation and coagulation activity during exercise testing in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57: 609.

84. Hines R, Barash PG. Infusion of sodium nitroprusside induces platelet dysfunction in vitro. *Anesthesiology* 1989; 70: 611.
85. Hines R. Preservation of platelet function during trimethaphan infusion. *Anesthesiology* 1990; 72: 834.
86. Bick RL, Fekete LF. Cardiopulmonary bypass hemorrhage: aggravation by pre-op ingestion of antiplatelet agents. *Vasc Surg* 1979; 13: 227.
87. Leist ER, Banwell JG. Products containing aspirin. *N Engl J Med* 1974; 291: 710-722.
88. Selner JC. More aspirin-containing drugs. *N Engl J Med* 1975; 292: 372-378.
89. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330:956.
90. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336:1689.
91. Kereiakes, DJ, Kleiman, NS, Ambrose, J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:536.
92. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96:1445.
93. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:1498.
94. Sabatine, MS, Januzzi, JL, Snapinn, S, et al. A risk score system for predicting adverse outcomes and magnitude of benefit with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 88:488.
95. Cohen, M, Gensini, GF, Maritz, F, et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1348.
96. Dasgupta, H, Blankenship, JC, Wood, GC, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: A pooled analysis. *Am Heart J* 2000; 140:206.
97. Blankenship, JC, Tasissa, G, O'Shea, JC, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:653.
98. Hollopeter, G, Jantzen, HM, Vincent, D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by anti-thrombotic drugs. *Nature* 2001; 409:202.
99. Angiolillo, DJ, Capranzano, P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008; 156:S10.
100. Sinzinger H, Kaliman J, O'Grady J. Platelet lipooxygenase defect (Wein-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am J Hematol* 1991; 36: 202.
101. Holliday PL, Mammen E, Gilroy J. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. En: 9th International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Phoenix: 1983 (abst).
102. Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart MI, et al. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 657.
103. Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR, et al. « Sticky Platelet Syndrome »: A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis. *Folia Haematol* 1988; 115: 361.
104. Mammen EF. Ten year's experience with the "sticky platelet syndrome". *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1: 66.
105. Bick RL. Sticky platelet syndrome: a common cause of arterial and venous thrombosis. *J Clin Appl Thromb Hemost*; 1998: 477-81.
106. Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. *JAMA* 1910; 55: 1185.
107. Mielke CH, Kaneshiro MM, Maher IA, et al. The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 1969; 34:204.
108. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16:1.
109. Michelson AD. Flow cytometry: A clinical test of platelet function. *Blood* 1996; 87:4925-4934.
110. Michelson AD, Furman MI. Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 342-354.