



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 105 **Medicina, literatura y medicina narrativa**
Alberto Lifshitz

EDITORIAL

- 105 **Medicine, literature and narrative medicine**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 107 **Diálisis peritoneal y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica**
Julio García Rosado, Juan Agustín Parra Rojas, Miguel Márquez Saucedo, Georgina López Aguilar
- 113 **Calidad de vida en pacientes del Hospital Ángeles del Pedregal con trasplante hepático**
Ariana Canche Arenas, Miguel Galindo Campos, Héctor Diliz Pérez, Federico Rodríguez Weber
- 120 **Intervención coronaria percutánea vs revascularización miocárdica en enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda**
Carlos Gerardo Esquivel Molina, Rubén Valdez Díaz, Edgardo López Mata, Iván Lenin García Caballero, Erick Flores Ydraac, José Refugio Ramírez González, Lucio Chávez Landeros
- 127 **Leptina, factor de necrosis tumoral- α y resistencia a la insulina en insuficiencia cardiaca**
Esperanza Martínez-Abundis, Angélica María Kam-Ramos Manuel González-Ortiz, José Antonio Robles-Cervantes, Tomás Ontiveros-Godínez, Alejandro Olazábal-Esguerra, Eduardo Hernández-Salazar, Juan Francisco Llamas-Moreno
- 131 **Estrategia estatal de combate al dengue en Colima**
Mario Anguiano Moreno, Miguel Ángel Aguayo López, Carlos Humberto Álvarez Lucas, Pompilio Torres Ornelas, Agustín Lara Esqueda

ORIGINAL ARTICLES

- 107 **Peritoneal dialysis and cardiovascular risk in patients with chronic renal failure**
Julio García Rosado, Juan Agustín Parra Rojas, Miguel Márquez Saucedo, Georgina López Aguilar
- 113 **Quality of life in liver transplant patients of Hospital Angeles del Pedregal (Mexico)**
Ariana Canche Arenas, Miguel Galindo Campos, Héctor Diliz Pérez, Federico Rodríguez Weber
- 120 **Percutaneous coronary intervention vs cardiac revascularization in trivascular disease or left main coronary artery**
Carlos Gerardo Esquivel Molina, Rubén Valdez Díaz, Edgardo López Mata, Iván Lenin García Caballero, Erick Flores Ydraac, José Refugio Ramírez González, Lucio Chávez Landeros
- 127 **Leptin, tumor necrosis factor- α and insulin resistance in heart failure**
Esperanza Martínez-Abundis, Angélica María Kam-Ramos Manuel González-Ortiz, José Antonio Robles-Cervantes, Tomás Ontiveros-Godínez, Alejandro Olazábal-Esguerra, Eduardo Hernández-Salazar, Juan Francisco Llamas-Moreno
- 131 **State strategy to combat dengue in Colima (Mexico)**
Mario Anguiano Moreno, Miguel Ángel Aguayo López, Carlos Humberto Álvarez Lucas, Pompilio Torres Ornelas, Agustín Lara Esqueda

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 141 **Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2**
Sergio Zúñiga-Guajardo, Jorge Aldrete Velasco, Elvira Graciela Alexanderson Rosas, María del Rosario Arechavaleta Granell, Eduardo García García, Pedro Alberto García Hernández, Guillermo González Gálvez, Victoria Mendoza Zubieta, Rafael M. Violante Ortiz
- 160 **Neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos**
Víctor Huggo Córdova Pluma, Jorge Peña Santibañez, Medardo Quintero Beltran
- 168 **Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**
Silvia García, Berenice López, Erika Meza, Juan-Lucino Castillo, Asiscló de Jesús Villagómez, Ramón Coral Vázquez
- 179 **Cáncer por medicamentos: tres casos recientes**
Guillermo Murillo-Godínez

REVIEW ARTICLES

- 141 **Liraglutide in the current context of diabetes type 2 treatment**
Sergio Zúñiga-Guajardo, Jorge Aldrete Velasco, Elvira Graciela Alexanderson Rosas, María del Rosario Arechavaleta Granell, Eduardo García García, Pedro Alberto García Hernández, Guillermo González Gálvez, Victoria Mendoza Zubieta, Rafael M. Violante Ortiz
- 160 **Ventilator-associated pneumonia in patients in the Intensive Care Unit**
Víctor Huggo Córdova Pluma, Jorge Peña Santibañez, Medardo Quintero Beltran
- 168 **Rational perspective, and current, use of Monoamine Oxidase Inhibitors type B in treatment of Parkinson's disease**
Silvia García, Berenice López, Erika Meza, Juan-Lucino Castillo, Asiscló de Jesús Villagómez, Ramón Coral Vázquez
- 179 **Cancer by drugs: three recent cases**
Guillermo Murillo-Godínez

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 182 **Desafíos de la educación médica para el médico especialista de frente a la educación médica moderna**
Federico Rodríguez Weber, José Luis Ramírez Arias

CASOS CLÍNICOS

- 185 **Anemia hemolítica autoinmunitaria como manifestación inicial de artritis reumatoide. Reporte de un caso**
Edgar García Cruz, Jesús Guerrero González, Julio García Rosado, Adriana Mendoza Noguez A
- 190 **Polimiositis y serositis. Reporte de un caso**
Luis Ernesto Gómez García, Gerardo Pérez Bustamante, Fabián Tafoya Ramírez, Quetzalli Navarro-Hernández
- 193 **Hepatitis isquémica en una paciente con enfermedad hepática poliquística**
Raúl Carrillo Esper, Yaret Sofía Ornelas Arroyo, Salomón Aguilar Medina
- 198 **Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Iván Martínez Álvarez, Alicia Rivera Trujillo, Sonia Hernández Rodríguez, Jaime Carranza Madrigal

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 209 **Oliver Sacks. Un antropólogo en Marte. Siete relatos paradójicos. Barcelona. Anagrama. 6ª edición. 2009**
Manuel Ramiro H.

210 CARTAS AL EDITOR

OPINION ARTICLE

- 182 **Challenges of medical education for specialist doctor facing modern medical education**
Federico Rodríguez Weber, José Luis Ramírez Arias

CLINICAL CASES

- 185 **Autoimmune hemolytic anemia as initial manifestation of rheumatoid arthritis. A case report**
Edgar García Cruz, Jesús Guerrero González, Julio García Rosado, Adriana Mendoza Noguez A
- 190 **Polymyositis and serositis. A case report**
Luis Ernesto Gómez García, Gerardo Pérez Bustamante, Fabián Tafoya Ramírez, Quetzalli Navarro-Hernández
- 193 **Ischemic hepatitis in a patient with polycystic hepatic illness**
Raúl Carrillo Esper, Yaret Sofía Ornelas Arroyo, Salomón Aguilar Medina
- 198 **Gaucher disease. A case report and review of literature**
Iván Martínez Álvarez, Alicia Rivera Trujillo, Sonia Hernández Rodríguez, Jaime Carranza Madrigal

THE INTERNIST'S CORNER

- 209 **Oliver Sacks. Un antropólogo en Marte. Siete relatos paradójicos. Barcelona. Anagrama. 6ª ed. 2009**
Manuel Ramiro H.

210 LETTER TO THE EDITOR

Medicina, literatura y medicina narrativa

Alberto Lifshitz

Con la denominación de “Medicina narrativa” y con la de “Medicina Basada en Narraciones” se identifica un movimiento que tiene ya más de 10 años y que aspira a recuperar algunas de las cualidades esenciales de los médicos, quienes nos hemos visto arrastrados por la vorágine de la ciencia biomédica, la tecnología, la eficacia, la productividad y hemos dejado un poco de lado al paciente mismo, razón de ser de la profesión. Bajo esta perspectiva adquieren valor tanto lo subjetivo como las biografías, de tal modo que ya no se trata de registrar una historia clínica sino una historia de vida, ya no solo ponderar el padecimiento actual sino todas las percepciones que suscita, ya no seguir el cartabón rígido sino extenderse a la amplitud que exige la necesidad de expresarse.

La tecnificación de la medicina ha subestimado la importancia de conocer a los pacientes en el contexto de sus vidas y de ser testigos de sus alegrías y sufrimientos. La vieja recomendación de evitar involucrarse afectivamente con los enfermos propició que los viéramos como material de trabajo en que lo importante es la enfermedad y, acaso, cómo contrarrestarla físicamente. Este movimiento de la medicina narrativa intenta contribuir a la enseñanza de la práctica de la comunicación y de la capacidad de escuchar e interpretar las historias (no solo clínicas) de los pacientes. Se trata de reivindicar las cualidades, adicionales a la competencia científica, de saber escuchar a los pacientes, comprender lo mejor posible sus padecimientos (no solo sus enfermedades), honrar los significados de las historias que cuentan y conmovirse con lo que ven para poder actuar en beneficio de ellos.

La habilidad narrativa ha sido confinada por los esquemas rígidos que se han impuesto tanto en la enseñanza de la medicina como en los registros hospitalarios. La conducción del llamado interrogatorio por parte de los médicos intenta evitar que el paciente se desvíe del objetivo de la atención y se menosprecia lo que no parece pertinente. Se suele dar poco valor a las percepciones del paciente en torno a su enfermedad, cómo la ha vivido, cómo la siente y cómo la interpreta. Los médicos contemporáneos han mostrado limitaciones para la comunicación tanto con el paciente como con otros colegas y con el público; basta observar el lenguaje que utilizan cuando son sometidos a una entrevista en los medios de comunicación y se refugian en el lenguaje técnico incomprensible para mantener el estatus y para ocultar sus limitaciones.

La experiencia de la enfermedad es de un muy alto impacto en la vida de los enfermos.¹ No solo el sufrimiento físico y la incertidumbre del pronóstico, sino aspectos tan elementales como la hora de la cita, la espera en la antesala, los contactos con la recepción, los ayunos necesarios, las limitaciones para poder mantener una rutina cotidiana adquieren significados vivenciales. Laín Entralgo describe lo que él llama “las vivencias elementales de la enfermedad” que no dependen del diagnóstico o de la gravedad del caso, aunque se expresen en mayor o menor medida según éstos y la personalidad del enfermo. Todos los pacientes experimentan estas vivencias en mayor o menor grado y tienen impactos mayores o menores en ellos. Estas vivencias son la de *invalidéz*, en tanto que todo enfermo es un inválido, temporal o permanente, incapaz de desarrollar las actividades acostumbradas; *molestia* que puede ser de diversa naturaleza (dolor, disnea, náusea, vértigo, debilidad); *amenaza* pues en cualquier caso existe el riesgo de complicaciones y sus consecuencias; *soledad*

pues todo enfermo la experimenta aún cuando esté rodeado de familiares y amigos, pues no percibe que nadie esté verdaderamente en el lugar de él; *anomalía*, lo que significa que todo enfermo es un “anormal” en el sentido estadístico del término, pues se desvía de la norma; *recurso* que significa que los enfermos suelen utilizar su enfermedad para obtener ciertas ganancias, como que se les exima de sus obligaciones cotidianas o se les consientan sus caprichos o sus preferencias; lo que Laín llama “*succión por el cuerpo*” en que la atención se centra en el propio cuerpo (si no es que en el órgano enfermo) haciendo abstracción de todo lo que le rodea; y aunque Laín no la menciona, hay que agregar la *culpa*, pues todos los pacientes al menos se cuestionan si pudieron ellos ser la causa de lo que les ocurre, si hicieron algo indebido o equivocado o si con la enfermedad están recibiendo un castigo o una expiación.

Un ejemplo conmovedor de la aportación de la medicina narrativa puede leerse a propósito de un caso de esclerosis lateral amiotrófica descrito por Ladislao Olivares.² Incluye no solo las vivencias del enfermo sino las del propio médico, sus dudas, razonamientos, justificaciones, incertidumbres; las acciones que realizó no solo en términos estrictamente terapéuticos sino para profundizar su relación con el enfermo, para reconocer sus necesidades y para ayudarlo auténticamente, a pesar de que sufría de una enfermedad incurable y progresiva. Es reivindicar lo subjetivo pero también dar valor a la anécdota.

El impacto de estos relatos se ilustra en el texto *Medicina basada en cuentos*³ en el que los médicos escribieron narraciones y anécdotas, muchas de ellas a partir de sus propias vivencias relativas a la enfermedad de sus pacientes y que ilustran muy bien lo que es el arte de la medicina.

El asunto tiene que ver, por supuesto, con las habilidades literarias que no tendrían que ser ajenas a los médicos. La literatura y la medicina tienen muchos nexos; los médicos tenemos que registrar por escrito nuestras observaciones y comentarios sobre los casos que atendemos y hasta expresar nuestro razonamiento diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Ciertamente, hemos desperdiciado esta oportunidad al llenar los expedientes de abreviaturas, acrónimos, símbolos, ambigüedades, eufemismos, rutinas, referidos predominantemente a los componentes biológicos de la enfermedad, y lamentablemente con defectos muy evidentes de caligrafía y redacción. La famosa “letra de doctor” tiende a superarse con los expedientes electrónicos, pero aún muchas prescripciones son manuscritas cuando los errores de lectura pueden tener graves desenlaces. Tampoco hemos sabido honrar la espléndida oportunidad de tener acceso a las intimidades de la vida humana, de conocer los entornos de la enfermedad, de vivir las alegrías y las tristezas de los enfermos, de penetrar en las almas e identificar los implícitos. No es casual que muchos escritores hayan sido médicos y que los textos literarios hayan servido para la educación médica.

REFERENCIAS

1. Sanders L. Every patient tells a story. Medical mysteries and the art of diagnosis. New York: Broadway Books, 2009.
2. Olivares-Larraguibel L. Esclerosis lateral amiotrófica y Medicina Narrativa. Rev Mex Neurociencia 2009;10:255-258
3. Dabah-Mustri H. Medicina basada en cuentos. México: Palabras y Plumas, 2010.

Diálisis peritoneal y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica

Julio García Rosado,* Juan Agustín Parra Rojas,** Miguel Márquez Saucedo,*** Georgina López Aguilar ****

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con enfermedad renal crónica tienen riesgo cardiovascular elevado. Los factores de riesgo son algunas condiciones relacionadas con las comorbilidades, el daño renal o el tratamiento dialítico. La mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes nefrópatas sometidos a diálisis peritoneal, sugiere la participación de esta modalidad terapéutica como factor de riesgo, sobre todo cuando se asocia con hipertrofia ventricular izquierda no adaptativa.

Objetivo: conocer el riesgo cardiovascular durante un programa de diálisis peritoneal en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Material y método: estudio transversal analítico, comparativo, que incluyó pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal intermitente que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Balbuena (SSDF). El riesgo cardiovascular se estimó mediante evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda e hipercolesterolemia a través de análisis de laboratorio.

Resultados: se estudiaron 42 pacientes con media de edad de 52.5 ± 11 años. El único factor de riesgo cardiovascular significativo fue el tiempo en tratamiento dialítico ≥ 6 meses (razón de momios =20.1, IC95% 2.29-176; $p=0.02$ para HVI, y de 2.8, IC95% 0.78-9.9; $p=0.13$, para hipercolesterolemia); mientras que el tratamiento dialítico ininterrumpido no se asoció con mayor riesgo cardiovascular (RM = 0.61, IC95% 0.15-2.47; $p=0.73$ para HVI, y RM=1.43 IC95% 0.4-5.0; $p=0.8$ para hipercolesterolemia).

Conclusiones: la diálisis peritoneal intermitente regular, por sí misma, no se asocia claramente con mayor riesgo cardiovascular; mientras que el tiempo de tratamiento dialítico irregular o la infección peritoneal asociada parecen ser factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: diálisis peritoneal, riesgo cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica.

ABSTRACT

Background: Patients with chronic kidney disease are at high cardiovascular risk, with some risk factors related conditions co-morbidities, renal damage or dialysis. Particularly cardiovascular mortality in nephropathy patients undergoing peritoneal dialysis, suggesting the involvement of this therapy as a risk factor, especially when associated with left ventricular hypertrophy is not adaptive.

Methods: For cardiovascular risk during a peritoneal dialysis program in patients with chronic renal failure we designed a cross sectional study, comparative study that included patients managed replacement of renal function by intermittent peritoneal dialysis was admitted to internal medicine Balbuena. Cardiovascular risk was estimated by electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy, hypercholesterolemia and presence through laboratory analysis.

Results: We studied 42 patients with mean age 52.5 ± 11 years. The only significant cardiovascular risk factor was the time management dialysis ≥ 6 months (odds ratio (OR) = 20.1, 95% CI 2.29-176, $p = 0.02$ for LVH, and 2.8, 95% CI 0.78-9.9, $p = 0.13$ for hypercholesterolemia), while managing continuous dialysis was not associated with increased cardiovascular risk (OR = 0.61, 95% CI 0.15-2.47, $p = 0.73$ for LVH, and OR = 1.43 95% CI 0.4-5.0, $p = 0.8$ for hypercholesterolemia).

Conclusions: Regular intermittent peritoneal dialysis in itself is not clearly associated with increased cardiovascular risk, whereas the irregular handling time dialysis and / or the presence of peritoneal infection appear to be associated with cardiovascular risk factors.

Key words: peritoneal dialysis, cardiovascular risk, left ventricular hypertrophy (LVH), hypercholesterolemia, chronic renal failure.

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

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

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

**** Residente de primer año, Anestesiología. Hospital Regional 1° de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México, DF.

Correspondencia: Dr. Julio García Rosado. Tercera cerrada de Valentín Canalizo, número 21, colonia Martín Carrera, México 07070, DF. Recibido: 4 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Rosado J, Parra-Rojas JA, Márquez-Saucedo M, López-Aguilar G. Diálisis peritoneal y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Med Int Mex 2011;27(2):107-112.

www.nietoeditores.com.mx

La enfermedad renal crónica es un proceso fisiopatológico con múltiples causas, cuya consecuencia es la pérdida inexorable del número y el funcionamiento de nefronas, que a menudo desemboca en la insuficiencia renal terminal.¹

Para determinar la causa son importantes los antecedentes de hipertensión, diabetes, enfermedades infecciosas, inflamatorias o metabólicas generales; exposición a fármacos, drogas y toxinas; y los antecedentes familiares de enfermedad renal o urológica.¹⁻³

Los factores de riesgo cardiovascular son útiles predictores de la morbilidad y mortalidad y, principalmente, guías de intervención médica. Un factor de riesgo es un atributo que se asocia con un incremento en la probabilidad de presentar alguna condición clínica. Su importancia no sólo es predictiva sino que, mediante la prevención y diversas intervenciones, puede modificarse y con ello el curso de la enfermedad, aportación que ofrecen múltiples estudios en materia cardiovascular como el Framingham Heart Study.^{3,5}

Factores de riesgo cardiovascular

Clásicos	Nuevos
Hipertensión	Lipoproteína (a)
Tabaquismo	Homocisteína
Hipercolesterolemia	<i>Chlamidia pneumoniae</i>
Diabetes mellitus	Fibrinógeno plasmático
Obesidad	Proteína C reactiva
	tPA
	Dímero D

Adaptado de la referencia 5.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen mayor número de factores de riesgo cardiovascular comparados con la población general. Datos del estudio sobre modificación de la dieta en la enfermedad renal muestran que, en los pacientes con insuficiencia renal crónica, la disminución de la tasa de filtración glomerular se asocia con aumento en la presión arterial sistólica, hipertrigliceridemia e hipolipoproteinemia HDL. En general, la mortalidad anual por enfermedad cardiovascular en enfermos dializados es sustancialmente más elevada que en la población general. La supervivencia a los cinco años de hombres mayores de 64 años de edad que inician diálisis es peor que la de quienes padecen cáncer de colon o de próstata; y en mujeres del mismo grupo de edad, el

pronóstico es peor que el de quienes padecen cáncer de mama o de colon. Aproximadamente la mitad de las muertes en pacientes dializados se atribuye a las enfermedades cardiovasculares. A pesar de la enorme morbilidad y mortalidad a consecuencia de enfermedad cardiovascular en enfermos con insuficiencia renal crónica, no fue sino hasta el año de 1997 cuando se inició un estudio sistemático de epidemiología clínica en estos pacientes.⁷

La prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en algunos subgrupos de pacientes con insuficiencia renal crónica es mayor que en la población general.

Grupo	Enfermedad coronaria	HVI	insuficiencia cardiaca
Población general	5-12%	20%	5%
IRC	ND	25-50%	ND
Diálisis	40%	75%	40%

HVI = hipertrofia ventricular izquierda. IRC = Insuficiencia renal crónica. ND = No existen datos.

La mortalidad por enfermedad cardiovascular es también superior en sujetos en tratamiento con diálisis:

Mortalidad general por enfermedades cardiovasculares

Población general	0.28
Hemodiálisis**	9.12
Diálisis peritoneal	9.24
Transplante renal	0.54

* Adaptado de la referencia 8. Mortalidad por enfermedad cardiovascular debida a arritmias, cardiomiopatía, infarto del miocardio, enfermedad coronaria o edema pulmonar.

** USRDS 1994-1996.

Si se toma en cuenta que la insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y viceversa, parece razonable pensar que las enfermedades cardiovasculares varían inversamente con el nivel de función renal del paciente y, por esta razón, los enfermos con insuficiencia renal crónica podrían estar en uno de los grupos de más alto riesgo cardiovascular.

Se ha encontrado que la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es de 26% en pacientes con depuración de creatinina > 50 mL/minuto, 30% en aquéllos con depuraciones entre los 25 y 49 mL/minuto y de 45% en quienes tienen depuraciones <25 mL/minuto. Se ha

demostrado que 25% de las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia renal crónica se deben a enfermedad cardiovascular. El riesgo de presentar eventos cardiovasculares es tres veces mayor que en la población general.⁸

La hipertrofia ventricular izquierda representa un importante factor de riesgo de mortalidad en la población general. Es un mecanismo que aparece como consecuencia de los procesos de remodelación ventricular para normalizar el estrés sistólico en las sobrecargas de presión, como en la hipertensión arterial y estenosis aórtica; y el estrés diastólico en las sobrecargas de volumen, como es el caso de la insuficiencia aórtica.

En pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, la hipertrofia ventricular izquierda es extremadamente común. La importancia clínica de la hipertrofia ventricular izquierda estriba en que es un predictor de muerte cardíaca en pacientes dializados, independientemente de la presión arterial.¹⁰

La hipertrofia ventricular izquierda está ya incrementada al inicio de la insuficiencia renal y progresa con la disminución de la función renal. Al iniciar la diálisis peritoneal, 75% de los adultos tienen hipertrofia ventricular, que es concéntrica en 42% y en 44% excéntrica, incluidos quienes tienen dilatación ventricular y disfunción sistólica.¹⁰

El incremento en la masa ventricular izquierda en pacientes en etapa terminal de la insuficiencia renal se asocia con aumento en las concentraciones de ciertos factores humorales, como el péptido natriurético auricular, tropoina, homocisteína, endotelina, etc; lo que significa que pueden utilizarse como marcadores de proceso hipertrófico ventricular. La hipertrofia ventricular izquierda es un factor independiente asociado con una pobre supervivencia en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.¹⁰

Planteamiento del problema

Los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal cada día van en aumento en nuestro medio hospitalario. El conocimiento de los factores de riesgo y las principales causas de muerte en ellos es fundamental para su buena atención.

La diálisis peritoneal regular supone el movimiento de una carga hidroelectrolítica adicional al trabajo cardíaco, que produce una respuesta adaptativa con complicaciones posteriores, como aumento de la masa ventricular, fibrosis y disminución de la distensibilidad miocárdica; esto constituye un factor determinante en la aparición de

la hipotensión intradiálisis y se relaciona con la génesis de arritmias cardíacas en pacientes urémicos, consecuentemente puede conducir a la muerte súbita.

El riesgo cardiovascular elevado, determinado por medio de marcadores como la hipertrofia ventricular izquierda y la dislipidemia, es una complicación muy frecuente en esta población, de ahí que el conocimiento de su prevalencia sea fundamental en el tratamiento del paciente. Este estudio pretende establecer la asociación que guardan el tiempo y la regularidad de la diálisis peritoneal con el riesgo cardiovascular elevado, en pacientes con insuficiencia renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico y comparativo. La muestra se seleccionó de manera aleatoria entre la población de enfermos renales terminales del Hospital General Balbuena, que cumplieron con los criterios de selección.

Se incluyó a pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal intermitente (DPI), que fueron hospitalizados consecutivamente en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Balbuena, Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF).

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con edad entre 18 y 70 años.
- Diagnóstico de insuficiencia renal crónica establecido de acuerdo con los criterios diagnósticos sugeridos por las guías KDOQI.
- En tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal intermitente.

Criterios de no inclusión

- Tiempo de inicio de la diálisis peritoneal superior a un año.
- Diagnóstico de cardiopatía hipertrófica previo a su ingreso al estudio.
- Tratamiento con IECAS al ingreso al estudio.

Criterios de interrupción

- Disfunción del catéter de diálisis.
- Decisión del paciente de salir del protocolo de estudio.

Criterios de exclusión o eliminación

- Datos insuficientes para el análisis adecuado del estudio.

El tamaño de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

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

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

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

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

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

Con la corrección para población finita, la muestra para nuestro estudio fue de 42 pacientes.

Después de firmar el consentimiento informado se les aplicó un cuestionario, recolectaron datos y se completaron algunas variables de laboratorio clínico (BH, QS y perfil de lípidos). Posteriormente se tomó un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones y se calculó el índice de Cornell a cada paciente en un electrocardiograma de 12 derivaciones de acuerdo con la siguiente fórmula onda R de la derivación aVL + onda S de la derivación V3.

Pregunta de investigación

Dados los cambios cardiovasculares relacionados con la modalidad de diálisis peritoneal, ¿cuál es la asociación con el riesgo cardiovascular elevado de los pacientes con insuficiencia renal crónica en programas de diálisis peritoneal?

Se trabajó con la hipótesis: la diálisis peritoneal regular se asocia con riesgo cardiovascular, determinado a través de la hipertrofia ventricular izquierda, en pacientes con insuficiencia renal crónica.

El objetivo general de la investigación fue determinar la asociación de riesgo entre las características de la diálisis peritoneal y el riesgo cardiovascular elevado en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Los objetivos específicos:

a) Determinar las características de la diálisis peritoneal (tiempo y regularidad)

b) Estimar el riesgo cardiovascular elevado, a través de las variables: hipertrofia ventricular izquierda e hipercolesterolemia.

c) Determinar la asociación entre la diálisis peritoneal y el riesgo cardiovascular elevado en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Plan de análisis estadístico

Para la descripción estadística de los resultados se utilizará media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizará prueba de la T de Student, U-Mann-Whitney o ji al cuadrado, de acuerdo con la naturaleza y distribución de cada variable. La asociación de riesgo se calculó mediante razón de momios. Se considerará una significancia estadística cuando la $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes que se dividieron en dos grupos. Un grupo control de pacientes con eventos dialíticos irregulares, debido principalmente a infecciones peritoneales frecuentes, y otro grupo de estudio, con tratamiento dialítico regular. Las características de ambos grupos se muestran en el Cuadro 1.

La razón de momios del tiempo en tratamiento dialítico (≥ 6 meses) como factor asociado con un riesgo

Cuadro 1. Análisis poblacional

Variable ^{&}	Grupo control (DPI irregular) (n=27)	Grupo de estudio (DPI regular) (n=15)	p
Género (masc/fem)	18 / 9	6 / 9	0.17
Edad (años)	54.4 ± 12.3	49.1 ± 7.2	0.13
Tabaquismo (si / no)	14 / 13	1 / 14	0.01
Peritonitis	27	15	-
Hb (g/dL)*	9.5 ± 1.0	10.2 ± 1.2	0.03
Glucemia (mg/dL)	168.6 ± 39.5	187.8 ± 48.4	0.17
TAS (mmHg)*	147.4 ± 15.1	147.3 ± 13.3	0.90
TAD (mmHg)*	89.4 ± 5.9	90.3 ± 8.7	0.97
Colesterol >200 (si/no)	12 / 15	8 / 7	0.82
Índice Cornell** (si/no)	10 / 17	4 / 11	0.73
Tiempo en DPI (meses)	7.5 ± 2.6	6.0 ± 2.3	0.07

Resultados expresados como media ± desviación estándar. Las variables cuantitativas se analizaron con t Student. * U-Mann-Whitney. ** Se refiere al índice de Cornell sugerente de hipertrofia ventricular izquierda. Hombres >28 y mujeres >20.

cardiovascular elevado fue de 20.1 (IC95% 2.29-176; $p=0.02$) para hipertrofia ventricular izquierda y de 2.8 (IC95% 0.78-9.9; $p=0.13$) para hipercolesterolemia. Al realizar un subanálisis del tiempo de tratamiento dialítico, se observó que el valor de la razón de momios se debía particularmente a la contribución del grupo de diálisis irregular por infección peritoneal $RM=11$ (IC95% 1.16-108; $p<0.05$), mientras que la contribución del grupo de diálisis regular era menor ($RM=8$, IC95% 0.58-110; $p<0.2$).

Respecto a la regularidad de diálisis peritoneal, el tratamiento con diálisis sin interrupción no se asoció con riesgo cardiovascular elevado, de acuerdo con la razón de momios de HVI ($RM=0.61$ IC95% 0.15-2.47; $p=0.73$), y de hipercolesterolemia ($RM=1.43$ IC95% 0.4-5.0; $p=0.8$) Figura 1.

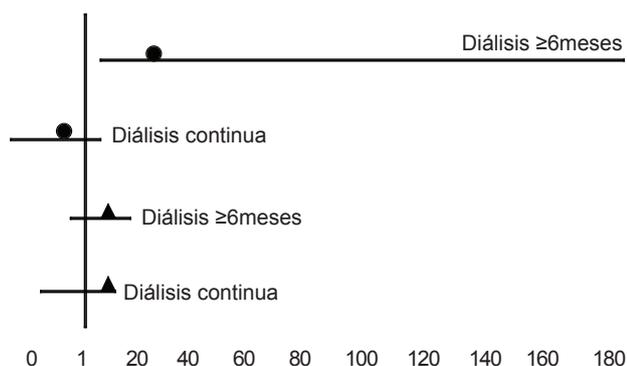


Figura 1. Representación esquemática de la razón de momios e IC95% estimada para cada factor asociado con el riesgo cardiovascular, determinado como HVI (●) o como hipercolesterolemia (▲).

DISCUSIÓN

De acuerdo con el análisis poblacional, los grupos no fueron homogéneos, ya que el grupo de estudio, es decir con más sesiones dialíticas, tuvo menos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (tabaquismo y anemia) con una diferencia estadísticamente significativa.

De las variables propuestas como factores asociados al riesgo cardiovascular elevado, solamente el tiempo en diálisis peritoneal mayor a seis meses se comportó como un factor de riesgo estadísticamente significativo para HVI. Esta diferencia solamente se conservó en el grupo con infección peritoneal, y no así en los pacientes con diálisis continua ni para la hipercolesterolemia. Este

hecho tiene dos implicaciones: 1) sugiere la nulidad de nuestra hipótesis en donde la diálisis continua se asocia con mayor riesgo cardiovascular, y 2) la participación del proceso infeccioso como factor de riesgo cardiovascular elevado no se puede excluir.

La disfunción miocárdica se asocia, con frecuencia, con infecciones graves, sepsis grave y choque séptico. La disfunción cardíaca se manifiesta como dilatación biventricular y reducción en la fracción de expulsión que se presenta en la mayoría de los enfermos. La disfunción cardíaca no parece deberse a hipoperfusión sino a factores depresores circulantes, entre los que se incluye al factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1 β .¹³⁻¹⁵ En nuestro estudio, el proceso infeccioso solamente se asoció con riesgo cardiovascular determinado como hipertrofia ventricular izquierda y no con hipercolesterolemia. Esto puede deberse al cambio en la adaptación hemodinámica o cortocircuitos relacionados con los procesos sépticos.

La disfunción miocárdica en infecciones graves, sepsis y choque séptico, es frecuente. La fisiopatología es compleja y secundaria a la interacción de mecanismos inflamatorios, metabólicos, de señalización intracelular relacionados con el movimiento del calcio, del receptor de rianodina y a un desequilibrio en la producción de óxido nítrico y otros mediadores moleculares.¹⁶⁻²⁰

CONCLUSIONES

A diferencia de nuestra hipótesis inicial, la diálisis continua no se asocia con mayor riesgo cardiovascular; mientras que el tiempo de tratamiento dialítico irregular o el proceso infeccioso asociado parece ser un factor de riesgo cardiovascular elevado, determinado mediante la hipertrofia ventricular izquierda, en pacientes con insuficiencia renal crónica.

RECOMENDACIONES

Este estudio sugiere que los pacientes con procesos sépticos asociados con la diálisis peritoneal tienen mayor frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda, peor pronóstico y mayor mortalidad potencial, por lo que se favorecerían con una evaluación cardiovascular más detallada y, de ser posible, estudios de extensión para estimar el riesgo cardiovascular de manera más precisa.

REFERENCIAS

1. Gérard M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *The Clinical Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Chronic Kidney Disease. Seminars in Dialysis* 2003;16(2):85-94.
2. Bruce F, Hemmelgarn C and B R. Is chronic kidney disease a cardiovascular disease risk factor? *The Clinical Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Chronic Kidney Disease. Seminars in Dialysis* 2003;16(2):95-100.
3. Guadalajara-Boo JF. Entendiendo la hipertrofia ventricular izquierda. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:175-180.
4. Kerstin A, et al. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney International* 1998;54(Suppl 68):S-78-S-85.
5. Adeera L. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney International* 2002;61(Suppl 80):S35-S38.
6. Tucker B, et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:724-728.
7. Chan ChT, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney International* 2002;61:2235-2239.
8. London GM, et al. Alterations of Left Ventricular Hypertrophy in and Survival of Patients Receiving Hemodialysis: Follow-up of an Interventional Study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2759-2767.
9. Goldstein S, et al. Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 1978;57:1140-1144.
10. Dangri P, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients of chronic renal failure. *Indian J Nephrol* 2003;13:92-97.

Calidad de vida en pacientes del Hospital Ángeles del Pedregal con trasplante hepático

Ariana Canche Arenas,* Miguel Galindo Campos,* Héctor Diliz Pérez,** Federico Rodríguez Weber***

RESUMEN

Antecedentes: el trasplante hepático debe observarse más allá de una perspectiva médica, para incluirse en un marco multidisciplinario desde un punto de vista biopsicosocial, que asume el concepto de calidad de vida relacionado con la calidad de vida física, mental y social, no sólo con la enfermedad

Objetivo: evaluar la calidad de vida de los pacientes atendidos en el Hospital Ángeles del Pedregal por trasplante hepático en los últimos 20 años.

Material y método: estudio descriptivo-correlacional efectuado para evaluar el grado, la magnitud y la dirección de la relación entre una o más variables y especificar las propiedades de los 25 pacientes que respondieron un cuestionario y las preguntas formuladas en una entrevista estructurada, previamente evaluada, que incluyó ítems en formato escala. La información se analizó con base en categorías definidas a partir de la fundamentación teórica y aplicación de pruebas estadísticas y de clasificación clínica.

Resultados: se demostró que el trasplante hepático mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes en la etapa final de la enfermedad hepática, hecho que se correlaciona de forma importante con la independencia e incremento de la habilidad para el trabajo y, por consiguiente, con la integración del paciente a su núcleo familiar, laboral y social.

Conclusiones: los pacientes y sus familias consideran que el trasplante, al cambiar su estado de salud, constituyó una posibilidad de mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: trasplante hepático, calidad de vida, Hospital Ángeles del Pedregal

ABSTRACT

Background: the liver transplantation should be observed beyond a medical perspective, to be included in a multi-disciplinary framework from a point of view biopsychosocial, who assumes the concept of quality of life associated with the quality of life physical, mental and social, not only with the disease

Objective: To assess the quality of life of the patients in the Hospital Angels del Pedregal by liver transplantation in the last 20 years.

Material and method: descriptive study-correlation made to assess the extent, the magnitude and the direction of the relationship between one or more variables and specify the properties of the 25 patients who answered a questionnaire and the questions raised in an interview structured, previously assessed, which included items in format scale.

Results: it demonstrated that the liver transplantation considerably improves the quality of life for patients in the final stage of the liver disease, a fact that correlates significantly with the independence and increase the ability to work and, therefore, with the integration of the patient to their family, work and social.

Key words: Liver transplantation, quality life, Hospital Ángeles del Pedregal

* Residente de Medicina Interna.

** Medicina Interna, cirugía y trasplante hepático.

*** Medicina Interna. Profesor adjunto de la Residencia de Medicina Interna. Jefe de la División de Enseñanza Médica. Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, Mexico, DF.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Recibido: 20 de octubre, 2010. Aceptado: enero 2011.

Este artículo debe citarse como: Canche-Arenas A, Galindo-Campos M, Diliz-Pérez H, Rodríguez-Weber F. Calidad de vida en pacientes del Hospital Ángeles del Pedregal con trasplante hepático. Med Int Mex 2011;27(2):113-119.

www.nietoeditores.com.mx

En 1948, la Organización Mundial de la Salud definió a la salud como el completo bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad.¹ Este término ha evolucionado desde una definición conceptual hasta una serie de escalas que permiten medir la percepción general de salud. La vitalidad, el dolor y la discapacidad se dejan influir por las experiencias personales y por las expectativas de una persona.² Puesto que las expectativas de salud, el soporte social, la autoestima y la habilidad para competir con limitaciones y discapacidad pueden afectar la calidad de vida, dos personas

con el mismo estado de salud tienen diferente percepción personal de su salud. En este sentido, la calidad de vida no debe ser evaluada por el equipo de salud, ni extrapolarse de un paciente a otro.³ Se han observado diferentes interpretaciones entre el paciente, la familia, y el equipo de salud, así como discrepancias en su evaluación. En este contexto, es el paciente quien debe emitir el juicio perceptivo de calidad de vida.^{4,5}

Es necesario saber que el trasplante hepático debe ser observado más allá de una perspectiva médica, para ser incluido en un marco multidisciplinario desde un punto de vista biopsicosocial, que asume el concepto de calidad de vida relacionado con una calidad de vida física, mental y social, no sólo con la enfermedad.⁶ El trasplante es uno de los más grandes avances de la Medicina, no sólo por el papel de la recuperación de la salud, sino también por el mejoramiento de la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas o terminales por falla de algún órgano. Los avances y las mejoras en la técnica quirúrgica, la adecuada selección de candidatos y, principalmente, la nueva terapia inmunosupresora, contribuyeron considerablemente a aumentar las tasas de supervivencia actuales.⁷ La incidencia de enfermedades hepáticas ha aumentado en México, especialmente las originadas por abuso de alcohol, como las hepatitis B y C y el cáncer hepatocelular. Los pacientes con hepatitis C y cirrosis relacionadas con el alcohol representan la mayoría de los casos de cirrosis hepática tipo C (CHC); sin embargo, la hepatitis B es la más común.⁸

El trasplante hepático surgió en el decenio de 1990 como un método viable para el tratamiento de la cirrosis hepática, a raíz de los malos resultados en el decenio previo.⁹ Un histórico estudio del grupo de Milán informó la supervivencia a cuatro años de 85%, con una tasa de recurrencia de 8%. Esta experiencia fue posteriormente validada por otros grupos. Los criterios de Milán se utilizan ahora en todo el mundo para identificar pacientes con cirrosis hepática tipo C que tienen buen pronóstico después del trasplante hepático.¹⁰

La terapia definitiva de la enfermedad hepática es el trasplante. En el año 2006 se realizaron 6,650 trasplantes hepáticos solo en Estados Unidos y 115 en nuestro país.¹¹ Las mejoras en la técnica quirúrgica, pre y posoperatorio, las pautas de inmunosupresión, los antibióticos, la preservación de órganos, la asignación de pacientes, y la creciente demanda, han contribuido a la creciente impor-

tancia de incorporar una escala de correlación para validar la calidad de vida de estos pacientes, que puede influir en las decisiones de los pacientes seleccionados para trasplante de órganos.¹² El modelo de enfermedad hepática en fase terminal (MELD) fue originalmente diseñado para predecir la mortalidad a corto plazo para los pacientes a quienes se aplicó un sistema porto transyugular intra hepático pero no predecía los componentes psicosociales del paciente. Este sistema, comparado con el cuestionario de salud y calidad de vida, no predijo de manera definida el pronóstico de los pacientes postrasplante ni aumentó la supervivencia de los mismos posterior al trasplante.¹³

La práctica médica tiene como meta preservar la calidad de vida a través de la prevención y el tratamiento de las enfermedades.¹⁴ En este sentido, las personas con enfermedad crónica requieren evaluaciones relacionadas con la mejoría o deterioro de su estado funcional y de su calidad de vida. Una aproximación válida para su medición se basa en el uso de cuestionarios que ayudan a cuantificar en forma efectiva el estado de salud del paciente de una forma más integral.¹⁵⁻²⁰

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo-correlacional efectuado para evaluar el grado, la magnitud y la dirección de la relación entre una o más variables y especificar las propiedades de las personas. Esas variables corresponden al concepto de calidad de vida descrito, y se analizaron con variables socio demográficas y con el grado de Child-Pugh y Karnofsky antes y posterior al trasplante para evaluar integralmente los aspectos biopsicológicos en la calidad de vida de los pacientes. Fue un estudio por conveniencia no probabilístico.

La población se definió como el grupo de pacientes operados en el Hospital Ángeles del Pedregal en los últimos 20 años, adscritos al programa de trasplante hepático del mismo hospital. Todos los pacientes eran de nacionalidad mexicana. De los 25 potenciales participantes, 15 eran hombres y 10 mujeres, con límites de edad de 20 y 67 años. Todos aceptaron responder voluntariamente un cuestionario con consentimiento informado (los familiares de los pacientes que fallecieron también accedieron a dar respuesta al cuestionario). Con respecto al nivel educativo, 21 pacientes tenían grado de licenciatura, dos de preparatoria y dos de secundaria. En cuanto al nivel socioeconómico, 12 pacientes se ubicaron en el medio

alto, 13 en el nivel medio y ninguno en el nivel bajo. En cuanto al tiempo postrasplante 10 fallecieron (dos durante el perioperatorio, dos en la fase temprana postrasplante, dos en la etapa intermedia postrasplante, cuatro en la etapa tardía postrasplante, de éstos siete tenían un child C y Karnofsky menor a 30 pretrasplante, y otros tres tenían Child B y Karnofsky menor de 40 pretrasplante, con mal apego al tratamiento o recaída en tres casos por ingestión de alcohol después del trasplante). En la actualidad superviven 15 pacientes, llevan entre dos y diez años postrasplante hepático, con un Karnofsky superior a 60 y mejorando la categoría de Child Pugh de uno a dos grados, en el mejor de los casos. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Datos descriptivos de la muestra según las variables

Variable de los participantes	Número	
Nivel educativo	Licenciatura	21
	Bachillerato	2
	Secundaria	2
Nivel socioeconómico	Alto	21
	Medio	13
	Bajo	0
Tiempo postrasplante	Fallecieron	10
	Vivos	15
Sexo	Hombres	15
	Mujeres	10

Instrumento

Se utilizó una entrevista semiestructurada con preguntas abiertas y cerradas aplicada de forma individual (Anexo). Las preguntas seleccionadas se evaluaron según el análisis de Rodríguez y sus colaboradores (2003) en relación con la calidad de vida y la revisión de los principales autores que han escrito sobre el tema. Estas categorías se definieron de la siguiente manera y fueron decisivas para la formulación de preguntas:

- Área funcional: es la dimensión física en la que los pacientes reconocen una mejoría respecto a la situación previa, disminución de las restricciones físicas, recuperación de las capacidades y sensación de bienestar.¹⁸ Y las preguntas correspondientes son: 1, 2, 3, 4 y 5.
- Funcionamiento social: realización de actividades sociales e influencia del trasplante en las mismas.¹⁹ Corresponde a las preguntas: 6, 7, 8, 9, 10 y 12.

- Funcionamiento psicológico: reporte de bienestar o malestar psicológico asociado con situaciones vitales, en este caso la situación de enfermedad.²⁰ Las preguntas correspondientes son: 11, 13 y 14.
- Gravedad clínica: condiciones relacionadas con la enfermedad y sus tratamientos, y en la que se busca clasificar al paciente mediante la escala de child Pugh y de Karnofsky antes y después del trasplante hepático. Las preguntas relacionadas son: 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21.

Procedimiento

En la base de datos del archivo clínico del Hospital Ángeles se buscaron todos los registros para localizar a los participantes y sus familias. Se entró en contacto por vía telefónica con 25 personas y se hizo una cita en las instalaciones del hospital, con dos participantes. Hubo el inconveniente de no querer acudir a la cita para responder el cuestionario, por eso se efectuó la visita domiciliaria.

RESULTADOS

Con la meta de establecer la asociación entre las variables de género y tiempo transcurrido de postrasplante y las categorías de análisis, para cada una de las preguntas cerradas se aplicó el estadístico de la ji al cuadrado con la prueba exacta de Fisher (Cuadro 2).

Respecto al género, en las siguientes preguntas se encontraron algunas tendencias. En la pregunta ¿Hasta qué punto sus problemas físicos han afectado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos y otras personas?, la ji al cuadrado tuvo un valor de 4.640 ($p=0.071$), lo que indica una tendencia de asociación, no estadísticamente significativa, al nivel de confianza de 95%, pero sí de 98%. En la pregunta: ¿Cómo era su estado de salud antes de la enfermedad? la ji al cuadrado tuvo un valor de 8.602 ($p=0.002$), lo que constituye una diferencia estadísticamente significativa entre las respuestas de hombres y mujeres. La respuesta a la pregunta: ¿Qué tanto afectan los síntomas relacionados con el trasplante en su calidad de vida? la ji al cuadrado tuvo un valor de 6.105 ($p=0.108$), lo que indica una tendencia de asociación. En cuanto al análisis estadístico efectuado al tomar como variable el tiempo postrasplante, también se utilizó la estadística paramétrica. En la pregunta: ¿Después del trasplante hasta qué punto sus problemas emocionales han

Cuadro 2. Prueba de Kruskal-Wallis

χ^2	<i>Funcionamiento social</i>	<i>Funcionamiento psicologico</i>	<i>Gravedad de sintomas</i>
Género	0.495	0.001	0.440
Edad	0.572	0.001	2.040
Educativo	0.118	1.250	3.045
Socioeconómico	0.105	2.773	0.347
Tiempo postrasplante	0.284	2.360	0.286

afectado sus actividades sociales? la ji al cuadrado tuvo un valor de 3.586 ($p=0.098$), lo que indica una tendencia de asociación, estadísticamente significativa, al nivel de confianza de 90%. Las respuestas a la pregunta: ¿Cómo califica su estado de ánimo después del trasplante?, la ji al cuadrado tuvo un valor de 4.366 ($p=0.098$), lo que indica la tendencia de asociación entre el tiempo postrasplante y el estado de ánimo posterior a la cirugía. A la pregunta: ¿Cómo era su estado de salud antes del trasplante? la ji al cuadrado tuvo un valor de 6.104 ($p=0.022$), lo que indica una asociación estadísticamente significativa entre el estado de salud antes y postrasplante. En las respuestas a la pregunta: ¿Qué tanto le afectan los cuidados relacionados con el trasplante?, la ji al cuadrado tuvo un valor de 6.623 ($p=0.061$), lo que indica una tendencia de asociación entre el tiempo de trasplante y esta pregunta, mas no una diferencia estadísticamente significativa. En la pregunta: ¿qué tanto afectan los síntomas relacionados con los cuidados del trasplante su calidad de vida?, la ji al cuadrado tuvo un valor de 6.523 ($p=0.061$), lo que indica una tendencia de asociación, estadísticamente significativa, de 90%.

Para el análisis por categoría, género, tiempo postrasplante, edad, nivel socioeconómico y nivel de educación, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis que permite ver la incidencia de uno o varios factores sobre una o más variables dependientes. En el Cuadro 3 se observa que al aplicar la prueba estadística mencionada, no hubo efectos significativos en las variables sociodemográficas y el tiempo postrasplante para cada una de las cuatro categorías. No obstante, vale la pena tener en cuenta la tendencia de relación entre el nivel socioeconómico y la categoría de funcionamiento psicológico. Para el análisis de resultados se diseñó una matriz donde se cruzaron los datos cuantitativos.

Los resultados demostraron que el trasplante de hígado mejora el estado funcional de la calidad de vida, independientemente de la causa que haya llevado al

paciente a la insuficiencia hepática. El trasplante mejoró su independencia, actividad laboral e integración psicosocial.

Por último, se realizó un análisis comparativo entre el grado de Karnofsky y el Child-Pugh antes y después del trasplante, donde se encontraron diferencias significativas de mejoría en la calidad de vida posterior al trasplante hepático. Respecto a los pacientes con Child 0 posterior al trasplante se tomó así por la muerte del paciente; fue significativo el hecho de que los 15 pacientes vivos hasta ahora corresponden a los pacientes trasplantados en los últimos 10 años que se correlaciona con la experiencia de 10 años de trasplante no sólo en el Hospital Ángeles del Pedregal sino en México. Todos los pacientes que fallecieron fueron los que peor clasificación de Child tenían antes del trasplante y la mayoría reincidió en la causa de la insuficiencia hepática (alcoholismo en siete de diez casos), o tuvieron mal apego al tratamiento. (Cuadro 3)

CONCLUSIONES

Aunque haya efectos inherentes a la recuperación postrasplante, como: limitación de actividades físicas, fatiga, cansancio y decaimiento, los participantes no permiten que afecten su calidad de vida pues el paciente es quien debe tener autocontrol y manejar por sí mismo su tratamiento y evolución. Los resultados de esta investigación muestran que, en la categoría de status funcional, la calidad de vida en los pacientes con trasplante hepático, sin importar el tiempo postrasplante, se relaciona con la posibilidad de un buen estado de salud, poder desarrollarse como un ser integral en su área social, laboral y familiar, con tener independencia física, realizar actividades que permiten recrearse y ejercer una labor. Por esto, los pacientes y sus familias consideran que el trasplante, al cambiar su estado de salud, constituyó una posibilidad de mejorar su calidad de vida. Aunque hubo eventos inherentes a la recuperación posterior al trasplante, como limitación de actividades

Cuadro 3. Calidad de vida Karnofsky y Child. Pugh antes y después del trasplante.

Paciente	Karnofsky pretrasplante	Karnofsky post trasplante	Child Pugh antes del trasplante	Child Pugh después del trasplante
1	20	60	c	a
2	30	70	b	a
3	10	0	c	a
4	20	0	b	c
5	10	0	c	b
6	20	0	c	b
7	30	80	c	a
8	20	70	c	a
9	20	40	b	a
10	30	70	a	a
11	20	0	c	c
12	30	0	b	c
13	10	0	c	b
14	10	70	c	b
15	20	80	c	b
16	30	80	b	c
17	20	90	c	c
18	10	80	c	b
19	10	0	c	c
20	30	70	a	b
21	10	0	b	c
22	20	90	b	a
23	30	90	a	a
24	10	80	b	b
25	10	0	c	c

físicas, fatiga, cansancio y decaimiento, los pacientes no perciben que estos afecten su calidad de vida, debido a que con el paso del tiempo tales efectos disminuyen y las personas van ejerciendo control y conocimiento de su nueva condición. Por último, los resultados permiten formular algunas recomendaciones en el tema de la psicología de la salud y su relación con la calidad de vida.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/es/>
- Guyatt GH, Cook DJ. Health status, quality of life, and the individual. *JAMA* 1994;272:630-631.
- Gill T, Feinstein A. A critical appraisal of the quality of life measurements. *JAMA* 1994;272:619-625.
- Guyatt GH, Fenny HD, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-629.
- Alsina A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Cancer Control* 2010;17(2):83-86.
- Quality of life and clinical trials Editorial. *Lancet* 1995; 346:1-2.
- Bordallo H. Estudio de alteraciones psiquiátricas y de la calidad de vida en candidatos a trasplante hepático y sus modificaciones tras el mismo. Madrid: Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, 1994.
- Diestang JL, Iseelbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Houser SL. *Harrison Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2009;1742-1752.
- Quality of life. *Lancet* 1991;338:350-351
- Johnson B. Assessment of quality of life in chronic diseases. *Acta Podiatry Scand* 1987;337(Suppl):164-169.
- Lock K. Health impact assessment. *BMJ* 2000;320:1395-1398.
- Murray CJL, Frenk NJ. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ* 2000;78:717-731.
- Castaldo ET, Feurer ID, Russell RT, Pinson CW. Correlation of health-related quality of life after liver transplant with the Model for End-Stage Liver Disease score. *Arch Surg* 2009;144(2):167-172.
- Tymstra TJ, Bucking J, Roorda J, Van den Heuvel WJA, Gips CH. The psycho-social impact of a liver transplantation. *J Lab Clin Med* 1984;103(5):776-782.
- Eid A, Steffen R, Porayko MK, Beers TR, et al. Beyond 1 year after liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1990;64(4):446-450.

16. Abreo C, Niño A, Rodríguez J, Girón F, y col. Trasplante: un regalo de vida. Manual de cuidados pos trasplante. Novartis.
17. Alarcón A. Aspectos psicosociales del paciente renal. La Silueta, 2004.
18. Moreno A, Méndez P, Mancillas MA, Gutiérrez R. Calidad de vida en ciudades mexicanas. Reforma 2001;8(2764):4A.
19. Seiler C, Muller M, Fisch H, Renner E. Quality of the liver Transplantation. Transplantation Proceedings 1998;30:4330-4333.
20. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality of life outcomes. N Engl J Med 1996;334:835-840.

ANEXO

Cuestionario Psicología según Fernández et al. 2003 para calidad de vida.

I. Ficha identificación:

Nombre
Edad
Género
Nivel socioeconómico
Fecha de trasplante
Enfermedad (diagnóstico)
Medicamentos actuales inmunosupresión
Rechazos

II. Entrevista

1. ¿Qué significa para usted calidad de vida?
2. ¿Cambió su vida o la de su familia con el trasplante?
3. Mencione tres aspectos de su vida que se vieron afectados por el trasplante
4. Mencione tres aspectos de su vida que mejoraron con el trasplante
5. ¿Cambió su estilo de vida o el de su familia después del trasplante?
6. ¿Cómo es su relación de familia después del trasplante?
7. ¿Qué tipo de apoyo tuvo cuando estaba enfermo?
8. Después del trasplante. ¿Qué apoyo ha tenido?
9. Estos apoyos ¿han tenido relación con su cambio en la calidad de vida?
10. Después del trasplante. ¿Hasta qué punto sus problemas físicos han afectado sus actividades sociales?
 - a. Excelente
 - b. Muy bueno
 - c. Bueno
 - d. Regular
 - e. Malo
 - f. Pésimo
11. Después del trasplante. ¿Hasta qué punto sus problemas emocionales han afectado sus actividades sociales?

- a. Excelente
- b. Muy bueno
- c. Bueno
- d. Regular
- e. Malo
- f. Pésimo

12. Después del trasplante. ¿Hasta qué punto sus problemas sociales han afectado sus actividades sociales?

- a. Excelente
- b. Muy bueno
- c. Bueno
- d. Regular
- e. Malo
- f. Pésimo

13. ¿Cómo califica su estado de ánimo después del trasplante? (familiar también responda)

- a. Excelente
- b. Muy bueno
- c. Bueno
- d. Regular
- e. Malo
- f. Pésimo

14. Califique su nivel actual de satisfacción y cumplimiento de los logros esperados con el trasplante hepático

- a. Excelentes
- b. Muy buenos
- c. Buenos
- d. Regulares
- e. Malos
- f. Pésimos

15. ¿Cómo era su estado de salud o el de su familiar antes de la enfermedad? ¿Por qué?

- a. Excelente
- b. Muy bueno
- c. Bueno
- d. Regular

- e. Malo
 - f. Pésimo
16. ¿Cómo era su estado de salud en el momento inmediatamente anterior al trasplante (cuando se encontraba cirrótico) ¿Por qué?
- a. Excelente
 - b. Muy bueno
 - c. Bueno
 - d. Regular
 - e. Malo
 - f. Pésimo
17. ¿Cómo califica su estado de salud en general o el de su familiar después del trasplante?
- a. Excelente
 - b. Muy bueno
 - c. Bueno
 - d. Regular
 - e. Malo
 - f. Pésimo
18. ¿Qué cuidados especiales tiene ahora que estén relacionados estrictamente con el trasplante? (medicamentos y regímenes establecidos por el médico)
19. ¿Qué síntomas relacionados con los cuidados del trasplante ha presentado con más frecuencia después del mismo?

20. ¿Qué clasificación según su estado clínico (child pugh) tuvo antes y después del trasplante y mencione si esta mejoro?
21. Grado en la escala de Karnofsky en este momento.

ESCALA DE KARNOFSKY

- 100 Normal, sin signos o síntomas de la enfermedad.
- 90 Capaz de realizar sus actividades normalmente, signos y síntomas leves.
- 80 Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
- 70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
- 60 Requiere atención ocasional; sin embargo puede atender prácticamente todas sus necesidades.
- 50 Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.
- 40 Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
- 30 Invalidez severa está indicada la hospitalización.
- 20 Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
- 10 Muy grave, rápida evolución de la enfermedad.
- 0 Muerte.

Intervención coronaria percutánea vs revascularización miocárdica en enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda

Carlos Gerardo Esquivel Molina, Rubén Valdez Díaz, Edgardo López Mata, Iván Lenin García Caballero, Erick Flores Ydraac, José Refugio Ramírez González, Lucio Chávez Landeros*

RESUMEN

Antecedentes: la intervención coronaria percutánea se está utilizando con mayor frecuencia en los pacientes con lesiones trivasculares o de tronco común de la coronaria izquierda porque se cuenta con mejores *stents* liberadores de fármacos, a pesar de que la revascularización cardiaca ha sido el tratamiento histórico de elección.

Objetivo: contrastar los resultados de la intervención coronaria percutánea con los de la revascularización cardiaca en pacientes con enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda.

Material y Método: estudio retrospectivo y descriptivo realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila. Se recolectaron los datos sociodemográficos de los pacientes con intervención coronaria percutánea o revascularización cardiaca a través de los expedientes clínicos de los últimos tres años, con criterios de inclusión de enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda diagnosticada por angiografía coronaria, para evaluar el pronóstico a través del score SYNTAX y supervivencia a 12 meses. Como método de comprobación se utilizó el paquete estadístico de Microsoft Office Excel y SPSS, versión 15.

Resultados: se analizaron 20 pacientes con afección del tronco común de la coronaria izquierda o enfermedad trivascular, con lesión obstructiva $\geq 50\%$ demostrada por angiografía coronaria, edad de 59 años $DS \pm 9.8$; 6 (30%) mujeres y 14 (70%) hombres. El tabaquismo fue de 100% en siete diabéticos, 13 con hipertensión arterial sistémica y 8 con dislipidemia. A 10 pacientes se les practicó intervención coronaria percutánea y a 10 revascularización cardiaca. Respecto al score SYNTAX, ICP= score >33 , 5 (25%) pacientes con revascularización cardiaca y score >33 , 4 (25%). Entre los individuos con intervención coronaria percutánea con score SYNTAX alto en relación con la revascularización cardiaca solo hubo una defunción.

Conclusiones: la totalidad de los sujetos con revascularización miocárdica sobrevivieron a un año.

Palabras clave: cardiopatía isquémica, enfermedad trivascular, tronco coronario izquierdo, intervención coronaria percutánea, revascularización miocárdica.

ABSTRACT

Background: Percutaneous coronary intervention (PCI) is being used more frequently in patients with lesions or TCI trivascular since it has better drug-eluting stents, despite the Cardiac Revascularization (CR) has been treating choice historically.

Objective: To compare the results of PCI vs CR in patients with LMCA or trivascular disease.

Material and Methods: retrospective, descriptive study realized in UMAE No. 71 IMSS Torreón, Coahuila, Mexico. We collected socio-demographic data of patients undergoing PCI or CR through clinical records for the last 3 years, with inclusion criteria trivascular disease or left main coronary artery disease (LMCA) disease diagnosed by coronary angiography, to assess prognosis through the SYNTAX score and survival at 12 months. Statistical package used Microsoft Office Excel and SPSS, v15.

Results: We analyzed 20 patients with LMCA disease or trivascular disease, obstructive lesion $\geq 50\%$ demonstrated by coronary angiography, DS age 59 ± 9.8 , 6 (30%) and women (70%) males. Smoking was (100%), 7 Diabetes, 13 hypertension, 8 dyslipidemia. A 10 patients were practical (ICP) and 10 RM. Regarding the SYNTAX Score, ICP = score > 33 , 5 (25%) patients with MRI score > 33 , 4 (25%). Individuals ICP with syntax score high in relation to MRI. There was only one death.

Conclusions: CABG subjects survived at 100% at 1 year.

Key words: ischemic heart disease, trivascular disease, left main coronary artery. PCI, Myocardial Revascularization.

* Unidad Médica de Alta Especialidad número 71, Instituto Mexicano del Seguro Social. Torreón, Coahuila, México. Departamento de Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Boulevard Revolución y Calle 26 s/n, colonia Torreón Jardín. Torreón 27200, Coah. Correo electrónico: cgesqui@hotmail.com y cgem44@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de octubre 2010. Aceptado: enero 2011.

Este artículo debe citarse como: Esquivel-Molina CG, Valdez-Díaz R, López-Mata E, García-Caballero IL y col. Intervención coronaria percutánea vs revascularización miocárdica en enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda. Med Int Mex 2011;27(2):120-126.

www.nietoeditores.com.mx

La enfermedad coronaria sigue siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Desde 1968 que se introdujo la revascularización miocárdica, rápidamente se convirtió en el patrón de referencia de tratamiento en pacientes sintomáticos con arteriopatía coronaria. Los avances en la cirugía coronaria (por ejemplo; off-pump CABG, pequeñas incisiones, preservación de miocardio, uso de hemoductos arteriales y mejorar la atención en el postoperatorio) han reducido la morbilidad y mortalidad y las tasas de oclusión del injerto.¹ La intervención coronaria percutánea se introdujo en 1977. La experiencia con este enfoque, junto con la mejoría tecnológica, ha hecho posible el tratamiento de lesiones cada vez más complejas en pacientes con deterioro de la clase funcional, factores de riesgo para enfermedad arterio-coronaria (diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo) o factores de riesgo anatómicos (score de lesión vascular coronaria SYNTAX).¹⁻⁸ Se recomienda la revascularización coronaria mediante intervención coronaria percutánea o mediante una cirugía de revascularización cuando no se controlan los síntomas, a pesar de un tratamiento médico óptimo. La elección del método idóneo de revascularización en los pacientes con uno o dos vasos afectados rara vez es motivo de controversia, y la intervención coronaria percutánea es la opción elegida de forma mayoritaria. El tratamiento óptimo de los pacientes con enfermedad de tres vasos o con afección del tronco común de la coronaria izquierda es la revascularización miocárdica; sin embargo, con el desarrollo tecnológico en el diseño de los stents, polímeros, diferentes fármacos anti-neoproliferativos, la intervención coronaria percutánea está siendo más utilizada para tratar este tipo de pacientes con mejores resultados.² Entre todas las lesiones de las arterias coronarias, las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda son las de mayor tasa de complicaciones y peor pronóstico, principalmente debido a la gran extensión de miocardio que afecta. En los casos no tratados, el pronóstico descrito ha sido malo, con una supervivencia de 3% a tres años, como sucede en la enfermedad de tres vasos o enfermedad trivascular. Las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda se encuentran aproximadamente en 6% de las angiografías coronarias diagnósticas y en 30% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente.³ Los ensayos clínicos aleatorizados efectuados en pacientes con enfermedad trivascular realizados en la época inicial con

angioplastia con balón y los efectuados recientemente con stents metálicos sin recubrimiento o con stent liberadores de fármacos (SLF) han puesto de relieve que no hay una diferencia de mortalidad entre la intervención coronaria percutánea y la revascularización miocárdica. Aunque la intervención coronaria percutánea se ha asociado siempre a tasas de reintervención coronaria más elevadas, la ventaja de la cirugía sobre la intervención coronaria percutánea en este aspecto se ha ido reduciendo progresivamente con los avances en la tecnología aplicada a los stents, y con la utilización de IVUS (ultrasonido intracoronario) que nos ha permitido optimizar la implantación de los stents en las arterias coronarias.^{4,5} La mejoría de los resultados de la intervención coronaria percutánea con el empleo de SLF ha conseguido mayor confianza al abordar pacientes con la enfermedad cada vez más complejos, de los que anteriormente la mayoría habrían sido tratados con cirugía. Los pacientes diabéticos con lesiones bifurcadas, oclusiones totales o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda se tratan cada vez más con intervención coronaria percutánea como método principal de revascularización, que anteriormente fueron excluidos de los ensayos realizados.⁷ El estudio SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery) se diseñó específicamente para identificar el método de revascularización óptimo para los pacientes con una enfermedad coronaria compleja. El estudio incluía a todos los pacientes consecutivos con enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda (sola o concomitante con cualquier enfermedad coronaria), sólo se excluyó a los pacientes tratados con una revascularización previa, infarto de miocardio reciente y los que necesitaban al mismo tiempo una cirugía cardíaca; tomando como variable de valoración principal los acontecimientos adversos cardíacos o cerebro-vasculares mayores a los 12 meses.¹ Con objeto de evaluar la complejidad anatómica de las lesiones coronarias y permitir una comparación de los distintos pacientes, el estudio SYNTAX introdujo la puntuación SYNTAX⁸ desarrollada específicamente para ello. Los pacientes se revisaron cuidadosa y detalladamente con respecto a los síntomas, la comorbilidad y la anatomía coronaria por cardiólogos intervencionistas, cardio-cirujanos, utilizando las correspondientes puntuaciones de Braunwald, EuroScore y SYNTAX.¹⁻⁸ En el estudio se incluyeron 3,075 pacientes en tres grupos de ensayo: el grupo con asignación

al azar de 1,800 pacientes (58.5%). Estos pacientes padecían una enfermedad coronaria adecuada para realizar tratamiento con intervención coronaria percutánea o revascularización miocárdica y se asignaron al azar a tratamiento con cirugía (897 pacientes) o intervención coronaria percutánea (903 pacientes) con SLF de Paclitaxel Taxus (Boston Scientific, Natick, Estados Unidos).¹ El registro de intervención coronaria percutánea (198 pacientes, 6.4%) consideró que en estos pacientes no era apropiado realizar la cirugía; en más de 70% de los casos la razón citada fue una comorbilidad importante. La medida de la puntuación EuroScore de estos pacientes era de 5.8, en comparación con 3.8 en los pacientes del grupo aleatorizado. Estos pacientes no tenían, necesariamente, una enfermedad coronaria más compleja, como indica su media de puntuación SYNTAX de 31.6, que no difiere notablemente de la medida de puntuación SYNTAX de 28.8 del grupo con asignación al azar.⁸ El registro de revascularización miocárdica fue de 1,077 pacientes (35%). La mayoría de estos pacientes padecía una enfermedad coronaria en la que no se consideró adecuada la intervención coronaria percutánea. Puntuación SYNTAX media 37.8.⁸ El ensayo SYNTAX ha establecido que en aproximadamente dos tercios de los pacientes con una enfermedad coronaria compleja, la cirugía es el método de revascularización preferido. Es importante señalar que el registro de revascularización miocárdica indica que más de un tercio de los pacientes padece una enfermedad coronaria de una gravedad que hace que la cirugía sea la única opción para la revascularización. Además de la puntuación SYNTAX, se ha demostrado que también la puntuación EuroScore es eficaz para predecir el riesgo en estos pacientes. El reciente registro multicéntrico DELFT (Drug Eluting stent for Left main), con 358 pacientes tratados con intervención coronaria percutánea del tronco común de la coronaria izquierda sin protección y utilizando SLF,¹¹ indica tasas menores de acontecimientos adversos cardíacos o cerebro-vasculares mayores a los 12 meses (MACCE) alentadores durante tres años de seguimiento. El registro Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty vs Surgical Revascularization (MAIN-COMPARE), que incluyó a 2,240 pacientes (1,138 tratados con bypass arterial coronario y 1,102 tratados con intervención coronaria percutánea: stent no medicado: 318, SLF: 784) tuvo resultados similares. A los tres años, los resultados fueron comparables en morta-

lidad en los pacientes tratados con intervención coronaria percutánea y los tratados con cirugía (HR= 1.18 para intervención coronaria percutánea; IC del 95%= 0.77-1.80; p = 0.45) y los MACCE (HR= 4.76; IC del 95%= 2.80-8.11; P<0.001) y se observó que los SLF daban resultados mucho mejores que los stents no medicados por re-estenosis y revascularización miocárdica.¹² El estudio ISAR-LEFT MAIN es el aleatorizado más amplio realizado hasta la fecha sobre intervención coronaria percutánea en la enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda y el primero en comparar dos SLF diferentes¹⁴ incluyeron 607 pacientes, 305 pacientes con tratamiento de SLF de paclitaxel (SLP) y 302 pacientes con tratamiento de SLF de sirilimus (SLS). Al año de seguimiento no hubo diferencias significativas en cuanto a eventos cerebrovasculares y cardiovasculares mayores MACCE (P= 0.44), y la mortalidad fue similar a los dos años (SLP frente SLS, 10.7 frente 8.7%; P= 0.64). Aunque la ausencia de un grupo de comparación quirúrgico es una limitación en este estudio, los resultados resaltaron nuevamente la seguridad del SLF en la intervención coronaria percutánea para enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda. Los datos actuales indican que, a corto plazo y en los pacientes apropiados, la intervención coronaria percutánea es comparable con la revascularización cardíaca. Debido a lo anterior se realizó el siguiente estudio en pacientes con cardiopatía isquémica con enfermedad trivascular o enfermedad de tronco coronario izquierdo que recibieron tratamiento de intervención coronaria percutánea *versus* revascularización miocárdica para definir cuál fue la estrategia terapéutica con mejores resultados (incidencia de angina post-procedimiento, tasa de re-estenosis, revascularización, infarto en nuestro medio).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y contrastado efectuado con un muestreo no probabilístico denominado por conveniencia y, a criterio y el marco muestral, fue el archivo clínico como la unidad experimental que es el expediente clínico (electrónico, escrito o ambos). El tamaño de la muestra fue de dos grupos de 10 sujetos cada uno, con diagnóstico de enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda demostrado por angiografía coronaria, intervenidos quirúrgicamente (n=10) o con intervención coronaria percutánea (n=10).

La población de estudio la integraron todos los pacientes de la consulta externa de cirugía cardiovascular y cardiología médica con los siguientes criterios de inclusión: tener diagnóstico de cardiopatía isquémica, diagnosticados clínicamente, y con lesiones coronarias trivasculares o del tronco común de la coronaria izquierda diagnosticados por medio de angiografía coronaria y con intervención coronaria percutánea o cirugía cardiovascular, con edad entre 18 y 75 años. Los criterios de exclusión fueron: tener una revascularización previa, infarto agudo de miocardio previo (menos de 90 días), estar en choque cardiogénico y padecer insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y los pacientes a quienes se suspendió el antiagregante plaquetario antes de un año. Con respecto a los criterios de eliminación se aplicó a los sujetos sin expediente clínico electrónico o escrito en forma completa. Se recolectaron datos sociodemográficos y de comorbilidad y factores de riesgo para cardiopatía isquémica.

El tratamiento estadístico fue para las variables numéricas continuas con estadística paramétrica de tendencia central y dispersión, con intervalos de confianza al 95%, con alfa de 0.25 y beta de 0.20 y para variables nominales con frecuencias y proporciones con prueba de hipótesis para dos proporciones y con ji al cuadrado para homogeneidad, con IC al 95% alfa al 0.25% y beta de 0.20. Los programas estadísticos fueron a través de SPSS V.15, Microsoft office y EpidatV 3.1. Se realizó una prueba de concordancia con Kappa > 0.80 interobservador entre los cardiólogos hemodinamistas (n=3) que interpretaron las angiografías coronarias, con una calculadora de Score Syntax V 2.02.¹⁶

El score SYNTAX define a las lesiones anatómicas con un puntaje bajo cuando es ≤ 22 , intermedio de 23/32 y alto ≥ 33 .

RESULTADOS

Se analizaron 20 pacientes con afección de tronco común de la coronaria izquierda o enfermedad trivascular, lesión obstructiva $\geq 50\%$ demostrada por angiografía coronaria, edad promedio de 59 años $DS \pm 9.8$; de ellos, 6 (30%) fueron mujeres y 14 (70%) hombres, 20 pacientes con tabaquismo (100%), siete pacientes diabéticos (35%), 13 pacientes con hipertensión arterial sistémica (65%), ocho pacientes con dislipidemia (40%), a 10 pacientes se les practicó intervención coronaria percutánea (ICP) y a 10

pacientes se les practicó revascularización miocárdica. Las variables de línea de base de estos pacientes se muestran en el Cuadro 1. En cuanto a la CFACC, 6 (30%) pacientes de intervención coronaria percutánea se encontraban en clase funcional II y 4 (20%) en clase funcional III; 8 (40%) pacientes de revascularización se encontraban en clase funcional II y 2 (10%) en clase funcional III (Cuadro 2). Respecto al score SYNTAX los pacientes con intervención coronaria percutánea score < 22, 1(5%); score 23-32, 4(20%); score >33, 5(25%); los pacientes con revascularización miocárdica, el score < 22, 4(25%); score 23-32, 2(10%); score >33, 4(25%) (Cuadro 3). Según la escala pronóstica de EuroScore, los pacientes con evaluación de riesgo mediano (3-5 puntos) 4 (20%) y alto (>6 puntos) 6 (30%) por intervención coronaria percutánea, se colocaron, en promedio, cuatro stents medicados. En los pacientes en quienes se realizó revascularización la evaluación fue de riesgo mediano 8 (40%) y alto 2 (10%), ninguno de los pacientes se encontró en riesgo bajo (Cuadro 4). En pacientes con enfermedad coronaria los hallazgos por angiografía fueron, en pacientes por intervención coronaria percutánea con enfermedad trivascular más enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda 9 (90%) y 1 (10%) con solo enfermedad tronco común de la coronaria izquierda. En cuanto a pacientes de revascularización miocárdica con enfermedad trivascular, más enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda, se reunieron 8 (80%) y 2 (20%) con solo enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda (Cuadro 5). Sólo se reportó una defunción en el grupo de intervención coronaria percutánea; sin embargo, no se debió a trombosis intra-stent (se descartó por angiografía). Las características del paciente eran: score SYNTAX de 54 puntos, evaluación EuroScore de 10 puntos y CFACC III. La causa fue una fibrilación ventricular en el hospital, en la unidad de cuidados coronarios. No hubo eventos cerebrovasculares.

DISCUSIÓN

En tiempos recientes se hicieron públicos nuevos datos relativos al tratamiento de la enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda. Antes, la intervención coronaria percutánea en esta lesión se “aceptaba” cuando: a) el paciente necesitaba una intervención coronaria percutánea del troco de la coronaria izquierda como tratamiento de rescate luego de las complicaciones; b) el paciente padecía

Cuadro 1. Características de los pacientes con intervención coronaria percutánea o revascularización miocárdica seguidos a un año.

Variables	Intervención coronaria percutánea	Revascularización miocárdica	X ²	Significación o Valor de P
Edad (años)				
<60	4 (40%)	9 (90%)	5.49	0.01
>60	6 (60%)	1 (10%)		
Sexo				
Femenino	3 (30%)	3 (30%)	0.00	NS
Masculino	7 (70%)	7 (70%)		
Tabaquismo	10 (100%)	10 (100%)	-----	-----
Etilismo				
Sí	5 (50%)	6 (60%)	0.20	0.65
No	5 (50%)	4 (40%)		
Diabetes mellitus				
Sí	3 (30%)	4 (40%)	0.22	0.63
No	7 (70%)	6 (60%)		
HAS				
Sí	6 (60%)	7 (70%)	0.22	0.63
No	4 (40%)	3 (30%)		
Dislipidemia				
Sí	5 (50%)	3 (30%)	0.83	0.36
No	5 (50%)	7 (70%)		
Comorbilidad				
Sí	3 (30%)	3 (30%)	0.00	NS
No	7 (70%)	7 (70%)		
Anti-agregante plaquetario	10 (100%)	10 (100%)	-----	-----
Beta bloqueador				
Sí	9 (90%)	7 (70%)	1.25	0.26
No	1 (10%)	3 (30%)		
Bloqueador de calcio				
Sí	0 (0%)	2 (20%)	2.22	0.13
No	10 (100%)	8 (80%)		
Nitratos				
Sí	8 (80%)	6 (60%)	0.95	0.32
No	2 (20%)	4 (40%)		
Estatinas	10 (100%)	10 (100%)	-----	-----
Angina estable	0 (0%)	0 (0%)	-----	-----
Angina inestable	10 (100%)	10 (100%)	-----	-----

ICP= intervención coronaria percutánea.

χ²= ji al cuadrado.

NS= no significativo.

HAS= hipertensión arterial sistémica.

una enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda en el contexto de la necesidad de una asistencia urgente de un infarto agudo de miocardio; c) el tronco común de la

Cuadro 2. Clase funcional de los sujetos estudiados.

CFACC	ICP	Revascularización Miocárdica	X ²	Significancia ó Valor de P
Clase I	0	0	-----	-----
Clase II	6	8	0.95	0.32
Clase III	4	2	0.95	0.32
Clase IV	0	0	-----	-----

CFACC= Clasificación funcional de la Asociación Cardiovascular Canadiense.

NS= no significativo.

Cuadro 3. Score SYNTAX

Score SYNTAX	ICP	Revascularización miocárdica	X ²	Significancia ó valor de P
Bajo ≤ 22 puntos	1	4	2.57	0.27
Intermedio 23-32	4	2	2.57	0.27
Alto ≥33	5	4	2.57	0.27

coronaria izquierda contaba con la protección de un injerto arterial coronario funcional y d) el paciente rechazaba o no era considerado apto para cirugía. La selección adecuada de los pacientes es decisiva a la hora de decidir en qué casos se utilizará la intervención coronaria percutánea del tronco común de la coronaria izquierda, para garantizar resultados apropiados a largo plazo. Los avances técnicos, incluido el uso creciente de dispositivos de apoyo ventricular durante las intervenciones en casos de alto riesgo, hacen que la mayor parte de las lesiones puedan abordarse mediante intervención coronaria percutánea.¹⁵

Es importante asegurar que, antes de tomar la decisión final respecto a si es factible la intervención coronaria percutánea, se ponderen adecuadamente los diversos parámetros que influyen en el riesgo, entre los que se encuentran las características de la lesión, como la localización, la calcificación y la afección de la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda, circunfleja, la gravedad de la enfermedad coronaria adicional existente y la comorbilidad del paciente. El estudio SYNTAX⁸ se diseñó específicamente para identificar el método de revascularización óptimo para los pacientes con una enfermedad compleja. Con objeto de evaluar la complejidad anatómica de las lesiones coronarias y permitir una comparación de los distintos pacientes, el estudio SYNTAX introdujo la puntuación SYNTAX desarrollada específicamente para ello. Además, la evaluación EuroScore ha demostrado que

Cuadro 4. EUROSCORE¹⁷

<i>EuroScore</i>	<i>Mortalidad</i>	<i>ICP</i>	<i>Revascularización miocárdica</i>	<i>X²</i>	<i>Significancia ó valor de P</i>
0-2 (Bajo)	1.5	0	0	3.33	0.06
3-5 (Mediano)	3.3	4	8	3.33	0.06
≥6 (Alto)	11.3	6	2	3.33	0.06

Cuadro 5. Características de los pacientes según su enfermedad coronaria

<i>Enfermedad coronaria</i>	<i>ICP</i>	<i>Revascularización miocárdica</i>	<i>X²</i>	<i>Significancia ó valor de P</i>
Enfermedad trivascular más TCI				
Sí	9	8	0.39	0.53
No	1	2		
Enfermedad trivascular				
Sí	0	0	----	----
No	10	10		
TCI				
Sí	1	2	0.39	0.53
No	9	8		

TCI= tronco coronario izquierdo

Cuadro 6. Revascularización por ICP

<i>Revascularización</i>	<i>ICP</i>	<i>Revascularización miocárdica</i>	<i>X²</i>	<i>Significancia o Valor de P</i>
Completa	10	9	20.0	0.00
Incompleta	0	1	20.0	0.00

Cuadro 7. Defunción

<i>Variable</i>	<i>ICP</i>	<i>Revascularización miocárdica</i>	<i>X²</i>	<i>Significancia o valor de P</i>
Defunción	1	0	1.05	0.30

Cuadro 8. Mortalidad

<i>Variable</i>	<i>Intervención coronaria percutánea</i>	<i>Revascularización miocárdica</i>	<i>X²</i>	<i>Significancia o valor de P</i>
Mortalidad	1	0	1.05	0.30

también es eficaz para predecir el riesgo en estos pacientes. En resumen, el estudio estableció que en pacientes con una enfermedad coronaria compleja (Score SYNTAX alto), la revascularización cardiaca es el método preferido; aunque es importante señalar que el registro de revascularización indica que la mayoría de los pacientes padecía una enfer-

medad coronaria de una gravedad que hace que la cirugía sea la única opción de tratamiento.

El siguiente trabajo resume los resultados clínicos a mediano plazo de dos estrategias de revascularización miocárdica: cirugía de revascularización y la intervención coronaria percutánea con colocación de stents, que hasta la fecha son los dos procedimientos aceptados. En este estudio contrastado de dos muestras pequeñas de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y cirugía de revascularización miocárdica, en apariencia en el grupo de cirugía de revascularización hay mejor supervivencia a un año de la cirugía que los de intervención coronaria percutánea con 100 vs 90%, tomando en cuenta la mortalidad como punto final que ocurrió en un paciente del grupo de intervención coronaria percutánea; esto concuerda con lo reportado en la bibliografía mundial.^{1,8,15} Sin embargo, a pesar de que en la actualidad la toma de decisiones para la realización de intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica, la estandarización depende de las características clínicas de los pacientes, exámenes de laboratorio, escalas pronósticas y escala de evaluación terapéutica de acuerdo con las lesiones anatómicas en las arterias coronarias.⁸ En nuestro estudio la toma de decisión quirúrgica o intervención coronaria percutánea se basó en técnicas subjetivas y, por tanto, los resultados de esta investigación difieren con

respecto al score SYNTAX que de acuerdo con este, los pacientes operados tenían un score <22 puntos que según los lineamientos por lesiones anatómicas eran aptos para intervención coronaria percutánea y, viceversa, con los pacientes con intervención coronaria percutánea con score SYNTAX >33 puntos. Esto, en un momento dado, *per se*, explicaría la mejor evolución a un año en los pacientes con revascularización, aunque es una muestra muy pequeña y sería interesante, a través de un estudio experimental prospectivo sobre este tipo de pacientes con enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda, observar la respuesta y apegarse estrictamente a los criterios objetivos para la realización o no de revascularización miocárdica a través de intervención coronaria percutánea o cirugía.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la evaluación de los sujetos de estudio a un año, se observó una diferencia de 10% en la mortalidad, a favor de la revascularización miocárdica. La diferencia observada en esta serie de casos contrastada parece estar dada por diferentes situaciones, como: la evaluación clínica personalizada pre-quirúrgica con tendencia a seleccionar a los pacientes con lesiones anatómicas menos complejas que los que se intervinieron mediante el procedimiento coronario percutáneo. Esto a favor, quizá, de disminuir la morbilidad y mortalidad en nuestro centro hospitalario con base en la experiencia local. Al parecer, con los tratamientos híbridos, con intervención coronaria percutánea y revascularización miocárdica se han obtenido mejores resultados en la supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS

- Serruys P, Morice M, Kappetein P, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
- Taggart D. The DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry: The Unknowns. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1680-1681.
- Serruys PW, Ong ATL, Morice MC, De Bruyne B, et al. Arterial Revascularization Therapies Study Part II -Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005;1:147-156.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-1124.
- Seung K, Park D, Kim Y, et al. Stents versus Coronary-Artery Bypass Grafting For Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2008;358:1781-1792.
- Brodie BR, Stuckey T, Downey W, Humphrey A, et al. Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: Results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1:405-414.
- Sianos G, Morel Ma, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005;1:219-227.
- Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-341.
- Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703-716.
- Meliga E, García-García HM, Valgimigli M, Chieffo A, et al. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: The DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2212-2219.
- Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008;358:1781-1792.
- Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:538-5345.
- Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, et al. Paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;10:1016.
- Serruys P, Garg S, y col. Intervencionismo coronario para todos los pacientes con enfermedad compleja: enfermedad de tres vasos o del tronco coronario izquierdo. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(7):719-725.
- Syntax Score. <http://www.syntaxscore.com/>. Acceso 20 de Octubre de 2010.
- Riera M, Carrillo A, Ibáñez J, Sáez de Ibarra JI, y col. Valor predictivo del modelo EuroSCORE en la cirugía cardíaca de nuestro centro. *Med Intensiva* 2007;31(5):231-236.

Leptina, factor de necrosis tumoral- α y resistencia a la insulina en insuficiencia cardiaca

Esperanza Martínez-Abundis,^{*,2} Angélica María Kam-Ramos,^{**} Manuel González-Ortiz,^{***,2} José Antonio Robles-Cervantes,^{***} Tomás Ontiveros-Godínez,^{**} Alejandro Olazábal-Esguerra,^{**} Eduardo Hernández-Salazar,^{****} Juan Francisco Llamas-Moreno¹

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca es una enfermedad frecuente y crónica que se caracteriza por una incapacidad de la acción de bombeo del corazón. Existe controversia en relación con la modificación de las concentraciones de leptina y citocinas proinflamatorias en la insuficiencia cardiaca. La contractilidad miocárdica puede verse afectada al disminuir la sensibilidad a la insulina.

Objetivo: determinar la asociación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina, factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y resistencia a la insulina en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Material y método: estudio transversal, analítico, efectuado en 19 pacientes con insuficiencia cardiaca y 19 sanos a quienes se les evaluó la función ventricular, la integridad anatómica cardiaca y la clase funcional. Se determinaron las concentraciones de: leptina, FNT- α , glucosa, creatinina, ácido úrico, insulina y perfil de lípidos, así como resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático (HOMA-RI). Como métodos de comprobación se utilizaron: t de Student y prueba de Pearson.

Resultados: en el grupo con insuficiencia cardiaca predominó la clase funcional II (37%). Los pacientes con insuficiencia cardiaca tuvieron mayor concentración de creatinina y ácido úrico, menor valor de colesterol HDL y tendencia a mayor concentración de glucosa, en comparación con los controles. No existió correlación significativa entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con leptina, FNT- α y HOMA-RI en los grupos de estudio.

Conclusiones: la leptina, el FNT- α y la resistencia a la insulina no se asociaron con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Palabras claves: leptina, factor de necrosis tumoral alfa, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca.

ABSTRACT

Background: Heart failure (HF) is a frequent chronic disease characterized by a heart's pumping inability. There is controversy regarding to changes in leptin and pro-inflammatory cytokines levels in HF, as well as, the compromising of myocardial contractility by insulin sensitivity decreased. The aim of this study was to determine the association of left ventricular ejection fraction (LVEF) with leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and insulin resistance in patients with HF. 1

Material and methods. A cross-sectional study was conducted in 19 HF patients and in 19 healthy volunteers. In all of them, LVEF, cardiac anatomical wholeness and functional class were evaluated; besides, leptin, TNF- α , glucose, creatinine, uric acid, insulin and lipid profile were measured, as well as, insulin resistance by homeostasis model assessment (HOMA-RI) was estimated. Statistical analyses were calculated with Student's t and Pearson's tests.

Results. In HF group predominated the functional class II (37%). HF patients in comparison with the control group showed, greater creatinine and uric acid concentrations, as well as, smaller high-density-lipoprotein cholesterol levels and a tendency to be greater the glucose concentrations. There were no significant correlations of LVEF with leptin, TNF- α and HOMA-RI in both groups.

Conclusions. LVEF was not associated with leptin, TNF- α and insulin resistance in HF patients.

Key words: leptin, tumor necrosis factor α , insulin resistance, heart failure.

* Jefa de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

** Médico cardiólogo, adscrito al Departamento de Cardiología.

*** Investigador, médico adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

**** Médico internista adscrito al servicio de Urgencias.

¹ Residente de Investigación de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco, México.

² Profesor del Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Esperanza Martínez-Abundis. Montes Urales 1409, colonia Independencia, Guadalajara 44340, Jal. Correo electrónico: esperanzamartinezabundi@yahoo.com

Recibido: 27 de noviembre 2010. Aceptado: enero 2011.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Abundis E, Kam-Ramos AM, González-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Ontiveros-Godínez T, Olazábal-Esguerra A, Hernández-Salazar E, Llamas-Moreno JF. Leptina, factor de necrosis tumoral- α y resistencia a la insulina en insuficiencia cardiaca. Med Int Mex 2011; 27(2):127-130.

www.nietoeditores.com.mx

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica común caracterizada por una inadecuada capacidad del corazón para bombear suficiente sangre y cubrir los requerimientos celulares de nutrientes y oxígeno, en reposo y esfuerzo. Las condiciones neurohumorales y mecánicas compensan, gradualmente, con una sutil reprogramación genética y modelación molecular y celular con el propósito de incrementar el desarrollo de células musculares con capacitación, desarrollo y modificación de su fenotipo y desarrollo contráctil.¹

Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva se asocian con pobre pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente cuando cursan con disfunción sistólica y diastólica grave,² y aumento en las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), que puede estar asociado con deterioro en la función ventricular en estos pacientes.³

La leptina es una proteína codificada por el gen de la obesidad implicada en la regulación del equilibrio energético. Algunos ensayos han observado una asociación entre las concentraciones plasmáticas de leptina y el gasto energético en pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, los resultados son controversiales.⁴ Hay estudios que demuestran que los pacientes con insuficiencia cardíaca y caquexia cardíaca tienen concentraciones disminuidas de leptina con incremento en las de interleucina -1 beta (IL-1b) y del receptor 1 (R1) del FNT- α .⁵ Otros autores han encontrado aumento en las concentraciones de leptina en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁶ Además, se ha observado una relación positiva entre leptina e insulina, lo que sugiere que la insulina o la resistencia a la insulina subyacente podrían constituir un modulador de la leptina sérica en pacientes con insuficiencia cardíaca, con la participación del eje insulina-leptina en el incremento del aporte energético en estos pacientes.⁷ Existe evidencia de que la disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con insuficiencia cardíaca puede producir efectos hemodinámicos por reducción en la utilización de glucosa por el miocardio, con la consecuente alteración en la contractilidad miocárdica.⁸

El objetivo del estudio fue determinar la asociación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina, FNT- α y resistencia a la insulina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal efectuado en 19 pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología y en 19 individuos sanos, como controles. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, entre 30 y 70 años de edad. No se incluyeron pacientes con antecedentes de: diabetes mellitus, cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmunes o hepáticas, o cualquiera otra que pudiera modificar las concentraciones de leptina, insulina y FNT- α , excepto hipertensión arterial.

Se obtuvo el peso, la talla, el índice de masa corporal y la presión arterial. El peso se midió sin calzado y con ropa ligera, con redondeo al 0.5 kg más cercano. La talla fue medida con el paciente parado, sin zapatos y se consideró el centímetro más cercano. El IMC se calculó con la fórmula de peso entre la talla al cuadrado (m^2). La presión arterial se determinó luego de un reposo de 10 minutos con el paciente sentado y se utilizó un esfigmomanómetro aneroide.

A todos los participantes se les realizó un ecocardiograma doppler color para establecer la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y una prueba de esfuerzo con el protocolo de Naughton para determinar su clase funcional de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

Las muestras de sangre se obtuvieron a las 8 AM posterior a 12 h de ayuno, para las determinaciones de laboratorio. La glucosa se determinó con la técnica de glucosa oxidasa. La creatinina, el ácido úrico, el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y los triglicéridos se midieron por métodos enzimáticos (Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY).

La insulina se determinó con inmunoensayo enzimático de micro partícula (MEIA), (IMX Sistema, División de Diagnóstico Abbott Laboratories, Parque Abbott, IL 60064). Las pruebas de laboratorio mencionadas tuvieron un coeficiente de variación intra e inter-ensayo menor a 3%. El FNT- α y la leptina se determinaron con el método de inmunoabsorción enzimática (Laboratorios Sistemas de Diagnóstico, Webster, TX) con un coeficiente de variación intra e inter-ensayo menor de 10%.

La resistencia a la insulina se estimó con el modelo homeostático (HOMA-RI).⁹

Los resultados se expresan en media y desviación de estándar. Para comparar la diferencia de medias entre grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras

pequeñas. La correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y otras variables se realizó con regresión lineal de Pearson. Se consideró con significación estadística a una $p \leq 0.05$.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital participante. Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

La edad (48 ± 14 vs. 51 ± 17 años; $p = 0.531$), el IMC (26.4 ± 3.0 vs. 26.1 ± 4.2 kg/m²; $p = 0.759$) y el índice cintura cadera (0.95 ± 0.07 vs. 0.95 ± 0.05 ; $p = 0.934$) para el grupo control y con insuficiencia cardiaca, respectivamente, fueron similares. Existió una presión sistólica (108 ± 13 vs. 117 ± 9 mmHg; $p = 0.017$) y diastólica (66 ± 10 vs. 76 ± 5 mmHg; $p < 0.001$) más baja en el grupo de insuficiencia cardiaca que en el grupo control.

En el Cuadro 1 se observa que en el grupo con insuficiencia cardiaca las concentraciones de creatinina y de ácido úrico fueron mayores, las de C-HDL fueron menores y existió tendencia a mayor concentración de glucosa.

Existió una diferencia estadística entre ambos grupos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (32.6 ± 11.8 vs. $63.7 \pm 6.7\%$; $p < 0.001$, para el grupo de insuficiencia cardiaca y el grupo control, respectivamente).

La distribución de los pacientes en el grupo de insuficiencia cardiaca, en su clase funcional según la clasificación de la NYHA, fue: clase I (26%), clase II (37%), clase III (22.2%) y clase IV (14.8%).

No existió correlación significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina, FNT- α y resistencia a la insulina, en el grupo de insuficiencia cardiaca (Cuadro 2), así como en el grupo control (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad progresiva y fatal. El número de muertes secundarias a insuficiencia cardiaca, como causa primaria o secundaria, se ha incrementado seis veces a pesar de los avances en su tratamiento.¹⁰ El conocimiento tradicional sobre la fisiopatología ha cambiado; se acepta actualmente que la activación de un sistema neurohormonal que incluye endotelina, epinefrina, hormona del crecimiento, cortisol,

Cuadro 1. Determinaciones de laboratorio en ambos grupos

	Grupo Control	Grupo con Insuficiencia cardiaca	<i>p</i>
Glucosa, mg/dL	95.4 \pm 12.6	108.0 \pm 5.4	0.072
Creatinina, mg/dL	0.87 \pm 0.15	1.20 \pm 0.60	0.014
Ácido Úrico, mg/dL	5.56 \pm 1.29	9.08 \pm 2.10	<0.001
Colesterol total, mg/dL	185.6 \pm 30.9	170.1 \pm 58.0	0.197
HDL-C, mg/dL	42.5 \pm 11.6	30.9 \pm 11.6	0.010
Triglicéridos, mg/dL	186.0 \pm 132.8	141.7 \pm 53.1	0.150
Insulina, μ U/mL	19.6 \pm 18.6	19.1 \pm 28.1	0.943
FNT- α , pg/mL	0.02 \pm 0.06	0.06 \pm 0.19	0.412
Leptina, ng/mL	18.3 \pm 14.7	16.8 \pm 21.8	0.800
HOMA-IR	4.5 \pm 4.3	6.3 \pm 14.0	0.603

HDL-C: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa; HOMA-IR: modelo homeostático para resistencia a la insulina.

Cuadro 2. Correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y otras variables en el grupo con insuficiencia cardiaca

	<i>r</i>	<i>p</i>
Leptina, ng/mL	0.000	0.999
FNT- α , pg/mL	-0.119	0.629
Insulina, μ U/mL	-0.034	0.890
HOMA-IR	0.070	0.777

FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa, PCR: proteína C reactiva, HOMA-IR: modelo homeostático para resistencia a la insulina.

FNT- α , prostaglandinas, sustancia P y péptido natriurético, puede a largo plazo alterar la estructura y la vasculatura del miocardio; estos hallazgos han revolucionado el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.¹ Otros marcadores como la leptina todavía tienen un papel polémico en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.^{5,6,7}

La presión arterial baja en pacientes con insuficiencia cardiaca está relacionada con mal pronóstico e incremento en la mortalidad.^{11,12} Los pacientes del grupo con insuficiencia cardiaca tuvieron presión más baja que el grupo control; sin embargo, debido al diseño del estudio no se realizó un seguimiento para determinar la supervivencia.

La creatinina y el ácido úrico fueron estadísticamente mayores en el grupo con insuficiencia cardiaca. La explicación de esta diferencia puede deberse a que existe una reducción en el filtrado glomerular en esos pacientes. Existen reportes previos que encuentran correlación entre ácido úrico e insuficiencia cardiaca con marcadores de inflamación como el FNT- α .¹³ En nuestro estudio no exis-

tió correlación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina y el FNT- α ; esto puede explicarse por el hecho de que dicha correlación la han observado algunos autores en pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA;¹⁴ sin embargo, en nuestro estudio 63% de los pacientes se encontraban en clase I y II. Las concentraciones de FNT- α no son necesariamente representativas de la actividad miocárdica de los pacientes con insuficiencia cardíaca ya que se ha reportado una acción autocrina de esta citocina.¹⁵ No obstante lo anterior, las concentraciones elevadas de FNT- α se encontraron relacionadas con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de pacientes con insuficiencia cardíaca no sépticos.¹⁶ El FNT- α se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los mecanismos por los que el FNT- α puede contribuir a las anormalidades contráctiles es por la inducción del óxido nítrico o por disminución de la concentración intracelular del calcio durante la sístole.^{17,18}

En un estado de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo está disminuida.¹⁹ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina tipo II (ARA II) aumentan la sensibilidad de la insulina.²⁰ En nuestro estudio se observó una tendencia a mayor concentración de glucosa de ayuno en los pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, la sensibilidad a la insulina fue similar entre los dos grupos y no se correlacionó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Una limitación de esta investigación fue que no se utilizó el patrón de referencia para estimar la sensibilidad a la insulina (pinza euglucémica-hiperinsulinémica) y no se recabó la información referente a la toma de los medicamentos antihipertensivos señalados.

En conclusión, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes con insuficiencia cardíaca no correlacionó con la leptina, el FNT- α y la resistencia a la insulina. Hace falta investigar más acerca de los marcadores de inflamación y del metabolismo intermedio en pacientes con insuficiencia cardíaca.

REFERENCIAS

- Dalzell JR, Jackson CE. Novel neurohormonal insights with therapeutic potential in chronic heart failure. *Future Cardiol* 2010;6:361-372.
- Tang WH, Shrestha K, Van Lente F, Troughton RW, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular diastolic performance for prognosis in patients with left ventricular systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:370-373.
- Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults the Health ABC (Health, Aging and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;11:2129-2137.
- Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Ryan AS, et al. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients. *Metabolism* 1997;46:450-453.
- Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, Karambinos E, et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol* 2000;76:117-122.
- Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292: H2387-2396.
- Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-933.
- Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, et al. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:1528-1532.
- Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426-4433.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
- Milo-Cotter O, Adams KF, O'Connor CM, Uriel N, et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure - a distinct vascular disorder? *Eur J Heart Fail* 2007;9:178-183.
- Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:76-83.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27:1174-1181.
- Dong F, Zhang X, Ren J. Leptin regulates cardiomyocyte contractile function through endothelin-1 receptor-NADPH oxidase pathway. *Hypertension* 2006;47:222-229.
- Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Voolteich MT, et al. Tumor necrosis factor-alpha: a mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest* 1999;115:1170-1174.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-241.
- Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:683-693.
- McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991;66:356-358.
- Wisniacki N, Taylor W, Lye M, Wilding JP. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart* 2005;91:32-37.
- Paternostro G, Camici PG, Lammerstma AA, Marinho N, et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996; 98:2094-2099.

Estrategia estatal de combate al dengue en Colima

Mario Anguiano Moreno,* Miguel Ángel Aguayo López,** Carlos Humberto Álvarez Lucas,***
Pompilio Torres Ornelas**** Agustín Lara Esqueda¹

RESUMEN

La incidencia mundial del dengue aumentó de forma espectacular en los últimos decenios, aproximadamente 40% de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad. Los costos de la atención hospitalaria, más la tendencia cíclica del dengue, se ha convertido en un reto para los sistemas de salud, producto de la migración, la globalización, la urbanización y el cambio climático. En 2009 Colima ocupó el primer lugar en tasa de todo el país, en alguna semana de ese año aportó 22% del total de casos del país, mientras que el total de la región occidente aportaba 45%. Se establecieron metas ejes para evaluar las intervenciones, reducir la incidencia anual de casos confirmados de dengue hemorrágico y fiebre hemorrágica por dengue en 20%, mantener la letalidad por debajo de 1% y reducir en 50% el número de colonias con alto riesgo de densidad de moscos y larvas. Se analizaron estadísticamente y se obtuvieron los siguientes resultados: reducción de 81.4% en el número de casos de dengue con respecto al año anterior; se ubicó el índice de casa positiva en 0.5%, el de recipiente positivo en 0.2% y el de Breteau en 0.7%, entre otros, destacó por su importancia la eliminación del listado de los veinte municipios con más casos de dengue en México, a los municipios de Manzanillo y Tecomán en el mes de noviembre del 2010. Actualmente, la única manera de prevenir el dengue es la lucha contra el ciclo del vector que transmite la enfermedad; en el futuro se vislumbran alternativas como las vacunas y la modificación genética del mosquito.

Palabras clave: dengue, combate, Colima.

ABSTRACT

The world-wide incidence of dengue increased in a spectacular form in the last few decades, approximately a 40% of the world-wide population runs the risk of contracting the disease. The costs of the medical attention, plus the cyclical tendency of Dengue, have become a challenge for the health systems, product of migration, globalization, urbanization and climatic change, in 2009 Colima had the first place in range in the country, contributing in some week of the 2009 the 22% of the total of cases of the country, meanwhile the total of the occident region contributed with the 45. At the moment the only way to prevent the dengue's virus spread is the fight against the mosquitos cycle that transmits the disease, in the future there's a glimpse of several alternatives, like vaccines and genetic modification of the mosquito.

Key words: Dengue, strategies, Colima (Mexico)

* Gobernador Constitucional del Estado de Colima.

** Rector de la Universidad de Colima.

*** Director General Adjunto de Programas Preventivos del CENAPRECE.

**** Jefe del Departamento de Calidad y Mejora Continua de la SSBS de Colima.

¹ Secretario de Salud y Bienestar Social del Gobierno del Estado de Colima.

Correspondencia: Agustín Lara Esqueda. Correo electrónico: alaraemx@yahoo.com.mx

Recibido: febrero 2011. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: Anguiano-Moreno M, Aguayo-López MA, Álvarez-Lucas CH, Torres-Ornelas P, Lara-Esqueda A. Estrategia estatal de combate al dengue en Colima. Med Int Mex 2011;27(2):131-140.

www.nietoeditores.com.mx

El dengue es una infección transmitida por mosquitos, que causa una enfermedad de leve a moderada similar a la gripe y, a veces, una complicación potencialmente mortal denominada dengue hemorrágico o fiebre hemorrágica por dengue. La incidencia mundial del dengue ha aumentado de forma espectacular en los últimos decenios, aproximadamente 40% de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad.¹

Esta enfermedad es transmitida por un vector (mosco *Aedes aegypti* y en pocas ocasiones por *Aedes albopictus*), que afecta principalmente a regiones de clima tropical y subtropical de todo el mundo, sobre todo en zonas urbanas y semiurbanas.¹

En las últimas décadas se ha convertido en un problema de salud pública internacional, ya que su modalidad más grave (fiebre hemorrágica por dengue), detectada por primera vez en el decenio de 1950 durante las epidemias por dengue registradas en Filipinas y Tailandia, y ha incrementado su frecuencia, la OMS estima que aproximadamente 2.5% de los afectados mueren, por lo que en la actualidad una letalidad menor a 1% en los países afectados ha sido aceptada.¹

La enfermedad nunca se manifiesta como un caso aislado, regularmente se detecta como brote, puede afectar alrededor de la cuarta parte de la población en una localidad, lo que la destaca como un problema no solo de salud, sino social, económico y político, ya que por su alta tasa de ataque los costos derivados de la atención hospitalaria (\$1,500.00 por caso de fiebre por dengue y \$15,000.00 por un caso de fiebre hemorrágica por dengue), representan una gran carga de enfermedad, independientemente de los costos derivados de la implementación de estrategias para el control del vector. Por todo ello, más la tendencia cíclica de presentarse, el dengue se ha convertido en América en un verdadero reto para los sistemas de salud.²

Este problema ha venido ganado terreno en el marco de las prioridades de salud y Colima no es la excepción. En nuestro país, y en particular en nuestro estado, desde hace 30 años se vienen observando brotes y epidemias cada vez más con una progresión de casos casi de manera exponencial, derivado de la migración, la globalización, la urbanización y el cambio climático.

La más alta incidencia de casos de dengue en el estado ocurrió en el año 2002 con 9,630 casos con costos, sólo por la atención hospitalaria, de 44,779,500 pesos y las pérdidas económicas inminentes no cuantificadas. En 2009, Colima ocupó el primer lugar en tasa de todo el país, ubicándose entre los primeros en el mundo entero con 4,982 casos con un costo de atención hospitalaria de 23,166,300.00 de pesos, aportando en alguna semana de 2009 el 22% del total de casos del país, mientras que el total de la región Occidente aportaba 45%.²

Esto motivó que el Gobierno del Estado de Colima instrumentara acciones como eje de una política pública e invirtiera en investigación y prevención a través de una de las estrategias de saneamiento básico, participación comunitaria, de control larvario y control químico más exitosa documentada en la entidad, apoyadas con: vigi-

lancia epidemiológica, entomológica y de laboratorio, implantada en el año 2010 con intervenciones estratégicas e innovadoras con el fin de prevenir y controlar los casos del dengue en Colima y contribuir a su control en la región centrooccidente del país.^{3,4}

Se realizó una investigación conjunta con la Universidad de Colima, de la que se derivó información que fue incorporada a la estrategia. Destaca por su importancia el rociado preventivo anticipatorio, ante la presencia de densidades elevadas moscos *Aedes aegypti*, sin casos de dengue en la localidad.⁵

Otra de las acciones fundamentales de esta estrategia fueron los Días Estatales de Descacharización, orientada de acuerdo con los sitios y tiempos en donde existía el mayor riesgo de trasmisión del dengue con el lema: “Todos juntos, al mismo tiempo, una misma tarea: eliminar cacharros” con la centralidad de las personas y el papel fundamental de las comunidades en la acción sanitaria con dos ejes fundamentales: el saneamiento básico a través de la descacharrización con participación comunitaria, principalmente para la eliminación de criaderos del vector y la detección temprana de casos clínicos. (Búsqueda y reporte de individuos con fiebre)

MATERIAL Y MÉTODO

El Centro Nacional de Prevención y Control de Enfermedades (CENAPRECE) promovió la implantación de una estrategia de manejo integrado del dengue, que incluyera acciones anticipatorias para reducir los riesgos de trasmisión y de respuesta inmediata ante la aparición de casos para contener brotes y evitar su diseminación, apoyadas con estrategias de participación social y comunitaria con participación de los tres niveles de gobierno, fortaleciendo las acciones de promoción a la salud, control de vectores y estrategias de comunicación de riesgo. Además, de fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica a través de la implantación y operación del Sistema Integral de Información de dengue dentro del SINAVE en los estados y el reforzamiento de la vigilancia en municipios centinela y la estandarización de los lineamientos para el diagnóstico específico y diferencial de los casos de dengue que favorezcan la consolidación de la Red Nacional de Laboratorios.

Apoyada con una adecuada regionalización operativa con equipos de respuesta rápida federal-estatal e insumos para el control en situaciones de contingencia, en

particular para las diferentes regiones del país, instrumentado con recursos federales y estatales, con apoyo en grupos de trabajo regionales que permitirían generar una respuesta oportuna en los aspectos de vigilancia epidemiológica, control de vectores, atención médica y manejo de crisis.

Tomando como base los lineamientos nacionales, Colima estableció un objetivo general que fue el de contribuir al control del dengue en la región centrooccidente de México, al reducir los riesgos, mantener bajo control epidemiológico al dengue y evitar defunciones por esa causa en el estado de Colima, a través de estrategias innovadoras y eficientes: *A. Participación social. B. Medidas de prevención y control. C. Comunicación Social. D. Investigación operativa y E. Seguimiento y evaluación.*⁴

A. Participación social: Coordinado por el Gobierno del Estado y la Universidad de Colima y con el apoyo de los tres órdenes de gobierno (Gobierno Federal, Estatal y Municipal), el Sector Salud, Iniciativa Privada Organizada (COPARMEX, CANACINTRA, CANACO, CMIC, CANIRAC, etc.), medios masivos de comunicación, sociedad civil organizada y otras instancias de Protección Civil (Bomberos, Cruz Roja, etc.). Se convocó a participar en la Estrategia Estatal de Combate al Dengue.

1. En coordinación con la Universidad de Colima se lograron tres días estatales de descacharrización, en los meses de marzo, mayo y octubre de 2010, con la incorporación de 22,270 alumnos, trabajadores universitarios y de salud que permitió, junto con la Jornada Nacional de Saneamiento Básico, recolectar poco más de mil toneladas de cacharros y realizar las recomendaciones de saneamiento a la población. Se contó con la participación de los Ayuntamientos y diversas organizaciones civiles y militares, apoyados en la estrategia de patio y azotea limpia, así como control larvario y fumigación de la vivienda.
2. Con el apoyo de las empresas cementeras Apasco y Cemex y las 167 llanteras establecidas en el estado, se lograron destruir 51,700 llantas.
3. Certificación de siete hoteles con entornos saludables y libres de criaderos.

B. Medidas de prevención y control

1. Vigilancia epidemiológica, entomológica (ovitrampas) y de laboratorio.
2. Sistema de georreferenciación de los casos para estudio de comportamiento histórico de la endemia por localidad.
3. Con recursos federales, estatales y municipales se integró un equipo de 331 trabajadores de vectores de base y de contrato, distribuidos con base en la estratificación de riesgo, con funciones operativas, de capacitación y de supervisión.
4. Rociado intradomiciliario con lambdacialotrina en 3,354 casos probables de dengue y a cuatro casas alrededor del domicilio por única vez protegiendo a 48,288 habitantes y en las escuelas en los tres periodos vacacionales al 100%.
5. Tres ciclos de rociado espacial con fenotrina con máquinas pesadas ULV de cuatro fases cada uno en 120,329 hectáreas trabajadas.
6. Visita y tratamiento de 772,105 casas en cuatros ciclos completos de control larvario con Temefos (abatimiento y control de criaderos).
7. Control químico y físico en casas abandonadas, con apoyo de los ayuntamientos.

C. Comunicación social

Definir una estrategia de comunicación social que permita informar a la población la estrategia e implantación, la participación de las instituciones y de los segmentos de la población participantes, así como de los resultados que se van obteniendo.

1. Se estableció una estrategia de comunicación cuyo objetivo era posicionar en la población que el riesgo de padecer dengue estaba dentro de la casa y que la responsabilidad del *Patio y la azotea limpia* es su responsabilidad. Con el lema *Saquemos al dengue de nuestra casa. Sácalo, Sácalo.*
2. La estrategia se apoyaba con el lema: *“Todos juntos, al mismo tiempo, una misma tarea: eliminar cacharros”* utilizado en los días estatales de descacharrización, así como una pagina de Internet de la Universidad de Colima <http://cenedic.ucol.mx/noaldengue/> que permitía a los alumnos que

participaban en ella ubicar su área de participación, su supervisor y recibir la capacitación en línea.

- Una página de Internet www.salud.col.gob.mx y un número telefónico 01800DESALUD (018003372583)
- Se realizó una inversión de \$5,738,560.00 para el plan de medios impresos, electrónicos, de radio y televisión. (Figura 1)



Figura 1. Estrategias de comunicación social en Colima.

D. Investigación operativa

- Análisis de la información del Proyecto FOMIX Colima-CONACYT 2008-2010, como insumos para evaluar las estrategias utilizadas.⁵
- Se intensifican las acciones de rociado preventivo en colonias sin casos de dengue pero con un incremento de moscos adultos en los dos municipios más productores de casos de dengue (Manzanillo y Tecmán); aunado al rociado intradomiciliario, la aplicación se abate y el saneamiento es básico.
- Participar en nuevos proyectos de investigación en 2011.

E. Seguimiento y evaluación

- Envío semanal de la información epidemiológica, entomológica y de laboratorio por municipio.
- Evaluación del rociado intradomiciliario como intervención en el control, así como del rociado preventivo, ante la presencia de moscos *Aedes aegypti* adultos, sin casos de dengue.
- Análisis de los índices de casa positiva, de recipiente positivo y de Breteau (relación de depósitos y casa) previo a las acciones de saneamiento básico con una encuesta inicial y posterior a ellas.

Análisis de la información generada en la plataforma de dengue de la Dirección General Adjunta de Epidemiología.

Se establecieron tres metas ejes para evaluar las intervenciones, la primera era reducir la incidencia anual de casos confirmados de dengue y fiebre hemorrágica por dengue en 20%, mantener la letalidad por debajo de 1% y reducir en 50% el número de colonias con alto riesgo de densidad de moscos y larvas; para eso se realizó un seguimiento semanal, con reportes informativos en los ámbitos municipales y jurisdiccionales a todos los socios de la estrategia, como parte de una evaluación periódica.

La implantación de esta estrategia, apoyada con los Días Estatales de Descacharrización fue orientada de acuerdo con los sitios y tiempos en donde existía el mayor riesgo de transmisión del dengue con el lema: “Todos juntos, al mismo tiempo, una misma tarea: eliminar cacharros” con la centralidad de las personas y el papel fundamental de la comunidad a través de los municipios. (Figura 2)



Figura 2. Días estatales de descacharrización en Colima.

Definiciones operacionales

Aedes: género de la clase insecta, del orden Diptera de la familia Culicidae, subfamilia Culicinae, tribu Aedini constituida por 41 subgéneros y 1019 especies mundiales. Las especies *A. aegypti* y *A. albopictus* son trasmisoras del *Flavivirus dengue*. Este género puede transmitir también otros arbovirus.

Clasificación: la emitida por la OMS en 1997 se revisó en el año 2004, y desde 2009 la que se encuentra en uso es la siguiente:¹¹

Esta nueva clasificación señala cuatro categorías, destaca el dengue grave y el dengue no grave, atribuyéndoles un valor pronóstico y, por tanto, una utilidad en la toma de decisiones de manejo:

1. Dengue no grave
 - a) Sin signos de alarma (grupo A)
 - b) Con signos de alarma (grupo B)
2. Dengue grave (grupo C)
 - a) Manifestaciones de fuga plasmática.
 - b) Hemorragia grave.
 - c) Afectación orgánica grave.

Dengue: enfermedad transmitida por mosquitos y producida por arbovirus de la familia Flaviviridae, que tiene cuatro serotipos. Su trascendencia radica en que produce brotes explosivos de formas clásicas, con brotes simultáneos de formas hemorrágicas o de choque grave en menor cantidad.⁵

Hábitat: área o espacio con todos sus componentes físicos, químicos, biológicos y sociales, en donde los seres vivos encuentran condiciones propicias para vivir y reproducirse.⁵

Insecticida: sustancias químicas o biológicas que eliminan los vectores o evitan el contacto con el humano, dirigidos a cualquiera de sus estadios de desarrollo (huevo, larva, pupa o imago).⁵

Larvicida: insecticida que mata larvas de los insectos.⁵

Nebulización ULV, volumen ultrarreducido: procedimiento para la aplicación espacial de los insecticidas, a dosis muy pequeñas en grado técnico, o soluciones concentradas menores de 500 mL/ha, en gotas fraccionadas cuyo diámetro óptimo debe fluctuar entre 15 y 50 micras.⁵

Patio limpio: estrategia donde se fomenta que los residentes de los hogares sean quienes contribuyan a la formación de entornos saludables para prevenir la formación de sitios de crianza larvaria de mosquitos.⁵

Transmisión: los virus del dengue se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos *Aedes* hembra infectados, que adquieren el virus mientras se alimentan de la sangre de una persona infectada. Tras la incubación del virus (entre 8 y 10 días), un mosquito infectado es capaz de transmitir el virus por el resto de su vida durante la picadura y la alimentación; las hembras infectadas también pueden transmitir el virus a su descendencia por vía transovárica (a través de los huevos), pero todavía no se ha definido el papel de este mecanismo en la transmisión del virus al ser humano.

Los seres humanos infectados son los principales portadores y multiplicadores del virus, sirviendo como fuente de virus para los mosquitos no infectados. El virus circula en la sangre de los seres humanos infectados durante 2 a 7 días, coincidiendo aproximadamente con el periodo febril; los mosquitos *Aedes* pueden adquirir el virus cuando se alimentan de una persona durante este periodo. Algunos estudios han revelado que los monos de ciertas zonas del mundo desempeñan una función similar en la transmisión.^{1,6}

Signos y síntomas

Las características clínicas del dengue varían según la edad del paciente. Los lactantes y niños pequeños pueden tener fiebre y erupciones cutáneas. Los niños mayores y los adultos pueden tener fiebre leve o la enfermedad invalidante clásica, de aparición brusca, con fiebre elevada, cefalea grave, dolores retrooculares, musculares y articulares y erupciones cutáneas.^{1,6}

Vector: transportador viviente y trasmisor biológico del agente causal de enfermedad. Para efectos de esta NOM, se refiere al artrópodo que transmite el agente causal de una enfermedad, por picadura, mordedura, o por sus desechos.⁵

Vigilancia epidemiológica: proceso dinámico para la colección, sorteo, monitoreo continuo, análisis y disseminación de datos de ocurrencia de enfermedad en una población.

Fiebre hemorrágica por dengue/dengue hemorrágico: es una complicación potencialmente mortal que se caracteriza por fiebre elevada, a menudo con hepatomegalia, y en casos graves con insuficiencia circulatoria. Con frecuencia empieza con aumento brusco de la temperatura acompañado de rubor facial y otros síntomas gripales. La fiebre suele durar 2 a 7 días y puede llegar a 41°C, acompañándose a veces de convulsiones y otras complicaciones.

En los casos de dengue hemorrágico moderado todos los síntomas y signos disminuyen una vez que ha cedido la fiebre. En los casos graves, el estado del paciente puede deteriorarse súbitamente tras algunos días de fiebre; la temperatura desciende, aparecen signos de insuficiencia circulatoria, y el paciente puede entrar rápidamente en estado de choque, fallecer en 12 a 24 horas, o recuperarse rápidamente tras un tratamiento médico apropiado.^{1,7}

Análisis estadístico

En el análisis se empleó estadística descriptiva [porcentajes, media, desviación estándar, percentiles, razón de momios (RM) e intervalos de confianza (IC); e inferencial (prueba de Friedman). Se utilizaron los programas estadísticos y de cómputo SPSS 10.0 y Epi Info 6.04b

RESULTADOS⁴

La estrategia de combate al dengue fue efectiva al lograr y superar las metas planteadas pues se logró reducir 81.4% el número de casos de dengue con respecto del año anterior; se ubicó el índice de casa positiva en 0.5%, el de recipiente positivo en 0.2% y el de Breteau en 0.7%. (Cuadro 1)

Cuadro1. Impacto de la estrategia

Año	2008	2009	2010
Defunciones	0	6	1
Bajar la incidencia de casos en 2010 en 20% con respecto al año anterior (bajaremos el doble de la meta nacional, que es de 10%)			-81.35%
Reducir en 50% el número de colonias con alto riesgo de densidad de moscos y larvas; es decir, bajar de 364 a 182, logrando: 240			84.8%
Bajar los índices de casa positiva de 12% a menos de 5%		ENCUESTA 11.5%	VERIFICACION 0.5%
Bajar los índices de recipiente positivo de 7% a menos de 2%		3.2%	0.2%
Bajar los índices de Breteau (relación de depósitos y casa) de 12 a 5%		14.9%	0.7%

*Encuesta es el estudio entomológico previo que determina el riesgo para realizar las actividades de control larvario.

**Verificación es el estudio entomológico que determina el control de calidad de las actividades realizadas 24 o 48 h después de las mismas.

Las intervenciones que fueron parte de la estrategia modificaron sustancialmente el comportamiento de los casos a lo largo del año, disminuyó el número de casos por semana en la primera mitad del año y se eliminó el “pico” de casos que se había venido registrando en la segunda mitad de los dos años anteriores. La distribución de los casos registrados en el año 2010 fue significativamente diferente a la registrada en los dos años anteriores (p <0.001, Friedman). (Figura 3)

De la casuística observada, los municipios de Manzanillo, Tecomán, Colima y Villa de Álvarez concentraron 89.5% de los casos. De acuerdo con su tasa por 100,000 habitantes de la población general, sobresalen los municipios de Manzanillo, Armería y Tecomán. Por la estimación indirecta del riesgo (razón de momios) tienen un riesgo mayor al poblacional los municipios de Manzanillo y Armería; un riesgo igual al poblacional los municipios de Coquimatlán, Ixtlahuacán y Tecomán; y un riesgo menor al poblacional los municipios de Colima, Comala, Cuauhtémoc, Minatitlán y Villa de Álvarez. Se observó variabilidad en la reducción de casos por municipio; Manzanillo en los últimos años venía presentando la mayor problemática y fue en el que se logró la menor reducción (62.2%). (Cuadro 2)

La notificación de los casos registrados provino, casi en su totalidad, de las instituciones públicas de atención a la salud, y entre éstas se observó acentuada diferencia. La Secretaría de Salud y Bienestar Social (SSA), que tiene bajo su responsabilidad 39.6% de la población [población abierta y derechohabientes del Seguro Popular], notificó 72.7% de los casos de FD y 58.5% de los casos de fiebre hemorrágica por dengue; el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que es responsable de 48.3% de la población, reportó 22.5% de los casos de dengue y 29.0% de los casos de fiebre hemorrágica por dengue. El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) con 10.4% de la población bajo su responsabilidad, reportó 4.0% de los casos de dengue y 8.5% de los casos de fiebre hemorrágica por dengue. (Figura 4)

La distribución de los casos registrados según el grupo etario en el que se presentaron muestra que la mayor tasa por 100,000 habitantes, y el mayor riesgo se encuentran en el grupo poblacional de 0 a 14 años de edad. (Cuadro 3)

Se cumplieron las metas eje al reducir la incidencia de casos comparativamente con el 2009 (81%), se redujo la mortalidad a dos defunciones y de 364 colonias a 182; es decir, 85% menos colonias con alto riesgo, aunado a lo anterior se obtuvieron los siguientes resultados:

- I. Alineación de recursos federales, estatales y municipales, con un objetivo común (68 millones de pesos).
- II. Se excluyeron en el mes de noviembre del 2010 los municipios de Manzanillo y Tecomán de los

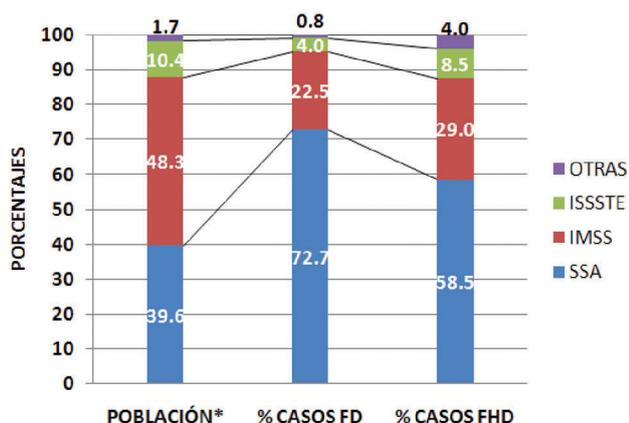


Figura 4.

*Con la cobertura descrita en el PED 2009-2015
http://www.colima-estado.gob.mx/transparencia/archivos/plan_estatal_2009-2015.pdf

- V. Participación en la Jornada Nacional de Saneamiento Básico del 2 al 14 de agosto del año en curso con los megaoperativos municipales (37 localidades urbanas). Se trataron 115,263 viviendas, 14,554 hectáreas nebulizadas con maquinas pesadas, así como actividades de casa y patio limpio, detección de individuos febriles y rociado intradomiciliario rápido, atención integral en áreas limítrofes.

DISCUSION

La incidencia del dengue ha aumentado extraordinariamente en todo el mundo en los últimos decenios. Alrededor de 2,500 millones de personas (dos quintos de la población mundial) corren el riesgo de contraer la enfermedad. La OMS calcula que cada año puede haber 50 millones de casos de dengue en todo el mundo y conforme la enfermedad se propaga a nuevas zonas, no sólo aumenta el número de

casos, sino que se están produciendo brotes explosivos.¹

Los planteamientos de riesgo en los que el Gobierno del estado de Colima, en coordinación con la Universidad de Colima y las instituciones del sector salud del estado, se basaron para implantar la estrategia estatal de combate al dengue, como parte de una política pública de salud, con la participación de los sectores públicos, social y privado fueron los siguientes:

- a) Que no se pueda reducir el riesgo de la población de padecer dengue, por ineficiente control o por circulación de nuevos serotipos.
- b) Que no sea posible mantener la letalidad por dengue en menos de 1%, por atención médica inadecuada o por incremento de los casos.
- c) Que no se logre un balance adecuado de costo-efectividad en el programa de prevención y control del dengue por uso inadecuado de los recursos o por poca participación de la comunidad.

Aunque los cambios conductuales de la ciudadanía logrados sólo fueron aceptar las acciones en su entorno, también fueron observadores; por esto puede decirse que la población tiene el conocimiento, pero será necesario instrumentar acciones que consoliden la estrategia, que funcionó ante la alarma y urgencia, pero falta ese cambio de comportamiento que la garantice, como adquirir conductas saludables en el tiempo. Es necesario encontrar los caminos para hacer que la gente no trate de buscar al culpable afuera, porque definitivamente el culpable está dentro, muchas veces, dentro de la casa. Saquemos al dengue de nuestra casa.

Nos falta mantener en forma permanente la participación comunitaria a través de la estrategia de casa, patio y azotea limpia, ya que su implantación efectiva requiere una revisión de la dinámica social y de grupos con los que

Cuadro 3.

Grupo etario	HAB	FD	FHD	TOT	T TOT	OR	IC 95%
0 a 14 años	160,685	298	60	358	222.8	1.50	1.32 - 1.70
15 a 64 años	411,804	408	109	517	125.5	0.84	0.76 - 0.94
65 y más años	36,046	23	7	30	83.2	0.56	0.38 - 0.81
Total	608,535	729	176	905	148.7	1.00	

* CONAPO. Población total de los municipios a mitad de año, 2005-2030
<http://www.conapo.gob.mx/00cifras/proy/municipales.xls>

se debe trabajar, por lo que será necesario trabajar sobre el empoderamiento del programa por la comunidad y ser más proactivos en las acciones realizadas y no reactivos.

En esta estrategia destacó la Universidad de Colima como elemento decisivo de un sistema de salud basado en la atención primaria. En su alumnado posee los conocimientos y habilidades adecuados, además de observar las normas éticas y tratar a las personas con dignidad y respeto, solo con el esfuerzo continuo, trabajo en equipo, coherencia y congruencia estaremos evolucionando y revolucionando la forma de sacar al dengue de nuestra casa.

Prevenir para contribuir a mejores niveles de salud, que permitan no sólo alcanzar las metas del Plan Estatal de Desarrollo 2009-2015, sino mantenerlas como un legado de esta administración, ya que la Atención Primaria a la Salud implantada sigue siendo la principal y más efectiva estrategia para promover la salud y alcanzar el más alto nivel de salud individual, que sienta las bases de una mejor salud pública en Colima.

CONCLUSIONES

La estrategia para el combate del dengue fue efectiva y las oportunidades para mejorarla se ubican en la evaluación de los insecticidas y larvicidas que se utilizan, en la determinación de las cantidades mínimas de sustancias químicas requeridas para el control del vector. En las acciones de la estrategia debe prestarse especial atención a los principales núcleos poblacionales del estado: Colima, Tecmán, Manzanillo y Villa de Álvarez y, de éstas, particularmente al Municipio de Manzanillo donde deberán implementarse acciones específicas para alcanzar mayores reducciones en el número de casos. Hay que reforzar la vigilancia epidemiológica y evaluar periódicamente el número y tipo de reportes que se originan para involucrar al sector privado en la detección, atención y reporte de casos y para determinar si las diferencias en la notificación de casos por parte de las instituciones públicas de atención a la salud corresponden a diferencias en el comportamiento de la enfermedad entre su población derechohabiente, en las prácticas de utilización de los servicios de salud, o solamente reflejan inconsistencias en el sistema de notificación de casos. Analizar la posibilidad de identificar y aplicar otras intervenciones, además de las que hasta ahora se han puesto en práctica, para buscar una reducción

del riesgo entre la población de 0 a 14 años y, mediante investigación, determinar cuáles características de los individuos, del ambiente, o del vector explican el riesgo incrementado en este grupo etario.

En la actualidad, la única manera de prevenir la transmisión del virus del dengue es la lucha contra los mosquitos que transmiten la enfermedad; para esto existen varias alternativas.¹

Saneamiento básico: para lograr la prevención del dengue en el ámbito comunitario se utilizan estrategias de saneamiento básico como las denominadas: “descaharización, casa, azotea, patio limpio y cuidado del agua almacenada”, que buscan concientizar y activar a la población, tanto en el ámbito familiar como en el colectivo, para que se apliquen medidas antivectoriales vitales para la protección individual y colectiva en salud.⁸

Vacuna contra los cuatro serotipos de dengue: inmunización. Aún no se ha aprobado ninguna vacuna contra el dengue. A pesar de algunos progresos, el desarrollo de estas vacunas (para las formas leves y graves) sigue siendo un reto, derivado de que la enfermedad es causada por cuatro virus diferentes y la vacuna deberá ser tetravalente; es decir, debe proporcionar protección frente a los cuatro virus. Los conocimientos acerca de la patogénesis de la enfermedad y las respuestas inmunitarias protectoras están en estudio. El desarrollo y la evaluación clínica de las vacunas experimentales también se ven dificultados por la inexistencia de modelos animales. A pesar de estos desafíos, dos vacunas experimentales se encuentran ya en fase de evaluación clínica avanzada en países endémicos, mientras que varias otras están todavía en fases menos avanzadas de desarrollo. La iniciativa OMS para la investigación de vacunas está prestando asesoramiento técnico y orientación al desarrollo y evaluación de las vacunas contra el dengue.^{1,9}

Ingeniería genética: en la Universidad de California, en Irving, se trabaja en el diseño de una solución ecológica basada en disminuir la musculatura de las alas a las hembras del mosquito *Aedes aegypti*, para que sean incapaces de volar, ya que son éstas las que al infectarse del virus del dengue lo transmiten a los humanos. Aunque los machos crecerán con normalidad, al reproducirse con las hembras en estado salvaje transmitirán los genes modificados y las hembras de la siguiente generación no podrán levantar vuelo y morirán.¹⁰

Agradecimientos

Al Dr. José Ángel Córdova Villalobos, Secretario de Salud del Gobierno Federal, al Centro Nacional de Prevención y Control de Enfermedades de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud de la Secretaría de Salud Federal, a la Universidad de Colima, a la COESPRIS, a los ayuntamientos, al Sector Salud del Estado de Colima, a los trabajadores de la salud y especialmente a los de vectores de la Secretaría de Salud y Bienestar Social del Gobierno del Estado de Colima.

REFERENCIAS

1. www.oms. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. Nota descriptiva N° 117 .Marzo de 2009
2. Costos estimados por la Secretaria de Salud y Bienestar Social del Gobierno del Estado de Colima.
3. Plan Estatal de Desarrollo 2009 2015, Gobierno del Estado de Colima
4. Programa Integral de Dengue del Estado de Colima 2010
5. Programa de Acción Específico 2007-2012. Dengue Primera edición 2008 D.R.© Secretaría de Salud Lieja 7, Col. Juárez 06696 México, D.F. ISBN: 978-607-460-055-1
6. Reporte 2010 del Proyecto de Investigación FOMIX Colima-CONACYT 2008-2010 realizada 2009 Universidad de Colima y Gobierno del Estado de Colima. En prensa
7. Manual para la Vigilancia, Diagnóstico, Prevención y Control del Dengue. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. CENAVECE.2005
8. Guía de Participación comunitaria para la prevención y control del dengue. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. CENAVECE.2005
9. vacuna.dengue.com. Programa global de estudios clínicos de Sanofi Pasteur para el desarrollo de una vacuna contra el dengue.
10. www.uci.edu/ aedesaggyptigeneexpresionprofile@uci
11. Manejo del dengue no grave y el dengue grave, México: Secretaría de Salud, 2008.

Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2

Sergio Zúñiga-Guajardo,* Jorge Aldrete Velasco,** Elvira Graciela Alexanderson Rosas,*** María del Rosario Arechavaleta Granell,**** Eduardo García García,¹ Pedro Alberto García Hernández,² Guillermo González Gálvez,³ Victoria Mendoza Zubieta,⁴ Rafael M Violante Ortiz⁵

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una pandemia mundial y en la actualidad una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad y representa una enorme carga económica para las instituciones de salud. Las complicaciones crónicas de la diabetes son frecuentes, progresivas, graves y costosas. Los tratamientos actualmente disponibles tienen diversos mecanismos de acción; sin embargo, ninguno modifica la fisiopatología de la enfermedad, con lo que el deterioro progresivo de las células beta pancreáticas continúa de manera inexorable y algunos de ellos pueden incluso asociarse con efectos adversos, como: hipoglucemia, ganancia de peso, efectos gastrointestinales y edema periférico. Los nuevos medicamentos basados en el efecto sobre las incretinas reducen favorablemente la hemoglobina glucosilada (A1c), inducen la pérdida de peso y tienen bajo riesgo de hipoglucemia. Liraglutide es el primer análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) aprobado para su administración una sola vez al día. Los resultados de los estudios del programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) mostraron que su efecto es favorable sobre la A1c, con disminución del peso corporal mantenida a lo largo del tiempo y con un bajo riesgo de hipoglucemia, con un perfil metabólico favorable sobre los lípidos y la presión arterial sistólica. Además, puede indicarse desde etapas tempranas de la enfermedad y combinarse prácticamente con cualquier antidiabético. Este artículo revisa detalladamente el programa LEAD y la evidencia más reciente relacionada con este novedoso medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, liraglutida, análogo de GLP-1, incretinas

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a worldwide pandemic and currently represents one of the main causes of morbidity and mortality for health care systems. Associated complications are frequent, progressive, severe and costly. Although currently available treatments have diverse mechanisms of action, none of them modify the physiopathology of the disease, so the pancreatic beta cell degeneration progresses inexorably and some of them can be associated with several adverse effects including hypoglycemia, weight gain, gastrointestinal effects and peripheral edema. New medications based on effects on incretins favorably reduce glycosylated hemoglobin (A1c), induce weight loss and have a low risk of hypoglycemia. Liraglutide is the first type 1 glucagon-like peptide (GLP-1) analogue approved for once daily administration. The LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) study program results have demonstrated its favorable effect on A1c, with sustained weight loss and a low risk of hypoglycemia, evidencing a favorable metabolic profile for effects on lipids and systolic blood pressure. Also, its use can be initiated since the earliest stages of the disease and combined with any antidiabetic regimen. The following article thoroughly reviews the LEAD program and the most current evidence available for this innovative treatment option for DM2.

Key words: diabetes mellitus type 2, liraglutide, GLP-1 analogue, incretines.

* Profesor de Medicina, adscrito al servicio de Endocrinología del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Médico internista colegiado, exsecretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México (2007-08). Director General de Paracelsus.

*** Médico especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Pabellón 108, Hospital General de México, SS.

**** Unidad de Patología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, IMSS.

¹ Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS.

² Profesor de Medicina, adscrito al servicio de Endocrinología del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

³ Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, SS.

⁴ Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁵ Endocrinólogo e internista, Hospital General número 6, Ciudad Madero, Tamaulipas, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Sergio Zúñiga Guajardo. Av. Henri Dunant 100, primer piso, colonia del Prado, Monterrey 64410, NL. Correo electrónico: sergiozungua@gmail.com

Recibido: 24 de octubre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Zúñiga-Guajardo S, Aldrete-Velasco J, Alexanderson-Rosas EG, Arechavaleta-Granell MR y col. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. Med Int Mex 2011;27(2):141-159.

www.nietoeditores.com.mx

La diabetes mellitus tipo 2 es una pandemia mundial y en la actualidad es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad y representa una enorme carga económica para las instituciones de salud.^{1,2} Esta pandemia refleja el rápido incremento del sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y la vida sedentaria actual en niños, jóvenes y adultos de México y otros países.²⁻⁴ La proyección del comportamiento epidemiológico hacia un futuro crecimiento de la prevalencia de estas enfermedades amenaza con crear una crisis mundial de salud pública.

Las complicaciones crónicas de la diabetes son frecuentes, progresivas, graves y costosas. Incluyen la enfermedad macrovascular (enfermedad coronaria, evento cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), enfermedad microvascular (nefropatía, neuropatía y retinopatía), así como insuficiencia cardíaca y enfermedad periodontal, que son responsables de la reducción en la esperanza de vida en ambos géneros.⁵

La diabetes es una enfermedad progresiva caracterizada por la disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos y que se acompaña de mayor secreción de glucagón por las células alfa, resistencia a la insulina en el músculo, tejido adiposo e incremento en la producción hepática de glucosa.^{5,6} El número de células beta se va reduciendo en forma progresiva y al momento del diagnóstico se ha perdido 50% de la masa de las mismas en comparación con personas con tolerancia normal a la glucosa.⁶ El estudio prospectivo del Reino Unido UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) demostró que la enfermedad progresa independiente del tratamiento mediante cambios en el estilo de vida o la monoterapia con sulfonilureas, metformina o insulina.⁵

Los tratamientos actualmente disponibles tienen diversos mecanismos de acción: actúan estimulando la secreción de insulina (sulfonilureas y glinidas), disminuyen la resistencia a la insulina (glitazonas y metformina) o retrasan la absorción de la glucosa en el intestino (acarbosea).^{7,8} Ninguno de ellos evita o reduce el deterioro de la función de la célula beta, aunque el estudio "ADOPT" (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) y otros de menor duración han demostrado que las glitazonas pueden mantener el control glucémico durante mayor tiempo lo que pudiera sugerir que pueden preservar la función de la célula beta a diferencia de la metformina y las sulfonilureas.⁹ Ninguno de estos medicamentos modifica la secreción de glucagón, que se encuentra elevada en los pacientes con

diabetes mellitus tipo 2. Los antidiabéticos orales clásicos se asocian con efectos colaterales como ganancia de peso (sulfonilureas, glinidas y glitazonas), hipoglucemia (sulfonilureas y glinidas), acidosis láctica (metformina), efectos gastrointestinales (metformina y acarbosea), edema periférico y fracturas (glitazonas).^{8,9} La insulina puede disminuir la hemoglobina glucosilada (A1c) hasta lograr las metas;⁸ sin embargo, se ha asociado con mayor riesgo de hipoglucemia e incremento de peso (Cuadro 1).

El Grupo de estudio de hipoglucemia del Reino Unido (*UK Hypoglycaemia Study Group*) realizó un estudio observacional durante 9 a 12 meses en seis centros del Reino Unido para el cuidado de la diabetes con el fin de valorar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipos 1 y 2. En total, participaron 383 pacientes que se dividieron en tres grupos de tratamiento para diabetes mellitus tipo 2: 1. Sulfonilureas, 2. Insulina durante menos de dos años y 3. Insulina durante más de cinco años y en dos grupos de tratamiento para diabetes mellitus tipo 1. Grupo 1: menos de cinco años de duración de la enfermedad y 2. Grupo 2: >15 años de duración de la enfermedad. Se realizó registro de automonitoreo de la glucosa.¹⁰

Entre los resultados de este estudio se encontró que la hipoglucemia leve en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina con menos de dos años de uso era menos frecuente que en los pacientes tipo 1 y con menos de cinco años de duración de la enfermedad (tasa promedio: 4 frente a 36 episodios por sujeto-año, $p < 0.001$). En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas o insulina durante menos de dos años no se observaron diferencias en cuanto a episodios de hipoglucemia (ambos grupos presentaron un riesgo de hipoglucemia grave de 7%). La tasa de hipoglucemia severa fue comparable en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas o con insulina por menos de dos años (0.1 y 0.2 episodios por sujeto/año) y menos frecuente que en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Se concluyó que la aplicación de insulina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la frecuencia de hipoglucemia es equivalente a la observada en pacientes tratados con sulfonilureas y considerablemente más baja que durante los primeros cinco años de tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.¹⁰

Un factor que contribuye a la falla de la célula beta es la significativa reducción del efecto de las incretinas,¹¹ que consiste en aumentar la secreción de insulina esti-

Cuadro 1. Tratamientos antidiabéticos disponibles

<i>Tratamiento</i>	<i>Reducción Hba1c %</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Efectos colaterales</i>
Cambios al estilo de vida	1.0 a 2.0	Amplios beneficios	Insuficiente y poco sostenible en el tiempo, difícil de generalizar por pobre apego
Metformina	1.0 a 2.0	Peso neutro. Mejora el perfil de lípidos	Gastrointestinales, contraindicado en insuficiencia renal
Sulfonilureas	1.0 a 2.0	Efectivo y rápido	Ganancia de peso e hipoglucemia
Tiazolidinedionas	0.5 a 1.4	Mejora el perfil de lípidos. Control glucémico perdurable	Retención de líquidos, insuficiencia cardiaca congestiva, ganancia de peso y fracturas
Meglitinidas	0.5 a 1.5	Rápido y efectivo	Ganancia de peso. Repaglinida tiene menor ganancia de peso que SU; requiere tres dosis al día, hipoglucemia
Insulina	1.5 a 3.5	Sin límite de dosis, mejora el perfil de lípidos	Inyectable, ganancia de peso, hipoglucemia
Inhibidores de la α -glucosidasa	0.5 a 0.8	Neutral en el peso. No hipoglucemias	Eventos gastrointestinales, dosis tres veces al día
Análogos de la amilina	0.5 a 1.0	Pérdida de peso	Tres inyecciones al día, costo elevado
Inhibidores de la DPP-4	0.5 a 0.8	Neutral en el peso	Seguridad a largo plazo no establecida
Agonistas de la GLP-1	0.5 a 1.0 Reducción promedio en metaanálisis 1.4%	Pérdida de peso	Inyectado, eventos gastrointestinales, experiencia limitada

mulada por la glucosa por efecto de péptidos intestinales insulíntrópicos. Las incretinas son hormonas peptídicas producidas por las células K y L del intestino, como el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y que son liberadas al torrente sanguíneo en respuesta a la ingestión de nutrientes.¹² Ambas hormonas estimulan la secreción de insulina de una manera dependiente de la concentración de glucosa; por tanto, el riesgo de hipoglucemia es mínimo.¹² Muchos estudios han demostrado que hay una respuesta alterada del efecto incretina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como resultado de un severo defecto de la sensibilidad en la célula beta para el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa y una reducción de la secreción de GLP-1 inducida por alimentos.^{11,12} Se considera que la alteración del efecto de las incretinas contribuye al retraso y a la reducción de la respuesta de la insulina durante la ingestión de alimentos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.¹² Además de incrementar la secreción de insulina dependiente de la glucosa, el GLP-1 suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el apetito, disminuye la ingesta energética y produce pérdida del peso corporal. Estudios en animales han demostrado que el GLP-1 inhibe la apoptosis de la célula beta, promueve la neogénesis, la proliferación celular e incrementa la masa de células beta.^{12,13} Así, el

tratamiento basado en incretinas podría rescatar la función de la célula beta en humanos, lo que podría tener un gran impacto en el tratamiento de la diabetes.

Zander y col. demostraron mejor control glucémico después de seis semanas de la administración por infusión continua subcutánea de GLP-1, mejoría en la función de las células beta y en la sensibilidad de la insulina e indujo la pérdida de 1.9 kg de peso.¹⁴ El GLP-1 nativo es rápidamente degradado por la enzima DPP-4 y tiene una vida media de 1 a 2 min, lo que limita su utilización terapéutica.^{11,12} Estos datos han estimulado el desarrollo de análogos de la GLP-1 más estables y resistentes a DPP-4 y con una vida media más larga.

Los nuevos medicamentos basados en el efecto sobre las incretinas, incluyendo los inhibidores de la DPP-4 como sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina que reducen la concentración de A1c en aproximadamente 0.7 a 1% y tienen un efecto neutro en el peso corporal, asociándose con efectos adversos leves como nasofaringitis, infección de vías respiratorias y cefalea.¹⁵ La exenatida, un agonista del receptor GLP-1 resistente a DPP-4 y que es un derivado de la saliva del monstruo de Gila, reduce la A1c en aproximadamente 0.7 a 1.0% e induce pérdida de peso.¹⁶ Estos nuevos medicamentos reducen las concentraciones de glucosa en la sangre, inducen la pérdida de peso y tienen bajo riesgo de hipoglucemia.

Bioquímica, farmacología y metabolismo de liraglutida

Liraglutida es un análogo de la GLP-1 humana que se administra una vez al día. Su estructura es semejante al GLP-1 nativo con la sustitución de un aminoácido (lisina por arginina en la posición 34), y la unión de una cadena acil del ácido graso palmítico en el C16 un glutamilo en el espacio de la lisina en la posición 26.¹⁷ La sustitución de un solo aminoácido hace que liraglutida tenga 97% de homología con la secuencia de los aminoácidos del GLP-1 nativo. La cadena de ácidos grasos permite que liraglutida forme estructuras heptaméricas (agregados tipo micelas) que retrasan la absorción en el sitio de inyección subcutánea y le proporciona protección contra la degradación por parte de la DPP-4. La concentración máxima se observa después de 10 a 14 h de su aplicación y su vida media es de 11 a 13 h, proporcionando una duración de su acción de 24 horas.¹⁷ La farmacocinética de liraglutida no es afectada por el género, la edad o el sitio de inyección.¹⁸ Después del inicio del tratamiento, la concentración estable se obtiene después de 3 a 4 días.¹⁷

La glucorregulación obtenida con la acción de liraglutida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es mediante el incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la supresión de la secreción de glucagón. Además, disminuye el vaciamiento gástrico después de una o múltiples inyecciones. Liraglutida es un excelente agonista del receptor GLP-1 y produce hipoglucemia en una proporción similar al placebo. La dosis subcutánea de liraglutida administrada durante una hipoglucemia no empeora la respuesta al glucagón o la contrarreguladora normal a la hipoglucemia. Liraglutida es insulínotropo sólo cuando las concentraciones de glucosa se encuentran elevadas.¹⁹ Las interacciones relacionadas con otros medicamentos, como la inhibición de citocromo P450, no tienen significado clínico. El vaciamiento gástrico durante el tratamiento con liraglutida ha producido pequeños cambios en la C_{max} así como un pequeño retraso en la T_{max} del paracetamol, atorvastatina, griseofulvina, lisinopril, digoxina, etinilestradiol y levonorgestrel, cuando se administraron junto con liraglutida.²⁰

Eficacia de liraglutida en los estudios LEAD

El programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de liraglutida en diferentes etapas de la evolución y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y comprende seis

estudios fase 3, aleatorizados, controlados, doble ciego, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada. Estos estudios fueron diseñados para investigar la eficacia y seguridad de liraglutida como monoterapia o en combinación con uno o más agentes antidiabéticos orales (ADO). Se incluyeron 4,456 sujetos de 40 países de los que 2,739 se trataron con liraglutida (Cuadro 1).²¹⁻²⁶

En todos estos estudios la dosis inicial de liraglutida fue de 0.6 mg/día la primera semana, 1.2 mg/día la segunda y 1.8 mg/día a partir de la tercera. En dichos estudios se demostró que liraglutida como monoterapia o en adición a uno o dos agentes antidiabéticos orales, disminuyó las concentraciones de A1c en forma similar o mayor en comparación con agentes antidiabéticos orales, insulina glargina o incluso exenatida.²⁷ En la Figura 1 se presenta un resumen de dichos estudios, donde se muestra la posibilidad de usar liraglutida en las diferentes fases de progresión de la enfermedad.

Liraglutida como monoterapia

LEAD 3: Liraglutida versus glimepirida²³

Estudio aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo y activo, con tres grupos paralelos en el que se evaluó durante 52 semanas a 746 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente evolución; se asignaron dosis de 1.2 o 1.8 mg de liraglutida vía SC una vez al día o glimepirida 8 mg (en un esquema de asignación aleatoria de 1:1:1) (Figura 2). Los pacientes reclutados provenían de ciudades de Estados Unidos y México.

Los criterios de inclusión fueron: adultos de 18 a 80 años de edad con índice de masa corporal (IMC) ≤ 45 kg/m² y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con dieta y ejercicio o la mitad de la dosis máxima de un agente antidiabético oral incluyendo sulfonilureas, meglitinidas, derivados aminoácidos, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa o tiazolinedionas, con niveles de A1c de 7.0 a 10.0% para los pacientes con un agente antidiabético oral o de 7 a 11.0% para los individuos manejados sólo con dieta y ejercicio.

Objetivos: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 52 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en el perfil de glucosa plasmática con automonitoreo en ayunas y posprandial, peso corporal, función de células beta, niveles de presión arterial, niveles de glucagón y cuestionario de calidad de vida (las características demográficas de los participantes se detallan en la Cuadro 2).

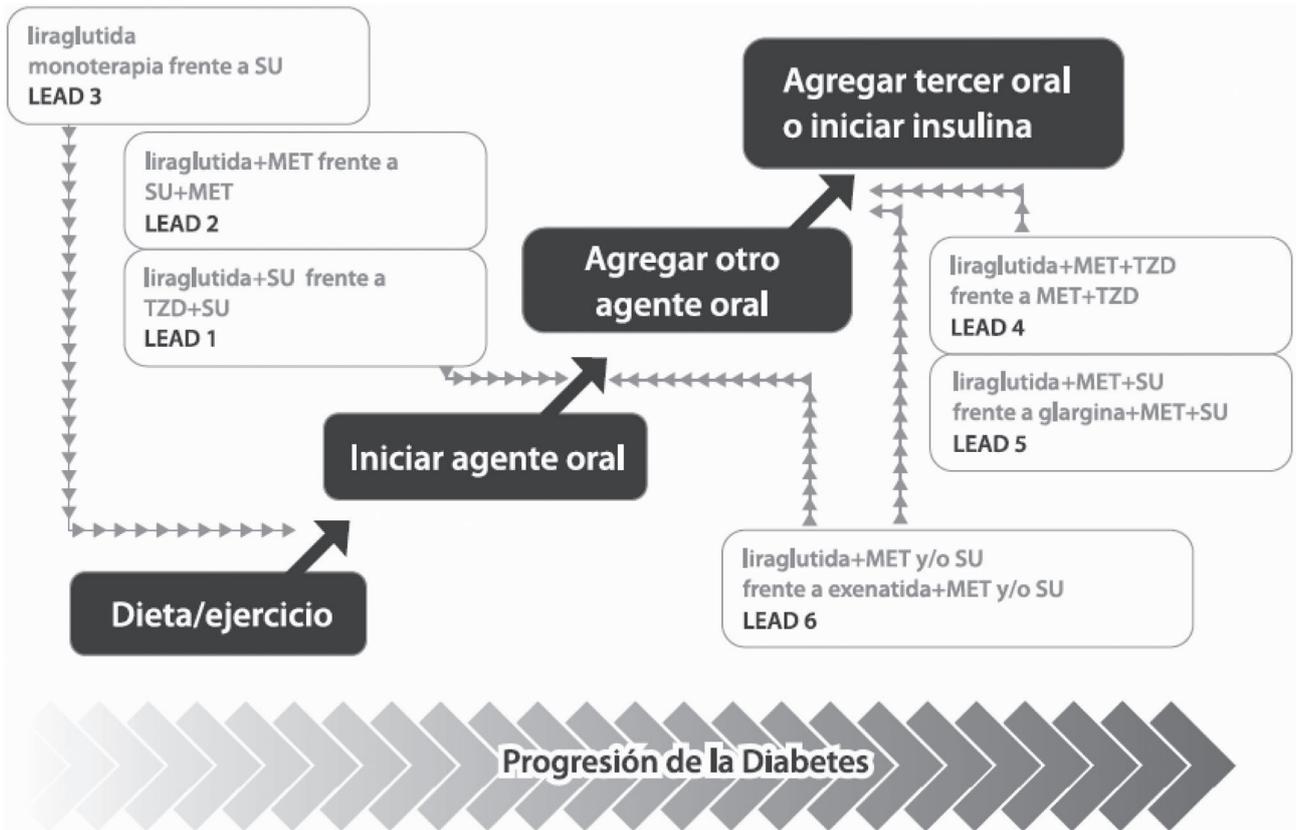


Figura 1. Resumen del desarrollo de los estudios LEAD. LEAD: Efecto y Acción del Liraglutida sobre la Diabetes. Todos los estudios de 26 semanas de duración (LEAD 3=52 semanas); todos los RCT; todos con doble ciego excepto LEAD 5 frente a glargina.²¹⁻²⁶

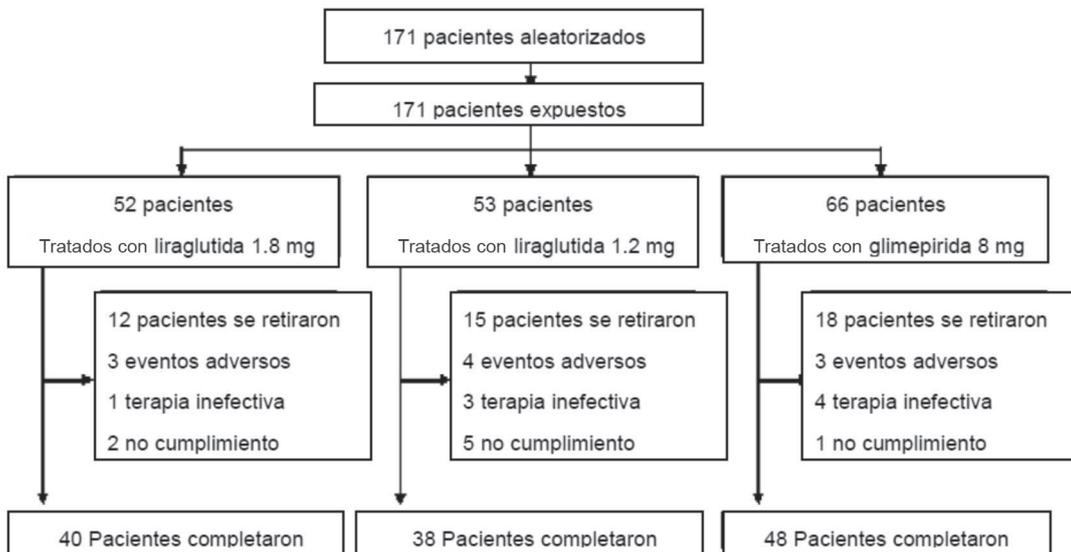


Figura 2. Resumen del grupo de pacientes mexicanos participantes en el estudio LEAD 1.

El estudio encontró que a las 52 semanas de tratamiento la disminución en las concentraciones de A1c fue de 0.51% para glimepirida, respecto a 0.84% con liraglutida a dosis de 1.2 mg y de 1.14% con el mismo fármaco a dosis de 1.8 mg. Los participantes que usaron liraglutida perdieron peso mientras que en los tratados con glimepirida se incrementó.

En el brazo de pacientes mexicanos en este estudio se incluyeron 171 pacientes con edad media de 51.8 ± 9.9 años. Los resultados de este brazo de acuerdo al tratamiento recibido se detallan en la Figura 2 y en el Cuadro 3.

Liraglutida como terapia combinada

En los estudios LEAD 1 y 2 se añadió liraglutida a esquemas de tratamiento con glimepirida o metformina.

LEAD-1: Liraglutida comparada con rosiglitazona y placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con glimepirida²¹

Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulador, controlado con placebo y activo, con cinco grupos paralelos que incluyeron a 1,041 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 provenientes de Europa y Asia previamente tratados con un solo agente antidiabético oral o con terapia combinada (70%), durante un periodo de 26 semanas para evaluar el efecto en el control glucémico. Los pacientes se asignaron a uno de cinco grupos (descritos en la Cuadro 4)

Se eligieron para escrutinio a pacientes adultos entre 18 y 80 años de edad, con $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$ y cifras de A1c

Cuadro 3. Resultados en el brazo de pacientes mexicanos en el estudio LEAD 3 de acuerdo al tratamiento recibido

	Liraglutida 1.2 mg	Liraglutida 1.8 mg	Glimepirida
Reducción de HbA1c	0.5%	1.3%	0.6%
Cambios de glucosa plasmática de ayuno	-3 mg/dl	-26 mg/dl	-11 mg/dl
Cambios en el peso	-2.0 kg	-2.2 mg/dl	+0.9 kg/dl

entre 7 y 11% en monoterapia y entre 7 y 10% en terapia combinada. Al inicio del estudio se suspendió el tratamiento habitual y durante un periodo de cuatro semanas todos los sujetos recibieron de 2 a 4 mg de glimepirida al día. Se asignaron 228 pacientes a cada brazo del estudio, excepto para el grupo placebo en el que se incluyeron a 114 pacientes (las características demográficas de los participantes se describen en el Cuadro 2).

Los objetivos del estudio fueron: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: porcentaje de pacientes que alcanzaban la meta de A1c (≤ 7.0 o $\leq 6.5\%$), glucosa plasmática en ayuno y glucosa plasmática posprandial, cambios en el peso corporal, función de células beta, niveles de presión arterial, frecuencia de hipoglucemia y formación de anticuerpos.

El estudio encontró que después de 26 semanas, el uso conjunto de glimepirida con liraglutida (1.2 o 1.8 mg) produjo mayores reducciones en A1c (-1.1%), en comparación con glimepirida con placebo (+0.2%) o rosi-

Cuadro 2. Resumen de los estudios LEAD

	LEAD 3 Monoterapia	LEAD 2 Metformina combinada	LEAD 1 SU* combinada	LEAD 4 Met* + TZD* combinados	LEAD 5 Met* + SU* combinados	Lead 6 Met*+/- SU* combina- dos
Pacientes aleatorizados	746	1091	1041	533	581	464
Duración del estudio (semanas)	52	26	26	26	26	26
Edad (años)	53.0	56.8	56.1	55.1	57.5	56.7
Duración de la diabetes (años)	5.4	7.4	7.9	9.2	9.4	8.2
GPA** (mg/dL)	171	180	174.4	181.8	165.6	172.8
HbA _{1c} (%)	8.3	8.4	8.4	8.3	8.2	8.2
IMC (kg/m ²)	33.1	31.0	30.0	33.5	30.5	32.9
Peso (kg)	98.8	88.6	81.6	96.3	85.4	93.1

GPA: Glucosa plasmática en ayunas

Cuadro 4. Eficacia de liraglutida en los estudios LEAD

<i>Estudios</i>	<i>HbA1c basal (%)</i>	<i>HbA1c final (%)</i>	<i>GPA* basal (mg/dl)</i>	<i>GPA* final (mg/dl)</i>	<i>Cambio en el peso corporal (kg)</i>
LEAD 3²²					
Monoterapia					
Liraglutida 1.2 mg	8.2	7.5	167.4	154.8	-2.1
Liraglutida 1.8 mg	8.2	7.2	171	149.4	-2.5
Glimepirida 8 mg	8.2	7.8	171	167.4	+1.1
LEAD 1²⁰					
Adición a glimepirida					
Liraglutida 1.2 mg	8.5	7.5	176.4	151.2	+0.3
Liraglutida 1.8 mg	8.4	7.5	180.0	149.4	-0.2
Rosiglitazona 4 mg	8.4	8.0	171.0	163.8	+2.1
Placebo	8.4	8.7	178.2	192.6	-0.1
LEAD 2²¹					
Adición a metformina					
Liraglutida 1.2 mg	8.3	7.5	178.2	151.2	-2.6
Liraglutida 1.8 mg	8.4	7.5	181.8	153.0	-2.8
Glimepirida 4 mg	8.4	7.5	180.0	158.4	+1.0
Placebo	8.4	8.6	185.4	192.6	-1.5
LEAD 4²³					
Adición a metformina + rosiglitazona					
Liraglutida 1.2 mg	8.3	7.0	181.8	138.6	-1.0
Liraglutida 1.8 mg	8.3	7.1	185.4	136.8	-2.0
Placebo	8.3	7.9	180.0	171.0	+0.6
LEAD 5²⁴					
Adición a metformina + glimepirida					
Liraglutida 1.8 mg	8.3	7.0	163.8	138.6	-1.8
Insulina glargina	8.2	7.2	163.8	133.2	-1.6
Placebo	8.3	8.1	169.2	180.0	-0.4
LEAD 6²⁵					
Adición a metformina y/o sulfonilureas					
Liraglutida 1.8 mg	8.2	7.0	176.4	147.4	-3.24
Exenatida 10 µg dos veces al día	8.1	7.3	171.0	160.2	-2.87

*GPA= glucosa plasmática en ayuno

glitazona (-0.4%). La disminución en glucosa posprandial fue mayor con liraglutida a dosis de 1.2 y 1.8 mg (-45 y -48.6 mg/dL, respectivamente) comparado con placebo (-7.2 mg/dL) o rosiglitazona (-32.4 mg/dL). Los cambios en el peso corporal con liraglutida a 1.8 mg (-0.2 kg) y 1.2 mg (+0.3 kg) o placebo (-0.1 kg), fueron menores que con rosiglitazona (+2.1 kg).

LEAD 2. Comparación de liraglutida más metformina versus sulfonilurea (glimepirida) y placebo en diabetes mellitus tipo 2²²

Estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulador, controlado con placebo y activo, con cinco grupos paralelos en los que se estudiaron 1,091 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 26 semanas en tratamiento con

metformina (1500 a 2000 mg/día), y a los que se agregó una de las tres dosis de liraglutida (0.6, 1.2 o 1.8 mg/día), glimepirida (2 a 4 mg/día) o placebo. De los sujetos que participaron, 34% recibían sólo monoterapia y 67% tenían terapia combinada; antes de la aleatorización a todos los pacientes se les cambió el esquema a metformina sola (las características demográficas de los participantes se pueden apreciar en el Cuadro 2).

Objetivos: a) Primario: cambios en A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en valores de glucosa plasmática, peso corporal, composición corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos.

El estudio mostró una reducción significativa de A1c comparable entre la adición a metformina de liraglutida o glimepirida (1.0% con glimepirida o 1.2 mg/1.8 mg liraglutida, 0.7% con 0.6 mg liraglutida). Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia con liraglutida (~3%) fue comparable con la de placebo, pero menor que con glimepirida (17%).

Liraglutida en terapia triple

Fueron dos los estudios que evaluaron a liraglutida en terapia triple, uno de ellos en pacientes tratados con metformina más rosiglitazona (LEAD 4)²⁴ y el otro incluyó a liraglutida con metformina más sulfonilurea (LEAD 5).²⁵

LEAD 4. Liraglutida en combinación con metformina y rosiglitazona en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²⁴

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos durante 26 semanas, que incluyó a 533 sujetos divididos en tres grupos que recibieron: 1.2 o 1.8 mg de liraglutida o placebo en combinación con metformina 2 g/día y rosiglitazona 8 mg/día.

Antes del escrutinio, 20% de los pacientes se encontraba con monoterapia y 80% con terapia combinada con dos agentes antidiabéticos orales. Se eligieron pacientes adultos entre 18 y 80 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 y cifras de A1c ≥ 7.0 a $\leq 11.0\%$ (en el grupo con un agente antidiabético oral) o ≥ 7 a $\leq 10.0\%$ (en el grupo con dos agentes antidiabéticos orales) con cifras de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre 135 a 230 mg/dL e IMC ≤ 45 kg/m². Los pacientes provenían de Estados Unidos y Canadá (las características demográficas de los mismos se describen en el Cuadro 2).

Objetivos: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en el perfil de GPA, cambio en el peso corporal, composición corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos.

El estudio encontró una reducción significativa en los valores de A1c en los dos grupos en que se empleó liraglutida *versus* placebo ($-1.5 \pm 0.1\%$ para 1.2 y 1.8 mg liraglutida, $-0.5 \pm 0.1\%$ para placebo). La pérdida de peso fue dosis-dependiente para liraglutida (1 kg con 1.2 mg y 2 kg con 1.8 mg), con el placebo se presentó incremento de peso (+0.6 kg). Con el uso de liraglutida hubo mayor frecuencia de hipoglucemia leve, pero no hubo ningún evento de hipoglucemia severa.

LEAD 5. Liraglutida vs insulina glargina y placebo en combinación con sulfonilurea y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²⁵

Estudio con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, uno de los cuales (el que recibió insulina glargina) era de etiqueta abierta, en el que se estudiaron durante 26 semanas a 581 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de seis semanas de titulación forzada con metformina y glimepirida. Se incluyeron pacientes adultos de 18 a 80 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 con cifras de A1c entre ≥ 7.0 y $\leq 11.0\%$ (para el grupo con un agente antidiabético oral) o ≥ 7 a $\leq 10.0\%$ (en el grupo que recibía dos agente antidiabético oral) y cifras de GPA entre 126 a 230 mg/dL con IMC ≤ 45 kg/m². Se comparó la eficacia y seguridad de 1.8 mg de liraglutida en combinación con metformina (2 g/día) más glimepirida (2 a 4 mg al día), contra placebo o insulina glargina.

Objetivos del estudio: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en el perfil de glucosa en plasma, cambio en el peso corporal, composición corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos.

Al ingresar al estudio 94% de los sujetos recibía un agente antidiabético oral en combinación. La insulina glargina se tituló de acuerdo con el algoritmo AT LANTUS, para lograr una glucosa plasmática de ayuno menor de 99 mg/dL. Durante las primeras ocho semanas de tratamiento la dosis de insulina fue titulada por el participante de acuerdo al automonitoreo de glucosa capilar. Después

de las primeras ocho semanas de terapia, el monitoreo y la titulación de la insulina fueron a discreción del investigador pero al menos la insulina glargina se ajustó en las semanas 12 y 18 del estudio. Al finalizar el estudio el promedio de glimepirida en los tres grupos fue de 3.9 mg y la dosis promedio de insulina glargina en la última visita fue de 24 UI.

El estudio mostró una reducción más significativa de A1c con la adición de liraglutida en comparación con insulina glargina (-1.33% vs -1.09%) o placebo (-1.09%). Las tasas de episodios de hipoglucemia (mayor, menor, sintomática) fueron 0.06, 1.2, 1.0 eventos/pacientes/año en el grupo de liraglutida (*versus* 0.0, 1.3, 1.0 y 0.0, 1.0, 0.5 con glargina y placebo, respectivamente).

Eficacia de liraglutida comparada con exenatida

LEAD 6. Liraglutida una vez al día vs exenatida dos veces al día en combinación con metformina o sulfonilurea²⁶

El estudio LEAD 6 fue el primero en comparar “*head to head*” la eficacia y seguridad de dos terapias basadas en incretinas con liraglutida, un análogo de GLP-1 y exenatida, un agonista del receptor de GLP-1 basado en exendin.²⁶

Estudio aleatorizado, multinacional (15 países), de etiqueta abierta con comparador activo, grupos paralelos en el que se estudiaron durante 26 semanas a 464 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de 18 a 80 años con cifras de A1c de 7 a 11%, IMC de 45 kg/m² tratados con metformina, sulfonilurea o una combinación de ambos, asignándoles como tratamiento adicional, liraglutida 1.8 mg/día o exenatida 10 mcg dos veces al día, ambos fármacos en proporción 1:1, después de haber sido titulados por dos semanas hasta llegar a esta dosis, seguido por un periodo de mantenimiento de 22 a 24 semanas sin que se permitiera una reducción en la dosis de liraglutida o exenatida. Los agentes antidiabéticos orales que los pacientes tomaban al ingreso se mantuvieron sin cambios a menos que ocurrieran hipoglucemias, en cuyo caso la dosis de la sulfonilurea podía reducirse a no más de 50% de la dosis de inicio. Después de las 26 semanas de tratamiento, los pacientes con exenatida cambiaron a liraglutida, y los pacientes que originalmente recibieron liraglutida continuaron así por un periodo de extensión que duró 14 semanas.

Los objetivos del estudio fueron: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en cifras de

glucosa plasmática en ayuno, perfil de siete puntos en la glucosa plasmática, cambio en el peso corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos (las características demográficas de los participantes se describen en el Cuadro 2).

Liraglutida resultó ser más efectiva que exenatida para reducir las concentraciones de A1c: el cambio promedio al final del estudio en la A1c fue de -1.12% (0.08) vs -0.79% (0.08), respectivamente. La diferencia estimada fue de -0.33% (95% IC de -0.47 a -0.18) y se mantuvo a través del espectro de los diferentes valores de A1c, pero fue aún mayor en aquellos que tenían >10.0% (liraglutida -2.4% vs exenatida -1.2%). Estas diferencias en la A1c entre los grupos de tratamiento no dependieron del tratamiento basal, IMC, país, género, origen étnico o edad, porque los efectos de interacción no fueron significativos (p>0.05).

La proporción de pacientes que alcanzaron las metas de control fue también mayor para el grupo de liraglutida: meta A1c <7%: 54 vs 43% con una OR 2.02 (IC 95%: 1.31-3.11) meta <6.5%: 35 vs 21% O.R. 2.73 (IC: 95% 1.68 a 4.33).

Liraglutida también redujo la GPA de manera más significativa que exenatida: -28.98 mg/dL vs -10.8 mg/dL. En contraste, exenatida redujo más el incremento en la glucosa posprandial (automedición del perfil de glucosa de los siete puntos). Después de desayuno y cena: 23.94 mg/dL (IC 95%: 0.80 a 33.48 mg/dL p<0.0001) cena 18.18 mg/dL (IC 95%: 0.44 a 28.26 mg/dL p=0.0005). La diferencia después de la comida del mediodía no fue significativa.

En relación con la pérdida de peso, ambos fármacos produjeron similares reducciones: liraglutida 3.24 kg, exenatida: 2.87 kg y ambos fueron bien tolerados, pero la náusea fue menos persistente (R.R. 0.44 p<0.0001) y las hipoglucemias menores y menos frecuentes con liraglutida (25.5%) que con exenatida (33.6%) para una tasa de 1.93 vs 2.6 eventos por pacientes por año o un RR de 0.55, p=0.013. En conclusión, liraglutida una vez al día obtuvo mejor control glucémico que exenatida dos veces al día y fue generalmente mejor tolerado causando menos náuseas e hipoglucemia.

El número de sujetos a tratar es un parámetro de la medicina basada en evidencias que permite apreciar la magnitud del efecto de un tratamiento para alcanzar las metas de control. En los estudios LEAD, por ejemplo, quedó claro que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento farmacológico previo se requiere tratar

a cuatro pacientes con dosis de 1.8 mg de liraglutida para que uno de ellos alcance la meta de A1c < 7.0% en comparación con glimepirida. En el estudio LEAD 2, se observa menor efecto de la dosis de 1.8 mg de liraglutida en adición a metformina en comparación con la adición de glimepirida a metformina, ya que se requiere tratar a 17 pacientes para que uno de ellos alcance la meta de A1c de < 7.0%. El mejor efecto de liraglutida se observó en el estudio LEAD 4, ya que al adicionar 1.8 mg de liraglutida a la terapia combinada de metformina + rosiglitazona en comparación con agregar placebo, el NNT que se requirió para que un paciente alcanzara la meta de A1c de < 7.0% fue de cuatro. En los estudios LEAD 5 y LEAD 6 el efecto de liraglutida a dosis de 1.8 mg una sola vez al día resultó ser más eficaz que la insulina glargina y que exenatida.

El programa de estudios LEAD demostró la eficacia de liraglutida para mejorar el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tanto en monoterapia como en adición a uno o dos agentes antidiabéticos orales (Cuadro 5).²⁷

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE LIRAGLUTIDA

Para iniciar el análisis de la seguridad y la tolerabilidad es conveniente tener claros estos conceptos. La seguridad se refiere a los efectos que deterioran de manera sustancial la salud del individuo en tanto que la tolerabilidad hace referencia a los efectos adversos que alteran el apego al tratamiento. Debe recordarse que todos los antidiabéticos existentes, incluida la insulina, plantean al clínico que los prescribe problemas relacionados con la seguridad y tolerabilidad.

La seguridad de liraglutida ha quedado ampliamente demostrada en todos los escenarios de los estudios LEAD y ya se empiezan a tener resultados de estudios comparativos entre liraglutida y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) como sitagliptina.

Pratley y col. realizaron un estudio para evaluar la eficacia de liraglutida *versus* sitagliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con inadecuado control glucémico con metformina. En este grupo paralelo los participantes (edades entre 18 a 80 años) que tenían el control glucémico inadecuado (A1c de 7.5 a 10.0%) con terapia con metformina ($\geq 1,500$ mg al día durante \geq tres meses) fueron incluidos y tratados en los sitios de estudio de Europa, Estados Unidos y Canadá. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento

Cuadro 5. Traslado de los resultados de los estudios LEAD a la práctica clínica

Estudios	HbA1c < 7.0 (%)	NNT*	HbA1c < 6.5 (%)	NNT*
LEAD 3				
Monoterapia				
Liraglutida 1.2 mg	43	7	28	8
Liraglutida 1.8 mg	51	4	38	5
Glimepirida 8 mg	28		16	
LEAD 1				
Adición a glimepirida				
Liraglutida 1.2 mg	34	7	21	9
Liraglutida 1.8 mg	40	5	21	9
Rosiglitazona 4 mg	21		10	
Placebo	7		4	
LEAD 2				
Adición a metformina				
Liraglutida 1.2 mg	35	NS**	20	NS**
Liraglutida 1.8 mg	42	17	25	33
Glimepirida 4 mg	36	100	22	50
Placebo	11		4.2	
LEAD 4				
Adición a metformina + rosiglitazona				
Liraglutida 1.2 mg	58	3	36	5
Liraglutida 1.8 mg	54	4	37	4
Placebo	28		14	
LEAD 5				
Adición a metformina + glimepirida				
Liraglutida 1.8 mg	52	13	37	8
Insulina glargina	44		24	
Placebo	15		11	
LEAD 6				
Adición a metformina y/o sulfonilureas				
Liraglutida 1.8 mg	54	9	35	7
Exenatida 10 µg dos veces al día	43		21	

*NNT=Numero necesario a tratar.

**NS=No significativo

de 26 semanas con 1.2 mg (n = 225) o 1.8 mg (n = 221) de liraglutida subcutánea una vez al día o 100 mg de sitagliptina una vez al día por vía oral (n = 219). El objetivo primario fue el cambio en la A1c desde el inicio hasta la semana 26. La eficacia de liraglutida frente a sitagliptina se evaluó jerárquicamente por una comparación de no

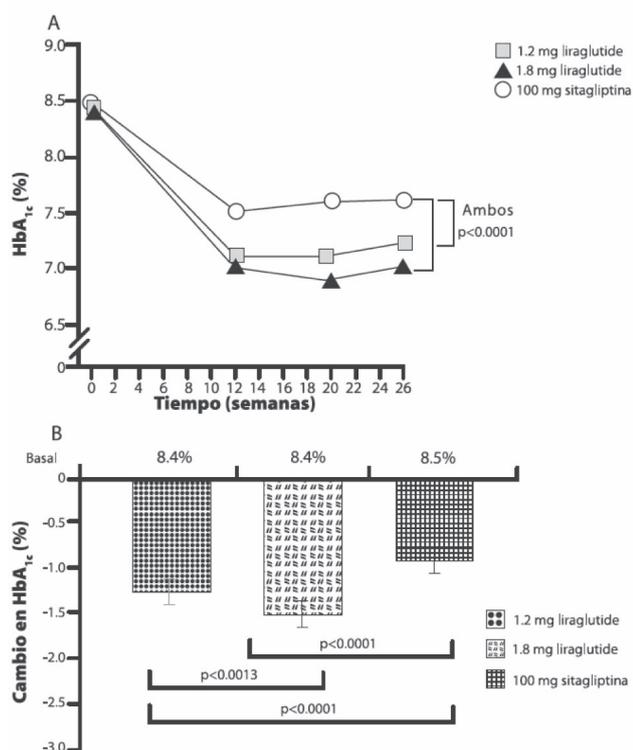


Figura 3. Eficacia de liraglutida comparada con sitagliptina.²⁸ Reproducido de The Lancet, 175, Richard E Pratley, et al, Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial, 1447–56, Copyright 2010, con autorización de Elsevier.

inferioridad, con un margen de 0.4%, seguido de una comparación de superioridad.²⁸

Se logró mayor reducción de la A1c con 1.8 mg de liraglutida (-1.5%) y con 1.2 mg de liraglutida (-1.2%) en comparación con 100 mg de sitagliptina (-0.90%), y fue bien tolerado con el mínimo riesgo de hipoglucemia. Estos resultados apoyan el uso de liraglutida como un agente eficaz en combinación con metformina.

La náusea y el vómito son las principales reacciones adversas observadas luego del inicio de la administración de la liraglutida, aun cuando estos efectos son transitorios y por lo general leves, pocas veces es necesario suspender el tratamiento.^{23,27} La dosis de 1.8 mg/día de liraglutida se asoció con náusea entre 7 y 40% de los casos, en tanto que los sujetos que recibieron placebo presentaron este síntoma entre 2 a 9% de los casos. La incidencia y prevalencia de la náusea decrece después de la cuarta semana de uso de liraglutida (Figura 4). En cuanto al vómito, el uso de lira-

glutida como monoterapia produce vómito en 9 a 12.4% de los casos con dosis de 1.2 y 1.8 mg/día, respectivamente. La combinación de liraglutida con metformina no aumenta la incidencia de estos síntomas, que es de 5 y 7% de los casos con dosis de 1.2 y 1.8 mg/día, respectivamente.

Las hipoglucemias severas (definidas como aquellas en las que el individuo requiere de asistencia de un tercero para resolver el problema) no ocurren en pacientes con monoterapia con liraglutida, ni tampoco cuando se combina con otros antidiabéticos con excepción de las sulfonilureas,

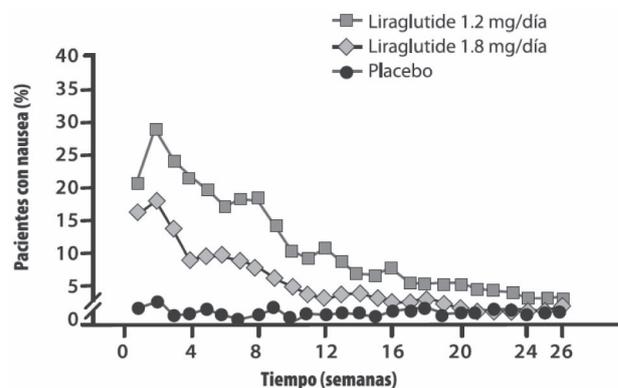


Figura 4. La incidencia de náusea se reduce a partir de la cuarta semana de tratamiento con liraglutida.²⁴ Copyright 2009 American Diabetes Association of Diabetes Care, Vol. 32, 2009; 1224-1230. Reproducido con permiso de The American Diabetes Association.

como la glimepirida. Esto ocurre porque ambos agentes actúan en forma simultánea para potenciar la secreción de insulina, pero sobre todo por el hecho de que el efecto de las sulfonilureas no es dependiente de glucosa y continúa a pesar de que el paciente se encuentre en hipoglucemia. El mismo fenómeno se ha observado con exenatida.²⁹ Las hipoglucemias no severas (aquellas que resuelve el paciente por sí mismo) en pacientes tratados con monoterapia con liraglutida fueron menos frecuentes que con glimepirida (12.8 vs 24%). Combinada con metformina, liraglutida produce menos hipoglucemias que la combinación metformina-glimepirida (3 vs 17%). En combinación con metformina + glibenclamida, liraglutida produce menos hipoglucemias que la exenatida. Al compararse liraglutida 1.8 mg/día vs exenatida 10 mcg dos veces al día, se observó una diferencia de episodios de hipoglucemia que resultó mayor (p = 0.0131) con la exenatida, con la que además hubo dos eventos de hipoglucemia severa.

Contrario a lo informado en roedores con el uso de análogos de GLP-1, la liraglutida no se ha asociado con hiperplasia de las células C o carcinoma en primates o humanos. Dado que la calcitonina es un biomarcador del aumento de la masa de células C que precede el desarrollo de lesiones histológicas, los estudios LEAD han incluido entre sus evaluaciones la medición de ésta, sin que se observe un aumento en la concentración de la misma.

La incidencia de pancreatitis es más alta en los pacientes diabéticos que en el resto de la población.³⁰ La incidencia de pancreatitis en los estudios LEAD no fue mayor a la esperada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los pocos casos de pancreatitis observados en los estudios LEAD no se pudo establecer una relación causa-efecto entre liraglutida y pancreatitis.

La importante homología de liraglutida con el GLP-1 nativo determina que el desarrollo de anticuerpos contra ésta en los estudios clínicos ocurra a tasas mucho más bajas (0 a 13%) que las observadas con exenatida (18 a 20%).²⁶

Los cuadros de infecciones e infestaciones ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos de tratamiento con liraglutida y los de tratamiento de control. Es interesante analizar los abandonos en los estudios LEAD, que fueron menores a lo esperado en relación con los efectos adversos más comunes con liraglutida, particularmente tratándose de síntomas digestivos. Con la administración de 1.2 mg/día se presentó náusea en 29% de los sujetos y sólo en 3% constituyó motivo de abandono del estudio. Con la administración de 1.8 mg/día se presentó náusea en 40% de los sujetos y en 11% constituyó motivo de abandono del estudio.²⁰

En resumen, liraglutida es un fármaco seguro que: no produce hipoglucemias severas como monoterapia o en combinaciones que no incluyan sulfonilureas (glimpirida), no produce hiperplasia de células C en humanos, no aumenta la incidencia de pancreatitis, y la presencia de anticuerpos no es significativa. Es un fármaco bien tolerado, donde la incidencia de síntomas gastrointestinales, en particular náusea, disminuye a partir de la cuarta semana de uso y en el análisis de abandonos por todas las causas no se observó una mayor tasa de deserción comparada con placebo u otros hipoglucemiantes.

LIRAGLUTIDA Y SU LUGAR EN LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS ACTUALES

Las guías de tratamiento para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 han sido establecidas por instituciones y organismos para ofrecer al médico de primer contacto y cualquier otro profesional interesado en el manejo de la diabetes, una forma rápida y sencilla de saber qué hacer para controlar la glucemia.

Organismos como la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), la Asociación Canadiense de Diabetes (CDA), la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), han elaborado algoritmos de tratamiento con base en diferentes criterios, tomando en cuenta las características de los pacientes, las formas no farmacológicas del tratamiento y la disponibilidad de medicamentos, así como su mecanismo de acción, ventajas, desventajas y posibles efectos secundarios sin perder de vista los costos. Las guías más comúnmente utilizadas por los médicos son las elaboradas por la ADA en conjunto con la EASD, las publicadas por la AACE y las que ha realizado la ALAD.

ADA Y EASD^{31,32}

Estas guías no toman en cuenta las características de los pacientes ni el grado de descontrol diabético con el que inicia la enfermedad y recomienda a todo el que inicia con diabetes mellitus tipo 2, cambios en el estilo de vida y el uso de metformina, valora el control glucémico cada tres meses con base en las cifras de A1c y, si no se llega al objetivo de mantenerla por debajo de 7%, agrega sulfonilurea o insulina como terapias bien validadas. Algunas terapias menos validadas se relacionan con la adición de pioglitazona o un análogo de GLP-1. Si con lo anterior no se logra el control, el tercer paso es agregar otro agente antidiabético oral o insulina basal y/o prandial.

Por su mecanismo de acción, liraglutida (análogo de GLP-1) estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón dependientes de glucosa, por lo que podría ser utilizado desde el inicio del manejo de la diabetes permitiendo mejorar la función de las células β y α , logrando un mejor y más rápido control glucémico. Asimismo, evita el aumento de peso y las hipoglucemias

frecuentemente observados con sulfonilureas o insulina. En cualquier momento de la evolución de la diabetes, aun y cuando se piense que ya es indispensable el uso de insulina, liraglutida puede indicarse, con un efecto adecuado en el control glucémico.

AACE³¹

Toma en cuenta el grado de descontrol del paciente, si es virgen al tratamiento farmacológico, si está recibiendo monoterapia o terapia de combinación y de esta forma hace las recomendaciones para agregar otro u otros fármacos, dándole la confianza al médico de elegir el tratamiento más apropiado al momento de revisar al paciente. Recomienda la terapia dual desde un inicio cuando el paciente llega con cifras de A1c mayores a 7.6% y también el uso de tres medicamentos orales en caso de que el paciente así lo requiera. Hace hincapié en la determinación de A1c por lo menos cada tres meses y sugiere hacer las modificaciones necesarias al tratamiento de forma rápida y oportuna para lograr el objetivo de los cifras de A1c en el menor tiempo posible. En este algoritmo terapéutico, liraglutida se puede utilizar al inicio de la terapia con fármacos, combinarlo con otros medicamentos e incluso en terapia triple.

ALAD³³

Fue elaborada por representantes de las sociedades de endocrinología y diabetes de todos los países latinoamericanos tomando en cuenta las características de este tipo de pacientes y la idiosincrasia de su población; ha demostrado ser más específica y más extensa en comparación con las anteriores, ya que diferencia las características clínicas que deben tomarse en cuenta al decidir tratamiento farmacológico. Insiste en la prescripción de metformina como primera elección en pacientes con resistencia a la insulina y en los de complexión delgada, el uso de otras opciones como sulfonilureas, inhibidores de DPP4, inhibidores de alfa glucosidasas, glinidas y análogos de GLP-1. También recomienda las combinaciones tempranas y determina cuáles son las mejores, insiste en el monitoreo frecuente de las cifras de A1c para hacer los cambios lo antes posible y obtener así el control de la enfermedad. Debido a que la estandarización de la determinación de A1c no es adecuada en muchos países de Latinoamérica, esta guía ofrece recomendaciones para el tratamiento basadas en el

uso de glucemias de ayuno y posprandiales. Liraglutida puede introducirse en esta guía desde el primer paso en el tratamiento farmacológico, así como en cualquier momento en que se requiera un mejor control de la enfermedad.

Existen otras guías de manejo de la diabetes referidas en la literatura del Reino Unido y Canadá,³⁴ las cuales coinciden esencialmente con las recomendaciones antes mencionadas y en las cuales liraglutida puede ser utilizado en cualquier nivel desde el inicio del tratamiento en conjunto con metformina o agregado a cualquier otro antidiabético.

El motivo de que no se haya incluido liraglutida en las anteriores guías comentadas es debido a que no se ha autorizado el uso de este medicamento por las agencias regulatorias en muchos países por ser el fármaco más reciente. Al parecer esto es cuestión de tiempo ya que con los estudios LEAD se ha demostrado la eficacia, tolerabilidad y seguridad de liraglutida.

PERFIL DEL PACIENTE PARA LIRAGLUTIDA

Al analizar el perfil del paciente, hay que tomar en cuenta algunas consideraciones, particularmente con base en las recomendaciones actuales que postulan:

- El tratamiento debe iniciarse en forma temprana para tratar de prevenir la falla progresiva de la célula beta y reducir potencialmente las complicaciones, ya que la resistencia a la insulina es un fenómeno persistente y temprano.
- Buscar corregir las anomalías patogénicas y no sólo reducir las concentraciones de A1c.
- Se sugiere el uso de medicamentos con acción complementaria.

Paciente de reciente diagnóstico sin tratamiento

El agente antidiabético ideal deberá disminuir el riesgo de hiperglucemia en forma segura y sostenida, mejorar la función de la célula beta y tener efectos benéficos sobre las comorbilidades que se asocian con la diabetes mellitus tipo 2 como hipertensión, dislipidemia y obesidad.

La evidencia demuestra que los agonistas GLP 1 y de éstos, en particular el liraglutida, son preferidos debido a sus acciones adicionales, como la pérdida de peso (principalmente en cantidad de grasa visceral), disminución de la presión sistólica no dependiente de la pérdida de peso y el impacto en el perfil de lípidos al menos neutral o benéfico.

De manera ideal, la mejor respuesta se esperaría en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, con sobrepeso u obesidad y sin manifestaciones clínicas de descontrol metabólico, y que estén dispuestos a inyectarse.

La evidencia clínica demuestra que, adicionalmente, los pacientes con menos de 10 años de evolución y niveles menores de 10% de A1c son también pacientes que responderán adecuadamente, por lo que el tratamiento con análogos de GLP-1 debería iniciarse, de manera preferente, en pacientes que están en etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 2, donde los beneficios posibles serían mayores que en pacientes en etapas tardías (reducción de A1c, preservación de la función de las células B, reducción de peso y perfil neutro con relación a lípidos séricos).

Adultos con diabetes mellitus tipo 2

De acuerdo con los resultados de algunos ensayos clínicos en pacientes naïve,²² liraglutida mejora significativamente el control glucémico con una disminución de las concentraciones de A1c de 1.6%, siendo aún mayor en pacientes con niveles superiores a 9.2%, alcanzando niveles meta de la ADA de A1c menor a 7% hasta en 62% de los pacientes y con respuesta sostenida por al menos dos años, con muy bajo potencial de hipoglucemia y con el beneficio adicional de reducción de la circunferencia abdominal y en las cifras de presión arterial sistólica. Por lo tanto, el paciente con sobrepeso y obesidad interesado en perder peso y dispuesto a inyectarse sería el mejor prospecto.

De manera similar, debe ser una alternativa de primera elección para los pacientes intolerantes a la metformina o con manifestaciones clínicas de descontrol metabólico, ya que habitualmente estos pacientes tienen un proceso catabólico muy importante y no responderán inicialmente al tratamiento.

Pacientes en tratamiento con agente antidiabético oral sin alcanzar metas de control

Los ensayos clínicos del programa de desarrollo de liraglutida han evaluado extensamente cada una de las posibilidades de la adición de este medicamento al esquema de tratamiento previo para hiperglucemia en paciente diabéticos, mostrando resultados superiores en todos los casos de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada a pesar de monoterapia con SU, MET, TZD,²¹⁻²⁵ con mejoría significativa del control glucémico,

disminuyendo las cifras de A1c de 1.3 a 1.5%, alcanzando niveles meta de la ADA de A1c menor a 7% en 52 a 66% de los pacientes y de forma sostenida y con un muy bajo potencial de hipoglucemia, aunque ésta es un poco mayor cuando se utiliza en conjunto con una sulfonilurea, logrando además el beneficio adicional de disminución de peso y de la presión arterial sistólica.

Adultos con DM 2 descontrolada a pesar de terapia con SU+MET y TZD+MET^{24,25}

En estos casos mejora significativamente el control glucémico con disminución de la cifra de A1c, bajo potencial de hipoglucemia, así como disminución del peso y de las cifras de presión arterial sistólica.

Poblaciones especiales

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad ni en pacientes con depuración de creatinina superior de 60 mL/min.

Contraindicaciones

Se contraindica en diabetes mellitus tipo 1, pacientes embarazadas o lactando, con cetoacidosis diabética, insuficiencia hepática o insuficiencia renal en fase terminal o alergia conocida a análogos de GLP-1.

Precauciones especiales

En pacientes con

- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Con antecedentes de pancreatitis,
- Con gastropatía diabética.
- No hay evidencia disponible que justifique su uso de manera concomitante con insulina y no se recomienda sustituir el uso de insulina por liraglutida.

CONCLUSIONES

Liraglutida es el primer análogo de GLP-1 de administración subcutánea una sola vez al día desarrollado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Aprobado en Estados Unidos y Europa en el año 2009, interviene en la regulación de la secreción de insulina y glucagón dependientes de glucosa.

Los estudios de fase II y III del programa LEAD han establecido la eficacia y seguridad de liraglutida una vez al día, demostrando su superioridad en comparación con

otros antidiabéticos, como la insulina glargina, la glimepirida y la exenatida indicada dos veces al día. También se demostró que liraglutida disminuye las concentraciones de A1c (Figura 5), mejora el alcance de metas terapéuticas (Figuras 6 y 7) y reduce el peso (Figura 8), además de ser bien tolerado, con náusea transitoria en cerca de 20% de los pacientes. Se observaron también pocos eventos de hipoglucemia (Figura 9), reducción de las cifras de presión arterial (Figura 10) y disminución de peso de 3 a 4 kg en pacientes diabéticos.²² Otro efecto favorable, observado en pacientes no diabéticos y obesos con dosis de liraglutida de 2.4 y 3.0 mg, es la reducción de 6 a 8 kg de peso en un

periodo de 30 a 52 semanas, aun cuando no se encuentra aprobado comercialmente para esa indicación.³⁷ Asimismo se ha demostrado que en humanos mejora la función del miocardio después del infarto, y la función endotelial y disminuye la presión sanguínea.^{38,39}

Los estudios LEAD también mostraron que liraglutida tiene efectos benéficos sobre la presión sanguínea (Figura 8) y la función de la célula beta, reafirmando lo observado en los resultados de los estudios de fase II, que han mostrado buen control glucémico con el paso del tiempo, en comparación con otros agentes antidiabéticos orales. Se ha observado (en modelos animales) que liraglutida

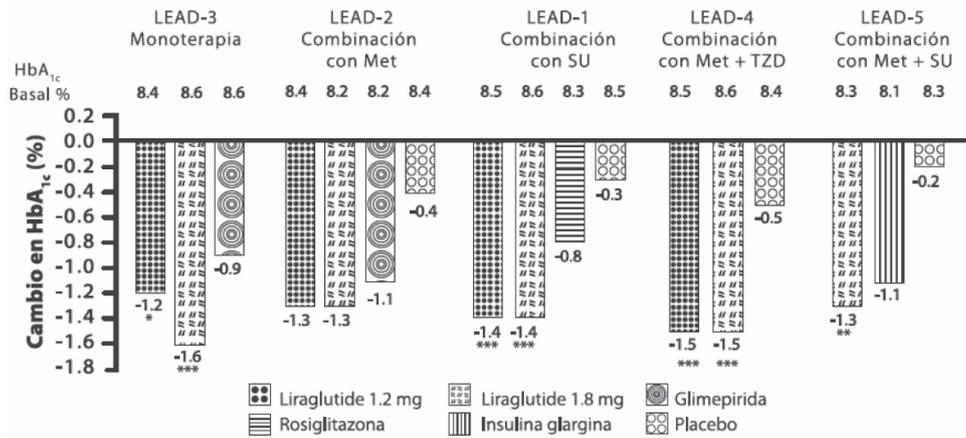


Figura 5. Efecto sobre la A1c al añadir liraglutida en pacientes que alcanzaron metas de la ADA en población general (LEAD-4,-5); adición en falla a dieta y ejercicio (LEAD-3); o adición a monoterapia con agente antidiabético oral previos (LEAD-2,-1). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p \leq 0.0001$ vs. comparador activo ²¹⁻²⁵

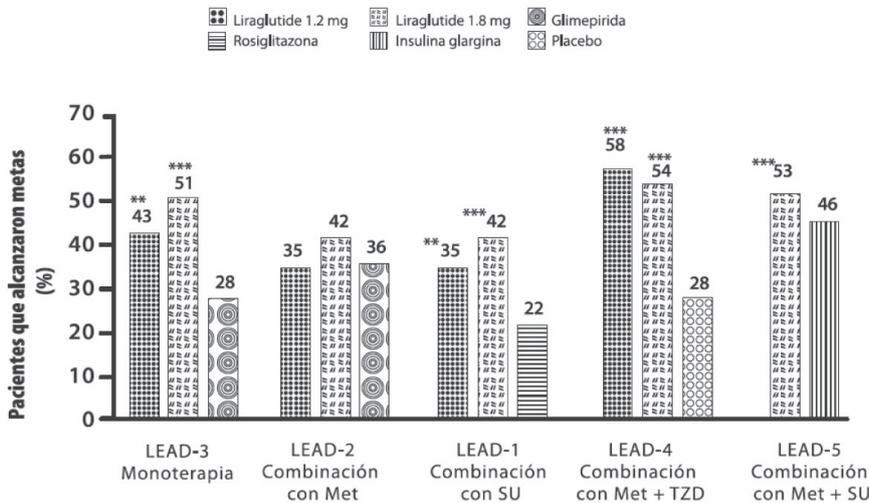


Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas de la ADA en los estudios LEAD. ** $p < 0.01$, *** $p \leq 0.0001$ vs. comparador activo ²¹⁻²⁵

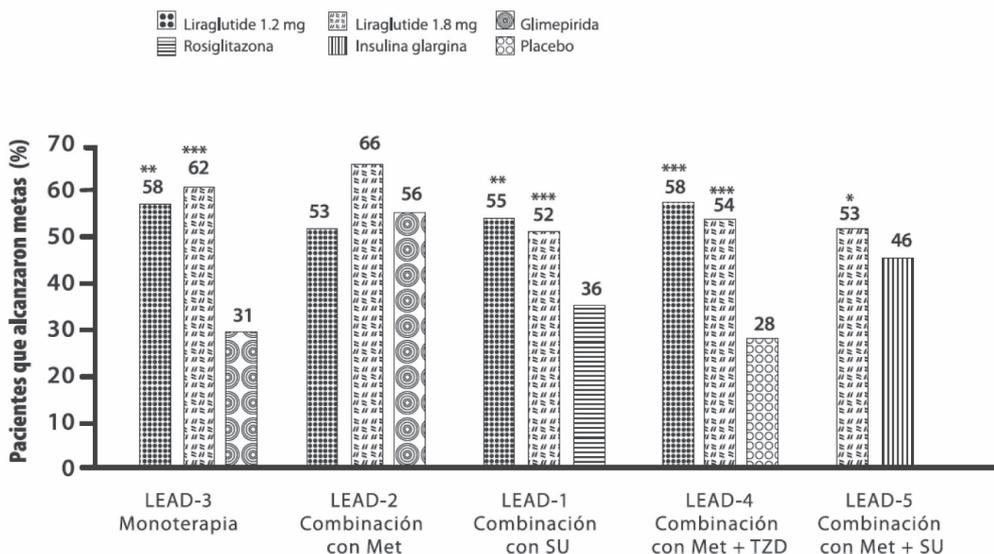


Figura 7. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas de la ADA al añadir liraglutide. Pacientes que alcanzaron metas de la ADA en población general (LEAD-4,-5); adición en falla a dieta y ejercicio (LEAD-3); o adición a monoterapia con agente antidiabético oral previos (LEAD-2,-1). *** $p \leq 0.0001$; ** $p < 0.001$; * $p < 0.05$ vs. Comparador activo ²¹⁻²⁵

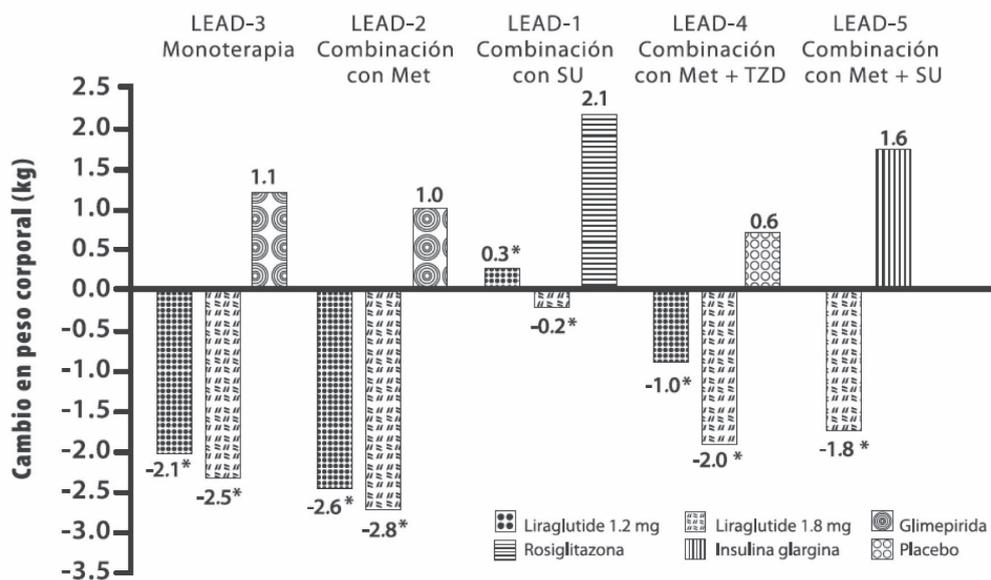


Figura 8. Efecto sobre el peso corporal en los estudios LEAD. Todos los pacientes. *Significativo vs. comparador ²¹⁻²⁵

podría tener efectos de protección de la célula beta, por lo que se ha propuesto que podría prevenir la progresión de la enfermedad; sin embargo, este mecanismo no es totalmente conocido aún y está siendo sujeto a diversas investigaciones.^{35,36}

Uno de estos estudios incluyó población mexicana, por ello sus resultados son más representativos, y obliga a considerar que el tratamiento dependerá de las particularidades del paciente diabético en México.

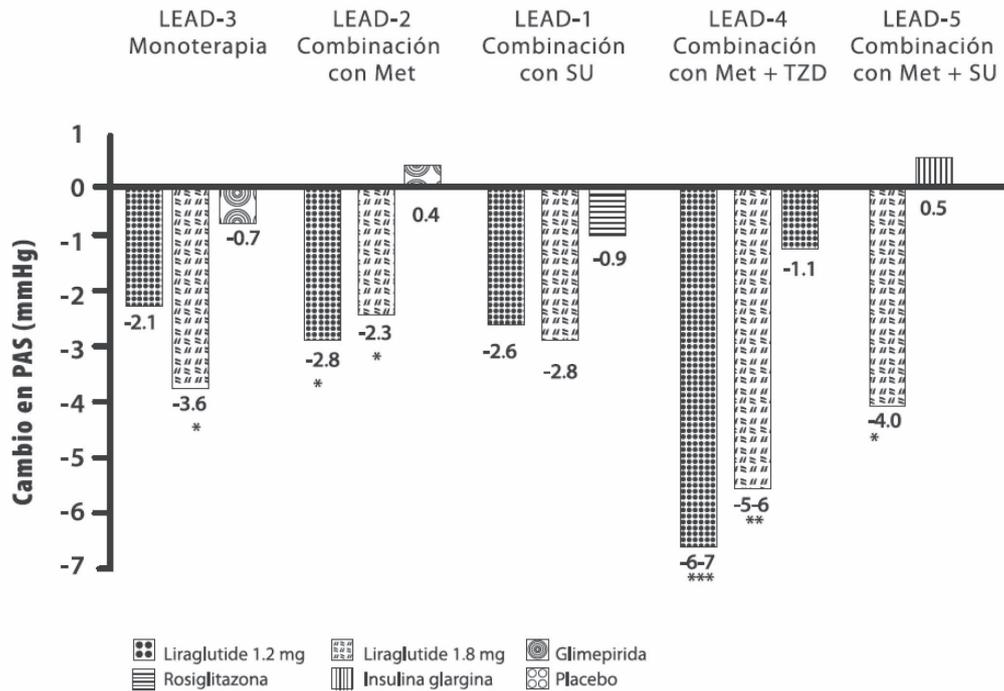


Figura 9. Incidencia de hipoglucemia en los estudios LEAD 21-25

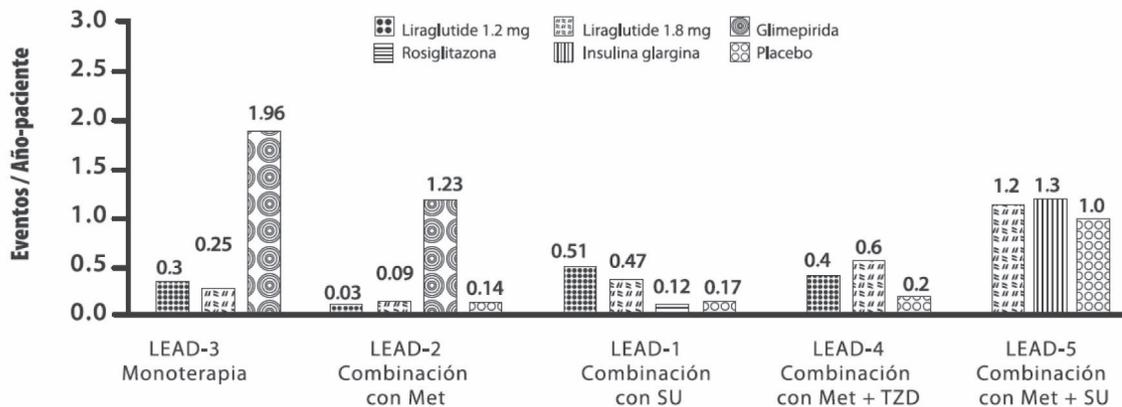


Figura 10. Efecto sobre PAS en los estudios LEAD. Todos los pacientes. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.0001$ vs. basal; PAS, presión arterial sistólica 21-25

Con la evidencia existente se puede afirmar que este fármaco ofrece gran seguridad y eficacia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la seguridad a largo plazo es una pregunta incierta. Puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales, sobre todo metformina y TZD, así como en pacientes tratados previamente con uno o dos

antidiabéticos orales, con riesgo mínimo de hipoglucemia. Induce la pérdida de peso, por lo que es efectivo en pacientes con sobrepeso y obesidad a diferencia de otros agentes, incluyendo los inhibidores de la DPP4 (dipeptidil peptidasa IV), que tienen efecto neutro sobre el peso. Tiene flexibilidad de administración en relación con la ingesta de los alimentos, pudiendo emplearse en cualquier momento

del día con necesidades mínimas de monitoreo, a diferencia de los pacientes tratados con insulina. Su administración parenteral una vez al día es más efectiva en el descenso de A1c en comparación con el análogo exenatida, indicado dos veces al día.

REFERENCIAS

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431
- AACE/ACE Consensus Statement. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology. Consensus Panel on Type 2 diabetes mellitus an algorithm for glycemic control. *Endocrine Pract* 2009;15:541-559
- Aguilar-Salinas CA, Velázquez MO, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristic of patients with type 2 diabetes in México: Results from large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026
- Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 2004;27:104-109
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
- Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl.3): 35-38.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for Type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-399
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in type 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-1147.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52
- Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in Type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:380-386
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;2131-2157
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in Type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824830
- Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:491-499
- Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2137-2139
- Agerso H, Vicini P. Pharmacodynamics of NN2211, a novel long acting GLP-1 derivative. *Eur J Pharm Sci* 2003;19:142-150
- Damhold B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Ekblom M, Zdravkovic M. An open label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin Pharmacol* 2006;46:635-641
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-1246
- Zdravkovic M, Ekblom M, Brondsted L, Vouis J, Lennerns H, Malm-Erfjelt M. The effect of liraglutide on the absorption pharmacokinetics of concomitant oral drugs with different solubility and permeability properties in healthy subjects. *Diabetologia* 2008;51:S355
- Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26(3):268-78.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes (LEAD-2). *Diabetes Care* 2009;32(1):84-90
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373(9662):473-81.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009(7);32:1224-30.
- Rusell-Jones D, Vaag A, Scmitz O, et al. Liraglutine vs insulin glargine and placebo combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-2055.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374:39-47.
- Madsbad S. Liraglutide effect and action in diabetes (LEAD™) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009;(4): 119-29.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate

- glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447-56.
29. McGill JB. insights from the liraglutide clinical development program-the liraglutide effect and action in diabetes (LEAD) studies. *Postgrad Med* 2009;121(3):16-25.
 30. Noel RA, Braun DK, Patterson R, Bloomgren G. Increased risk of acute pancreatitis observed in patients with type 2 diabetes. *Pancreas* 2008; 37(4): 487.
 31. Rodbard HW, Jeltinger PS, Davidson JA, et al. Glycemic control algorithm. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15(6): 513-655.
 32. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(1):173-5.
 33. Rosas-Guzmán J, Lyra R. Documento de posición de Sociedades de Diabetes y Endocrinología de America Latina sobre el Tratamiento de Diabetes Tipo 2. *Revista ALAD* 2009, XVII (2): 69-76.
 34. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008 (32); Suppl 1.
 35. Rolin B, Larsen MO, Gotfredsen CF, Deacon CF, Carr RD, Wilken M, et al. The long-acting GLP-1, derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E7 45-52
 36. Nicolucci A, Rossi M. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 2008; 79: 184-191.
 37. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. And on behalf of the NN8022-1807 Study Group, Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374 (2009), pp. 1606–1616 ,
 38. Fonseca V, Falahati A, Zychma Madsbad S, Plutzky J. A meta-analysis of six clinical trials demonstrates that the once daily human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure (p761). Presented at the 45 th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Vienna, 2009 29 th September-2nd
 39. Joffe D. Liraglutide a once daily human glucagon like peptide-1 analogue for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2010 Aug 15;67(16):1326-36.

Neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos

Víctor Hugo Córdova Pluma,* Jorge Peña Santibañez,** Medardo Quintero Beltrán***

RESUMEN

El paciente en estado crítico, independiente de la causa que lo lleva a una unidad de cuidados intensivos, enfrenta una serie de factores de riesgo que pueden agravar su condición. De ellos, uno de los más costosos para la vida y la función es la neumonía asociada con la ventilación necesaria para soportar su vida. En esta revisión se presentan diversos aspectos del tema y se resume una visión internacional actual. Se sugieren algunas conductas avaladas por organismos de expertos para facilitar al médico internista su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: neumonía intrahospitalaria, neumonía por ventilación, infección pulmonar en pacientes críticos, colonización bacteriana, complicaciones por traqueostomía, bacteremia, comorbilidad, paciente crítico con ventilador.

ABSTRACT

Critically ill patient, regardless the cause leaving him/her intensive care unit, faces a series of risk factors that may worsen his/her condition. Of them, one of the most threatening for life and function is the pneumonia associated to ventilation needed to support life. This paper reviews different aspects of this issue and summarizes a current international view. Some conducts backed up by expert organisms are suggested to facilitate the internist the diagnostic and therapeutic approach.

Key words: intrahospitalary pneumonia, pneumonia due to ventilation, pulmonary infection in critically ill patients, bacterial colonization, complications due to tracheostomy, bacteremia, comorbidity, critically ill patient with ventilator.

La neumonía intrahospitalaria es la neumonía que ocurre después de 48 horas de hospitalización, o en pacientes intubados. La existencia de una vía aérea artificial aumenta hasta en 21 veces el riesgo de neumonía intrahospitalaria.^{1,7} Cuando la neumonía aparece 48 horas

después de la intubación, o en pacientes traqueostomizados de urgencia, se le llama neumonía asociada con el ventilador. Ésta representa 80% de los episodios de neumonía intrahospitalaria. Algunos autores han propuesto dividir a la neumonía asociada con el ventilador según el tiempo de presentación en temprana y tardía. La primera es la que aparece en las primeras 48 horas postintubación y la segunda la que se manifiesta después de las 48 horas; sin embargo, se discute si la neumonía temprana asociada con el ventilador es, en realidad, neumonía asociada con el ventilador o se trata de una infección preexistente, por la diferencia de microorganismos coexistentes en ambos cuadros.¹² La definición de neumonía asociada con el ventilador por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EUA (CDC), es la que aparece después de 48 horas en pacientes con ventilación mecánica.¹⁷

La neumonía intrahospitalaria es la principal causa de muerte por infecciones adquiridas en el hospital, con una mortalidad entre 20 y 50%. La neumonía intrahospitalaria tiene un exceso de probabilidad de muerte de alrededor de 33%.³ Un número importante de los casos de neumonía intrahospitalaria ocurre fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos; sin embargo, el riesgo más alto ocurre en pa-

* Jefe de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

** Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Pedregal egresado del Curso de Posgrado de Cuidados del Enfermo en Estado Crítico de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

*** Internista e Intensivista del Hospital Ángeles del Pedregal, egresado del Curso de Posgrado de Cuidados del Enfermo en Estado Crítico de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Fuentes 17, esquina Av. San Fernando. Jefatura de Posgrado y Vinculación. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México, DF.

Recibido: 18 de octubre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Peña-Santibañez J, Quintero-Beltrán M. Neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. Med Int Mex 2011; 27(2):160-167.

www.nietoeditores.com.mx

cientes con ventilación mecánica, con una incidencia de 13 a 18% de todas las infecciones nosocomiales. Hasta 25% de los pacientes en las UCI padecerán neumonía. La neumonía asociada con el ventilador es la infección intrahospitalaria más frecuente y más severa en la Unidad de Cuidados Intensivos^{2,22} y es la causa de más de la mitad de las prescripciones de antibióticos por infecciones nosocomiales.

Patogénesis

La neumonía asociada con el ventilador es un fenómeno fisiopatológico multifactorial. Éste se desarrolla cuando los mecanismos de defensa pulmonar se encuentran debilitados o son rebasados, permitiendo a los microorganismos multiplicarse rápidamente.⁴ La colonización gástrica, el crecimiento bacteriano en las superficies epiteliales con la colonización de la vía respiratoria, la aspiración de microorganismos, las defensas del huésped debilitadas, la inhalación de microorganismos y la bacteremia son factores que influyen en la aparición de neumonía asociada con el ventilador.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EUA (CDC) han adoptado un modelo de patogénesis de neumonía asociada con el ventilador (Figura 1).

Los patógenos que pueden causar neumonía entran a las vías respiratorias inferiores por varios mecanismos: inhalación, aspiración, bacteremia, diseminación hematógena y traslocación. La neumonía ocasionada por estos tres últimos mecanismos es relativamente rara. La aspiración de bacterias de la orofaringe se considera la ruta primaria de entrada bacteriana al pulmón. Aunque el adulto sano frecuentemente contamina su vía respiratoria inferior con bacterias aspiradas, la infección pocas veces se inicia porque las bacterias son limpiadas por los mecanismos de defensa pulmonar. La aspiración de grandes cantidades de material incrementa la probabilidad de infección; es más, las bacterias pueden entrar a las vías respiratorias inferiores a través de la inhalación de aerosoles generados por la terapia respiratoria contaminada o por el equipo de anestesia.

La colonización orofaríngea y gástrica contribuyen a la aparición de la neumonía asociada con el ventilador. La flora normal de la orofaringe ocupa los sitios de unión de las bacterias en la mucosa orofaríngea, lo que previene la colonización por bacterias patógenas. La colonización es un prelude importante para el subsecuente desarrollo de neumonía a través de la aspiración de los microorganismos colonizadores. En condiciones normales el estómago es estéril debido a la actividad bactericida del ácido

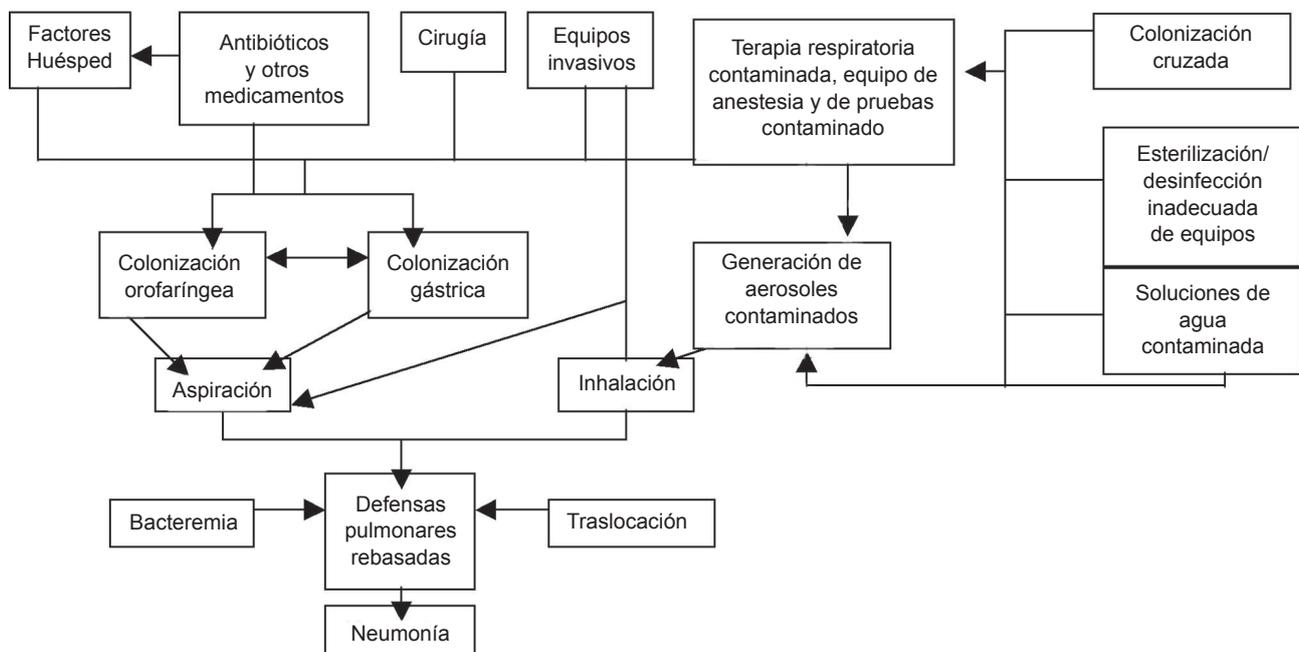


Figura 1. Modelo de patogénesis de neumonía asociada con el ventilador⁵

clorhídrico (HCl); sin embargo, al aumentar el pH gástrico, se incrementa el número de bacterias gramnegativas. Hay un aumento en la colonización del estómago cuando el pH gástrico es mayor de 4, y la colonización gástrica subsiguiente potencia la colonización retrógrada de la orofaringe e incrementa el riesgo de neumonía asociada con el ventilador.

Los pacientes hospitalizados pueden colonizarse con bacterias aeróbicas gramnegativas, donde hasta 75% de los pacientes graves se encuentran colonizados a las 48 horas de hospitalización. Aproximadamente 45% de los sujetos sanos aspiran secreciones bucofaríngeas durante el sueño, y este porcentaje es mayor en pacientes graves.

Epidemiología

En el registro nacional de infecciones nosocomiales de Estados Unidos, la neumonía asociada con el ventilador varía de 5 casos por 1000 días/ventilador en pacientes pediátricos a 16 casos por 1000 días/ventilador en pacientes con quemaduras o traumatismos. La incidencia de neumonía asociada con el ventilador es generalmente mayor en pacientes con cirugía cardiotorácica, que en los de otras especialidades quirúrgicas y éstos, a su vez, tienen mayor incidencia en comparación con los pacientes no quirúrgicos. Se reporta una incidencia de neumonía asociada con el ventilador de 21.6% en pacientes con cirugía cardiotorácica, comparado con 14% en otros pacientes quirúrgicos y de 9.3% pacientes no quirúrgicos. El riesgo acumulado para neumonía asociada con el ventilador es de alrededor de 1% por día de ventilación mecánica, principalmente en los primeros días posteriores a la intubación.¹

Etiología

Con frecuencia, la neumonía asociada con el ventilador es polimicrobiana, con predominio de bacilos gramnegativos, que causan 60% de las neumonías asociadas con el ventilador. Los patógenos más frecuentes son: *Pseudomonas aeruginosa* (17%), *Staphylococcus aureus* (16%) y *Enterobacteriaceae* spp (11%), *Klebsiella* spp (7%), *Escherichia coli* (6%), *Haemophilus influenzae* (6%) y *Serratia marcescens* (5%). Se ha encontrado que *Acinetobacter* spp es en algunos centros un patógeno importante. Las bacterias menos frecuentes son: *Streptococcus pneumoniae*, anaerobios, virus de influenza A, *Legionella* spp y hongos.³

En las dos últimas décadas la resistencia a los antibióticos ha aumentado de forma importante en Estados

Unidos y en todo el mundo. El Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de EUA ha realizado estudios para encontrar los principales patógenos responsables de la neumonía intrahospitalaria en ese país, desde 1970. Durante este tiempo se han reconocido patógenos oportunistas en las UCI, como *Acinetobacter* spp y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) mientras que la prevalencia de otros patógenos, como *Klebsiella* o *Pseudomonas* se ha mantenido estable o incluso ha declinado. El MRSA se vinculó en 13% de las neumonías intrahospitalarias de 1981 a 1986, en 16% de 1986 a 1989, y en 19% de 1990 a 1996.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo incrementan la incidencia de neumonía aumentando la colonización orofaríngea, la colonización gástrica, la generación de aerosoles contaminados, la aspiración y, por interferencia, con las defensas pulmonares o del huésped. Se han identificado más de 30 variables diferentes como factores de riesgo para neumonía nosocomial.⁶ (Cuadro 1)

Los factores de riesgo de neumonía asociada con el ventilador se han medido a través de los años en múltiples estudios; los resultados de los mismos son frecuentemente controversiales, sobre todo debido a diferencias metodológicas. Sin embargo, el uso de ventilación mecánica, el tratamiento con bloqueadores H2 y con inhibidores de la bomba de protones, el tratamiento con antibióticos profilácticos, la depresión del estado de alerta y la aspiración gástrica masiva, son las cinco variables que suelen identificarse como significativamente asociadas con un riesgo mayor para neumonía relacionada con el ventilador.

La ventilación mecánica es, por mucho, el factor de riesgo más importante en neumonía asociada con el ventilador. La incidencia de neumonía asociada con el ventilador se encuentra entre 9 y 40% de los pacientes que requieren ventilación mecánica durante más de 48 h; sin embargo, la neumonía vinculada con el ventilador puede presentarse aún antes de las 48 horas. El riesgo diario para neumonía relacionada con el ventilador fue más alto (3.3%) para pacientes que estuvieron en la UCI durante cinco días y disminuyó a 1.3% en pacientes que estuvieron en la UCI por espacio de 15 días. Disminuir el riesgo de neumonía asociada con el ventilador puede ser difícil, ya que el riesgo mayor reside en la intubación misma. El uso

Cuadro 1. Factores de riesgo para neumonía asociada con el ventilador⁵*Factores de riesgo neumonía bacteriana*

Relacionados con el huésped
 Patología subyacente
 EPOC
 Inmunosupresión
 Disminución del estado de alerta
 Cirugía torácica y abdominal

Relacionadas con equipos
 Intubación orotraqueal y ventilación mecánica
 Colocación de sonda nasogástrica y alimentación enteral

Relacionadas con procedimientos o personal
 Contaminación cruzada de manos
 Administración de antibióticos

de métodos de ventilación no invasiva, en contraposición con la ventilación invasiva, podría disminuir los casos de neumonía asociada con el ventilador, pero este hecho aún no ha sido confirmado.

Otras variables relacionadas con la neumonía intrahospitalaria son: edad mayor de 70 años, enfermedad pulmonar crónica, cirugía torácica, cambios frecuentes de los circuitos del ventilador, monitor de presión intracraneal, sonda nasogástrica, movilización en la UCI para realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos, reintubación, y la hospitalización en los meses de otoño e invierno.

DIAGNÓSTICO

La neumonía asociada con el ventilador se relaciona con aumento de la mortalidad de 30% e incremento considerable de la morbilidad. El diagnóstico retardado y el subsecuente retraso en el inicio del tratamiento efectivo se relacionan con peor evolución de los pacientes con neumonía asociada con el ventilador.²² Se han propuesto varios criterios clínicos para el diagnóstico de neumonía asociada con el ventilador, incluidas las manifestaciones clínicas, técnicas de imagenología, técnicas para obtener e interpretar muestras broncoalveolares y biomarcadores de respuesta del huésped.²²

Clínico

El diagnóstico de neumonía asociada con el ventilador puede ser todo un reto clínico.^{13,20,19} Se sospecha en un

paciente con un infiltrado nuevo o progresivo en la radiografía de tórax, aunado a hallazgos clínicos sugerentes de infección, que incluyen: fiebre, esputo purulento, leucocitosis, deterioro de la oxigenación y cultivos positivos de la vía aérea.^{13,14,19} Otros signos radiográficos que también deben hacer sospechar una neumonía asociada con el ventilador son las consolidaciones nuevas, cavitaciones y derrames pleurales.¹⁷ Los criterios clínicos señalados incluyen los utilizados para diagnosticar neumonía en pacientes que no están en ventilación mecánica y cada uno de estos datos clínicos no son específicos para el diagnóstico de neumonía asociada con el ventilador, por lo que existe un porcentaje alto de fallas en el diagnóstico de neumonía vinculada con el ventilador, incluidas las características propias de los pacientes ingresados en la ICU, con múltiples datos clínicos sugerentes de infección; la radiografía de tórax no es tan sensible por varias razones, la principal es la técnica que generalmente es portátil.²⁰ Además, en el contexto de la UCI es posible confundir atelectasias lobares o basales, SIRA, hemorragia alveolar o infarto pulmonar con neumonía asociada con el ventilador.²² Cuando se encuentran los signos clínicos mencionados pero no existen nuevos infiltrados en la radiografía, el diagnóstico de traqueobronquitis nosocomial debe tomarse en cuenta.^{14,15}

Criterios de Johanson

En 1972 Johanson y su grupo propusieron y compararon una serie de biopsias pulmonares y encontraron una sensibilidad de sólo 69% con una especificidad de 75%. Aun así los recomendó la conferencia de consenso de la ATS.^{19,22} (Cuadro 2)

Clinical Pulmonary Infection Score

En 1990 se propuso el CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) que otorga puntos a las siguientes variables: cambios en la cuenta leucocitaria, temperatura, cantidad de secreciones, cambios en la placa de tórax, hipoxemia

Cuadro 2. Criterios de Johanson

Infiltrados radiográficos nuevos o progresivos
 Por lo menos dos de los siguientes signos clínicos:

1. Fiebre mayor de 38°C
2. Leucocitosis o leucopenia
3. Secreciones purulentas

y los resultados de cultivos por lavado broncoalveolar.²⁰ Se hizo una modificación a esta escala en 2003 conocida como CPIS simplificado, que elimina la necesidad de cultivos, lo que permite que el “score” pueda realizarse diariamente. Se ha encontrado que los pacientes que no disminuyen su puntaje de CPIS durante la primera semana tienen una mortalidad a 28 días significativamente mayor.^{20,21} (Cuadro 3)

Cuadro 3. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) simplificado

Variable	Valor	Puntos
Temperatura °C	>=36.5 <=38.4	0
	>=38.5 <=38.9	1
	>=39.0 ó <=36	2
Leucocitos	>=4,000 y <=11,000	0
	<4,000 y >11,000	1
Secreciones traqueales	Pocas	0
	Moderadas	1
	Muchas	2
	Purulentas	1
PaO ₂ /FiO ₂	>240 o presencia SIRA	0
	<240 y ausencia SIRA	1
Radiografía de tórax	No infiltrados	0
	En parches o difusos	1
	Localizados	2

Hay neumonía cuando el “score” es mayor de 5

Cultivos sin broncoscopia

El aspirado endotraqueal es el método más utilizado para tomar muestras de las secreciones respiratorias inferiores. Esta técnica tiene buena sensibilidad, pero especificidad disminuida por la colonización traqueal. Se puede mejorar la especificidad con técnicas semicuantitativas de cultivo, llegando a tener 93% de sensibilidad y 80% de especificidad.²⁰ Se puede recolectar un lavado broncoalveolar con técnica ciega con buena sensibilidad y especificidad.

Broncoscopia

Sigue siendo el patrón de referencia para la toma de muestras en lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar. Es útil para indentificar cepas de estreptococo alfa y estafilococo coagulasa negativo, que son agentes poco asociados con patogenicidad, pero que en un contexto clínico adecuado pueden llegar a presentar hasta 9% de las bacterias responsables²⁰

Biomarcadores

Cuando un organismo es invadido por una bacteria, se empiezan a producir varios estímulos proinflamatorios (interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa) debido a la coexistencia de antígenos microbianos (lipopolisacárido, ácido lipoteicoico) que llevan al reclutamiento de leucocitos en el sitio de infección y a orquestar la reacción inflamatoria. Se liberan mediadores pro y anti inflamatorios, y sustancias de desecho que penetran a la circulación sistémica, donde teóricamente pueden medirse y dar una imagen de la respuesta inflamatoria a la infección, lo que tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas.¹⁸

En la última década se ha venido utilizando la medición de procalcitonina como medio para diferenciar causas infecciosas, de causas no infecciosas. Sin embargo, la prueba generalmente utilizada no posee buena sensibilidad ya que su corte es de 0.3 a 0.5 mcg/mL, lo que representa 10-100 veces los niveles normales. Entonces, los aumentos significativos que no lleguen a este corte no serán diagnosticados.¹⁸

En el contexto de la neumonía asociada con el ventilador se ha venido estudiando, en los dos últimos años, la medición en el líquido de lavado broncoalveolar del “Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1” (STREM-1); sin embargo, los resultados han sido contradictorios, de dos artículos estudiados uno concluye que puede ser de utilidad en el diagnóstico, mientras que otro le confiere un mínimo valor.^{23,24}

Escala PIRO

Los criterios clínicos se han considerado repetidamente como ineficaces para el diagnóstico de la neumonía asociada con el ventilador, llegando a sobrediagnosticarse o, lo que es peor, infradiagnosticarse cuando se utilizan en situaciones clínicas como el SIRA.¹⁹

Se han desarrollado escalas de severidad y clasificación de riesgos para una variedad de padecimientos respiratorios; sin embargo, no se había desarrollado ninguna escala para valorar la severidad y estratificar el riesgo de mortalidad en la neumonía asociada con el ventilador. Un grupo de investigadores¹⁶ propuso un modelo basado en el concepto PIRO (Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction) para estratificar los riesgos de mortalidad de los pacientes con neumonía asociada con el ventilador (NAV PIRO) donde se encontraron las variables siguientes:¹⁹ (Cuadro 4)

Cuadro 4. Variables de la estratificación de los riesgos de mortalidad.

Elemento PIRO	Variable	Puntaje
Predisposición	Comorbilidades*	1
Agresión	Bacteremia	1
Respuesta	Presión sistólica < 90 mmHg	1
Disfunción orgánica	SIRA	1
	Rango	0-4

*Coexistencia de EPOC, inmunocompromiso, insuficiencia cardíaca crónica, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica. De 0-1 puntos se clasifica como riesgo bajo, 2 puntos es riesgo alto y 3 puntos riesgo muy alto de mortalidad.

Los autores encontraron que esta clasificación es útil para estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía asociada con el ventilador; sin embargo, faltan más estudios que validen estos resultados.

PREVENCIÓN

Los factores de riesgo para neumonía asociada con el ventilador pueden diferenciarse en condiciones modificables y no modificables. Los factores de riesgo también pueden relacionarse con el tipo de paciente o el tratamiento instituido. Los factores de riesgo modificables son los objetivos naturales para mejorar el manejo y la profilaxis de neumonía asociada con el ventilador.¹⁴ Se han establecido líneas generales de control de infecciones para disminuir la incidencia de neumonía relacionada con el ventilador como: desinfección de manos con alcohol y uso de guantes.

Intubación y ventilación mecánica

La intubación y la ventilación mecánica aumentan el riesgo de neumonía asociada con el ventilador de 6 a 21 veces por lo que se recomienda abstenerse de utilizarlas en lo posible. La ventilación no invasiva puede ser una alternativa, sobre todo en pacientes con EPOC descompensado y algunos casos de insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Cánula orotraqueal

Se recomienda la intubación orotraqueal en lugar de la nasotraqueal. Mantener la presión de inflado del globo de la cánula orotraqueal en 20 cm H₂O. Se han desarrollado cánulas orotraqueales con cubierta de plata y cánulas que proveen un mecanismo para una succión continua o intermitente de las secreciones del espacio subglótico con resultados diversos; sin embargo, varios estudios apoyan

su uso y los recomiendan las guías ATS, aunque su utilización no se ha generalizado.^{14,25-28}

Posición corporal, aspiración de secreciones, nutrición enteral

La posición supina puede facilitar el aspirado de secreciones cuando se compara con la posición semifowler (30-45°); sin embargo, cuando el paciente recibe nutrición enteral se ha demostrado que la posición supina aumenta el riesgo de infección por mayor regurgitación del contenido gástrico hacia la orofaringe. En un metanálisis se encontró que existe una disminución significativa en la incidencia de neumonía asociada con el ventilador cuando la alimentación enteral se realiza de forma transpilórica. La nutrición parenteral aumenta el riesgo de infección por vía vascular y favorece la traslocación bacteriana en el aparato digestivo; por eso en estos pacientes se recomienda la posición semifowler (30-45°), nutrición enteral temprana y, de preferencia, la alimentación enteral transpilórica. Así como la aspiración continua o intermitente de secreciones.^{14,29,30,31}

Profilaxis de sangrado por estrés, transfusiones sanguíneas, control de la glucemia

El tratamiento con inhibidores H₂ y sucralfato se ha identificado como factor de riesgo independiente para neumonía asociada con el ventilador; sin embargo, los reportes son controversiales. Se ha encontrado menor incidencia de neumonía asociada con el ventilador de aparición tardía en pacientes que reciben sucralfato en comparación con los tratados con inhibidores H₂; sin embargo, se ha encontrado que es mayor el riesgo de sangrado en pacientes tratados con sucralfato que con inhibidores H₂ por lo que su indicación se deja a la decisión de valorar el riesgo-beneficio de su prescripción.¹⁴

En los últimos años se ha aconsejado disminuir el valor de hemoglobina sérica para indicar una transfusión sanguínea a 7.0 g/dL, en lugar de los 9.0 g/dL tradicionales. En un estudio se observó que no aumentan los efectos adversos y sí disminuye la inmunosupresión que provoca la transfusión sanguínea. Esta indicación se da en pacientes sin enfermedad cardíaca en quienes sigue estando indicada la transfusión con concentraciones de hemoglobina de 9.0 g/dL o menos.¹⁴

La hiperglucemia y la deficiencia relativa de insulina aumentan de manera directa e indirecta la morbilidad de los pacientes ingresados en la UTI, por lo que se ha recomen-

dado mantener la glucemia en concentraciones inferiores a 110 mg/dL. En los pacientes con neumonía asociada con el ventilador no se ha observado una disminución radical en la morbilidad; sin embargo, se recomienda mantener la glucosa bajo control.¹⁴

TRATAMIENTO

La neumonía asociada con el ventilador es la causa más común de morbilidad y mortalidad entre los pacientes ingresados en la UTI. *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* son, por mucho, los microorganismos aislados de forma más frecuente.^{32,35} Cada vez más se aíslan cepas de *S. aureus* meticilino resistente (MRSA) y *P. aeruginosa* resistente a antibióticos. Se ha encontrado un aumento en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes si no se hace un diagnóstico y tratamiento correcto temprano. Las Guías de ATS para manejo de neumonía asociada con el ventilador en pacientes con riesgo elevado de organismos multirresistentes recomiendan se incluya una combinación de un β -lactámico antipseudomonas junto con un aminoglucósido o una fluoroquinolona antipseudomonas.^{14,33} Además de vancomicina o linezolid cuando se sospecha fuertemente en MRSA.³⁴ Se ha encontrado que estos esquemas disminuyen la morbilidad y mortalidad siempre y cuando no se encuentren microorganismos resistentes a los antibióticos prescritos. Los cultivos por lavado broncoalveolar pueden ayudar a normar el régimen terapéutico. Cuando se cuenta con la sensibilidad de los microorganismos involucrados se puede cambiar a monoterapia de una manera segura.^{33,34,37} Se ha sugerido la utilización del score CPIS como indicativo de la respuesta al tratamiento, sobre todo después de los primeros tres días de iniciado.³⁷

CONCLUSIÓN

La neumonía asociada con el ventilador es la que aparece después de 48 horas de intubación. Es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en las unidades de terapia intensiva. Sobreviene cuando los sistemas de defensa del paciente son rebasados por los microorganismos patógenos. La ventilación mecánica *per se* es el factor de riesgo más importante para el inicio de la misma. Sin embargo, existen otros factores de riesgo que pueden modificarse para disminuir la incidencia de neumonía asociada con

el ventilador, como la posición semifowler, las sondas orotraqueales que permitan la aspiración de secreciones subglóticas, y la nutrición enteral transpilórica, entre los más importantes. El diagnóstico clínico representa todo un reto para los médicos y se han propuesto varias escalas que ayudan al diagnóstico temprano, lo que repercute en el pronóstico del paciente. Sin embargo, aún no se ha logrado encontrar una escala perfecta. La mayor parte de la bibliografía recomienda el uso del CPIS modificado como escala diagnóstica y pronóstica. *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente son los dos microorganismos que producen los peores cuadros clínicos y que se asocian con mayor morbilidad y mortalidad. Los regímenes de antibióticos empíricos que incluyan β -lactámicos antipseudomonas y un aminoglucósido junto con vancomicina o linezolid, si se sospecha de infección por MRSA, pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad. Se recomienda la monoterapia cuando se cuenta con sensibilidad de los microorganismos.

REFERENCIAS

1. Rello J, Díaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;31(10):2544-2551.
2. Lerroy O, et al. Hospital-Acquired Pneumonia Risk Factors for Antimicrobial-Resistant Causative Pathogens in Critically Ill Patients. *Chest* 2003;123(6):2034-2042
3. Lynch III, Joseph P. Hospital-acquired pneumonia risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119(2):373S-383S.
4. Laupland KB, et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30(11):2462-2467.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997;46(RR-1):9.
6. Ravindra MM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002;(15):387-394.
7. Rello J, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003;124(6):2239-2243.
8. Glen CM. Ventilator-Associated Pneumonia or Not? *Contemporary Diagnosis. Emerging Infectious Diseases* 2001;7(2).
9. Tejada-Artigas A, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001;29(2):304-309.
10. Rello J, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US Database. *Chest* 2002;122(6):2115-2121.
11. Kunis K, et al. Ventilator-associated Pneumonia in the ICU. *AJN* 2003;103(8):64AA-64DD.
12. Principi N, Esposito S. Ventilator-associated Pneumonia (VAP) in Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Infect Dis J* 2007;27:841-843.

13. Robbins RA, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia. A preliminary report. *Chest* 2007;132:58-63.
14. ATS Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 388-416.
15. Craven D, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis, the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;135:521-528.
16. Thiago L, et al. The ventilator-associated pneumonia PIRO Score. *Chest* 2008;134:1208-1216.
17. Powers J, et al. Impact of oral hygiene on prevention of ventilator-associated pneumonia in neuroscience patients *J Nurs Care Qual* 2001;22;4:316-321.
18. Schuetz P et al. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Op in Crit Care* 2007;13:578-585.
19. Fabregas N, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-873.
20. Baughman R. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Curr Op in Crit Care* 2003;9:397-402.
21. Luna C, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor outcome. *Crit Care Med* 2003;31(3):676-682.
22. Rea-Nieto A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008;12:R56.
23. Grigory H, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2007;132:58-63.
24. Nitin JA, et al. Diagnostic Implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 2009;135:641-647.
25. Marin HK, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 2008;300(7):805-812.
26. Chastre J. Preventing ventilator-associated Pneumonia. Could Silver-Coated Endotracheal Tubes Be The Answer? *JAMA* 2008;300(7):842-844.
27. Charlotte L, DePew, McCarthy MS. Subglottic secretion drainage a literature review. *AACN Advanced Critical Care* 2007;18(4):366-379.
28. Dragoumanis Ch, et al. Investigating the failure to aspirate subglottic secretions with the EVAC endotracheal tube. *Anesthesia Analgesia* 2007;105(4):1083-1084.
29. Torres A, Serra-Batlles J, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-543.
30. Orozco-Levi M, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1387-1390.
31. Heyland DK, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495-1501.
32. Loreto V, et al. Ventilator-associated Pneumonia. Impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest* 2008;133:625-632.
33. Garnacho-Montero J, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35(8):1888-1895.
34. Wunderink R, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008; 134:1200-1207.
35. Luna C, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31(3):676-682.
36. Kollef K, et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008;134:281-287.
37. Luna C, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-685.

Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Silvia García,* Berenice López,** Erika Meza,* Juan Lucino Castillo,*** Asisclo de Jesús Villagómez,** Ramón Coral Vázquez**

RESUMEN

Antecedentes: la parálisis agitante se describió a principios del siglo XIX pero no fue sino hasta fines del mismo siglo cuando se acuñó el epónimo de enfermedad de Parkinson; sin embargo, hay evidencias de que esta enfermedad existía desde tiempos remotos. Puesto que aún es una enfermedad incurable, desde entonces hasta la fecha su tratamiento sigue siendo un reto, pese a los recursos terapéuticos ahora disponibles.

Objetivo: realizar una breve reseña histórica de la enfermedad y sus tratamientos y un análisis del estado actual de los inhibidores de monoamina oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Material y métodos: estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda bibliográfica en la Internet, en los servidores de Google, Pubmed y Ovid con las siguientes palabras: enfermedad de Parkinson, tratamientos de la enfermedad de Parkinson, inhibidores de monoamina oxidasa tipo B, selegilina, rasagilina y enfermedad de Parkinson; de más de 90,000 publicaciones obtenidas solamente se eligieron las que tenían información sólida y artículos médicos con un nivel de evidencia de metanálisis; se reunieron 33 publicaciones para este trabajo.

Conclusiones: se realizó una sinopsis de los diferentes tratamientos indicados a pacientes con enfermedad de Parkinson, la introducción de la L dopa y sus limitaciones en el tratamiento crónico y se hace hincapié en la prescripción racional de los IMAOs-B en este padecimiento.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, tratamiento racional, actualización, IMAOs-B.

ABSTRACT

Background: the agitans paralysis described the early 1800S but it was not until the end of the same century when coined the eponymous of Parkinson's disease; however, there is evidence that this disease there since ancient times. Since it is still an incurable disease, from then until the date your treatment remains a challenge, despite the therapeutic resources now available.

Objective: to realize a short historical review about Parkinson's disease treatments and update analysis about Monoamine Oxidase Inhibitors type B in Parkinson's disease management.

Material y Methods: We made a bibliographic search by internet into *Goglee, Pubmed and Ovid* using following key words: Parkinson's disease, Parkinson's disease options of managements, Monoamine Oxidase Inhibitors type B in Parkinson's disease, selegiline & rasagiline and Parkinson's disease. We got more of 90,000 papers, form them we chose just complete historical treatment compilation and medical articles with evidence label I or Meta analysis. At end 33 papers were chosen.

Conclusions: We made different treatments synopsis used for Parkinson's disease, the beginning of levodopa use and Monoamine Oxidase Inhibitors type B in Parkinson's disease update management.

Key words: Parkinson's disease, rational treatment, MAOIs-type B

* Coordinación de Investigación.

** División de Medicina Genómica.

*** Servicio de Neurocirugía.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

**** Unidad de Cuidos Intensivos de Adultos. Hospital Regional 1; de octubre, ISSSTE.

Recibido: 29 de noviembre, 2010. Aceptado: febrero, 2011.

Este artículo debe citarse como: García S, López B, Meza E, Castillo JL, Villagómez AJ, Coral-Vázquez R. Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Med Int Mex 2011;27(2):168-178.

Correspondencia: Dra. Silvia García. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. Coyoacán y Félix Cuevas. México 03100, DF.

www.nietoeditores.com.mx

La descripción de la enfermedad de Parkinson como una entidad nosológica se atribuye al ilustre médico inglés James Parkinson; sin embargo, es difícil admitir que la enfermedad apareció por primera vez durante la transición de los siglos XVIII al XIX, pese a que hubo quienes así lo aseveraron e inclusive inculparon a los factores ambientales deletéreos producidos por la industrialización de Europa durante la Revolución Industrial como causa de la enfermedad; más allá de ello existen evidencias históricas sólidas de documentos antiguos que hacen referencia a personas con síntomas que podrían corresponder al padecimiento.

Con independencia del momento histórico en que apareció la enfermedad, su tratamiento ha sido un reto para los médicos de todos los tiempos hasta el momento actual en que hemos mejorado la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson y alargado, por unos años, su esperanza de vida, porque no es posible curar la enfermedad. Hemos atestiguado la forma en que se comportan el padecimiento y los tratamientos ensayados.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson ha tenido modificaciones decisivas en diferentes épocas, dependientes del conocimiento empírico científico de la enfermedad en cada momento histórico. Uno de los primeros tratamientos “médicos” está documentado en escritos vedas (2000-1500 aC) donde se describen personas “temblorosas” con dificultad para la concentración del pensamiento y para quienes se aconsejaban la planta *Mucuna pruriens*, (familia de las fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa. (Figura 1) Para el siglo XIX Jean-Martin Charcot, el padre de la neurología moderna, inventó y recomendó una silla en que el paciente debía ser mecido, también ideó un arnés para colgar y columpiar en el aire a los pacientes; también recomendó el uso de estímulos eléctricos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Figuras 2-5). Utilizó la *Hyoscyamina* (escopolamina) (Figura 6) con la que se observó disminución del temblor, lo que generó que hasta la fecha se utilicen las sustancias con propiedades anticolinérgicas.

En el Manual de Enfermedades del Sistema Nervioso (Manual of Diseases of the Nervous System de 1886 y 1888) escrito por WR Gowers (Figura 7) se lee: “En mi propia experiencia, el arsénico y la indian hemp (marihuana), la última, algunas veces combinada con opio son de mayor utilidad”. En ese momento se iniciaron los tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Par-



Figura 1. *Mucuna pruriens*, (familia de las fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa.



Figura 2. Jean-Martin Charcot (1825-1893). Trabajó en el Hospital de Salpêtrière en París: uno de los neurólogos más ilustres de la historia.

kinson, entre otras cosas fomentados por la ineficacia de los tratamientos disponibles. Estos procedimientos desaparecieron cuando se dispuso de la L-dopa porque que se supuso que este medicamento sería la respuesta para los pacientes con enfermedad de Parkinson. Como no fue el caso se ha retomado la alternativa quirúrgica desde hace algunas décadas.

En 1919 Tretiakoff realizó la primera publicación anatomopatológica de la enfermedad donde asentó que la



Figura 3. Silla con brazos utilizada en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson.



Figura 5. Arnés colgante, se utilizaba para el tratamiento de varias anomalías neurológicas



Figura 4. Tratamiento con estímulos eléctricos



Figura 6. Hyoscyamina (escopolamina) Belladona

lesión básica se localizaba en la “sustancia nigra”, porción mesencefálica de color oscuro, producto del alto contenido en hierro de las neuronas.

Arvid Carlsson (Figura 8), en 1956, reprodujo un modelo experimental de parkinsonismo en conejos tratados con reserpina. Este investigador estableció que la noradrenalina y dopamina estaban disminuidas en la enfermedad de Parkinson (la dopamina era conocida desde 1913 cuando Marcus Guggenheim la sintetizó) y sostuvo que la dopamina se comportaba y cumplía los criterios de un neurotransmisor y no era sólo uno de los pasos metabólicos para la producción de noradrenalina (Esquema 1) y que los síntomas parkinsonianos se debían a su disminución, ello le valió el premio Nobel, casi 50 años después, en el año 2000. (Figura 9)

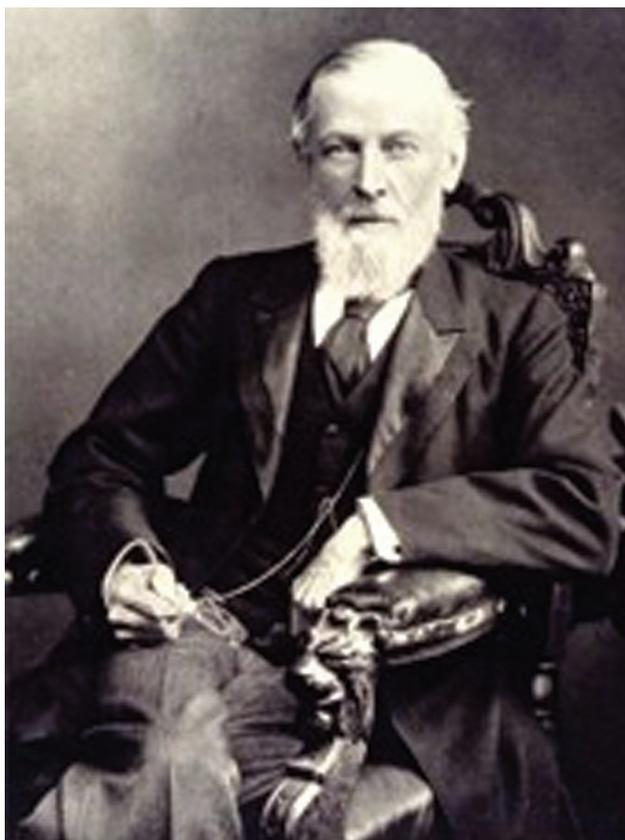
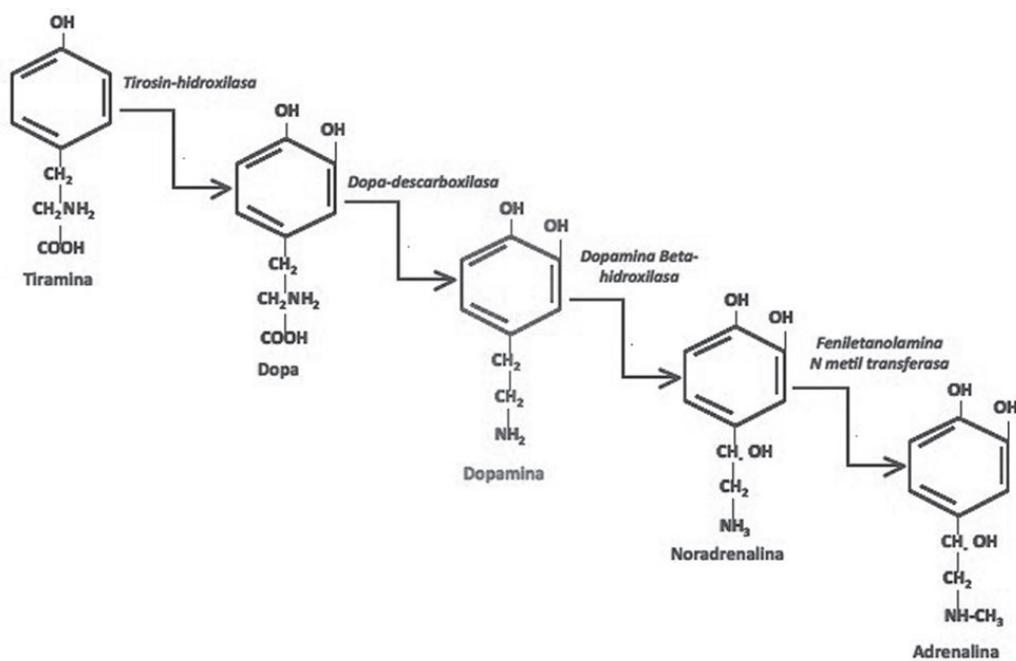


Figura 7. William R. Gowers (1845-1915)



Figura 8. Arvid Carlsson (1923-)



Esquema 1. Síntesis de las aminas biogénicas



Figura 9. Arvid Carlsson (recibiendo el premio Nobel 2000)

En 1960 Hornykewicz y Birkmayer, en la misma línea de Carlsson, demostraron que los cerebros de pacientes que padecieron enfermedad de Parkinson tenían 80 a 90% menos dopamina, comparados con cerebros sin la enfermedad pareados en edad y sexo, con lo que se dedujo que la administración de esta sustancia podría aliviar a estos enfermos. Fue hasta 1967 cuando (1918-1977) (Figura 10) se administró en forma de su precursor L Dopa en dosis crecientes por vía oral, y se obtuvo un método terapéutico efectivo.

Fue en el decenio de 1960 cuando los investigadores identificaron de manera irrefutable al menos un defecto distintivo de la enfermedad: la pérdida selectiva de neuronas productoras de dopamina, sustancia fundamental en los circuitos cerebrales implicados en el control del movimiento. Para entonces, parecía que el problema terapéutico estaba resuelto; esto es, sí faltaba una sustancia y ésta sustituía el problema de manejo que, sin embargo, a la fecha sigue lejos de alcanzarse.

En las décadas subsiguientes se han ensayado diferentes compuestos, pero la L-Dopa sigue siendo el pilar terapéutico en la enfermedad de Parkinson. A pesar de que



Figura 10. George Constantin Cotzias (1918-1977)

se ha logrado mejor control de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida de estos pacientes, la resistencia experimentada por muchos y los efectos indeseables encontrados con el tratamiento crónico de este fármaco en otros han limitado su prescripción y han fomentado la búsqueda de otros tratamientos, idealmente curativos, de la enfermedad.

La L-dopa es un precursor de dopamina que requiere acceder al sistema nervioso central sin ser transformada en la sangre periférica a dopamina; además, también precisa del aparato metabólico de la neurona pre-sináptica en el SNC para su biotransformación a dopamina. De manera teórica es la forma más “fisiológica” para restaurar la deficiencia de este neurotransmisor en los circuitos nigroestriales. La respuesta terapéutica favorable a este fármaco ocurre en 94 y 100% de los sujetos con enfermedad de Parkinson y es tan importante que se ha incluido en los criterios diagnósticos de la enfermedad. Además, suele predecir la respuesta a la administración crónica del medicamento; sin embargo, los falsos negativos son hasta 40% en enfermedad de Parkinson temprana, lo que advierte una importante limitación como herramienta diagnóstica.¹

Su gran desventaja estriba en el tratamiento crónico; de 40 a 80% de los consumidores de levodopa padecerán discinesias luego de 5 a 10 años de tratamiento. Esta temida e incapacitante complicación sucede con más frecuencia en los pacientes en quienes se inició la enfermedad antes de los 45 años de edad, o en quienes requieren dosis altas en fases tempranas de la enfermedad y en quienes la han consumido durante un periodo largo.²

Esto ha limitado la prescripción de este fármaco que, aunque es muy eficaz para el control de la enfermedad de Parkinson, tiene grandes desventajas a largo plazo. Por eso la indicación de levodopa como tratamiento en enfermedad temprana se limita a pacientes que no toleren o no consiguen un beneficio clínico suficiente a sus demandas con otros fármacos. Es un hecho que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson recibirán este medicamento en algún momento de su enfermedad.

Monoaminoxidasas (MAOs)

Las monoaminoxidasas son enzimas primordiales en las fases iniciales de la transformación metabólica de las catecolaminas e indolaminas. Estas enzimas catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores amínicos, se localizan en la membrana externa de la mitocondria. Esta función la realizan catalizando la desaminación oxidativa de las monoaminas (proceso dependiente de oxígeno) y así eliminar un grupo amino de la molécula y generar aldehído y amonio.

Estas enzimas se distribuyen en todo el organismo, particularmente en el encéfalo, hígado y riñón. Existen dos isoenzimas (A y B) cuyas concentraciones son diferentes en las distintas células del sistema nervioso central y en los tejidos periféricos. En el encéfalo se encuentran ambas isoenzimas MAO-A y MAO-B y es significativo que se localizan neuronas y células gliales; fuera del sistema nervioso central la MAO-A se ubica en el hígado, tubo gastrointestinal y en la placenta y la isoenzima MAO-B en la sangre y las plaquetas.

Ambas MAOs son vitales para la inactivación de los neurotransmisores monoaminérgicos; la serotonina, norepinefrina y adrenalina son degradadas principalmente por la MAO-A en tanto que la fenetilamina es degradada por la MAO-B, ambas degradan a la dopamina.

Existen fármacos que inactivan selectivamente cada isoenzima (MAO-A o MAO-B) y otras que lo hacen en ambas; a este grupo de fármacos de manera coloquial se les

denomina “*IMAOs*” (inhibidores de monoaminoxidasas). Su indicación inicial y más difundida fue como antidepresivos, particularmente los inhibidores de la isoenzima A.

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson los IMAOs-B (selegilina, rasagilina) son los que más se han indicado. La rasagilina no genera metabolitos anfetamínicos, en ambas se ha demostrado efecto antiapoptótico. A la fecha, la selegilina no tiene evidencia contundente que avale efectos benéficos a largo plazo³ por lo que los esfuerzos se han centrado en rasagilina como una posibilidad promisoriosa que deberá evaluarse en el tiempo.^{4,5}

Inhibidores de monoamina oxidasa-B y su efecto en la progresión de la enfermedad de Parkinson

La meta en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson es encontrar el esquema que cure el padecimiento o que al menos retrase su progresión, a través de sustancias “neuroprotectoras” o mejor aún terapias que “restauren” el cerebro enfermo.

Por desgracia, aún no contamos con un tratamiento que remedie la enfermedad y aunque se ha ensayado la restauración neuronal con trasplantes homólogos de células de la corteza suprarrenal y de células tallo, los resultados hasta ahora son poco alentadores.⁶

En lo relativo a la “neuroprotección” se han propuesto varias estrategias para lograr tal cometido, como: *disminuir el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, el estrés proteolítico, ya sea inhibiendo la producción de proteínas anormales (como alfa sinucleína) o aumentando su depuración, y modificar las señales apoptóticas*. Para lograr tales objetivos se han experimentado múltiples fármacos con resultados muy variables. Entre estos está el grupo de los inhibidores de monoaminoxidasa B motivo de esta revisión.

El efecto primario de los inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) es bloquear una de las enzimas que interviene en la degradación de la dopamina en la hendidura sináptica y con ello extender su disponibilidad biológica y el efecto sintomático sobre la enfermedad de Parkinson, aunque tal efecto es moderado.^{7,8,9}

Si bien hubo algunas evidencias que planteaban la posibilidad de que selegilina (el primer medicamento de este género utilizado clínicamente) asociada a levodopa aumentaba la mortalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Estudios subsecuentes demostraron la segu-

ridad de este medicamento,¹⁰ lo que permitió continuar el estudio de las posibilidades neuroprotectoras de los IMAOs.

La utilidad para mitigar los síntomas de la enfermedad de Parkinson de este grupo de medicamentos está probada, aunque es significativamente menor que la levodopa. Puede indicarse en cualquier etapa de la enfermedad, con bastante seguridad; sin embargo, su real potencial estriba en la posibilidad de que modifiquen favorablemente la historia natural de la enfermedad, eventualidad alrededor de la cual se investigan estos fármacos.

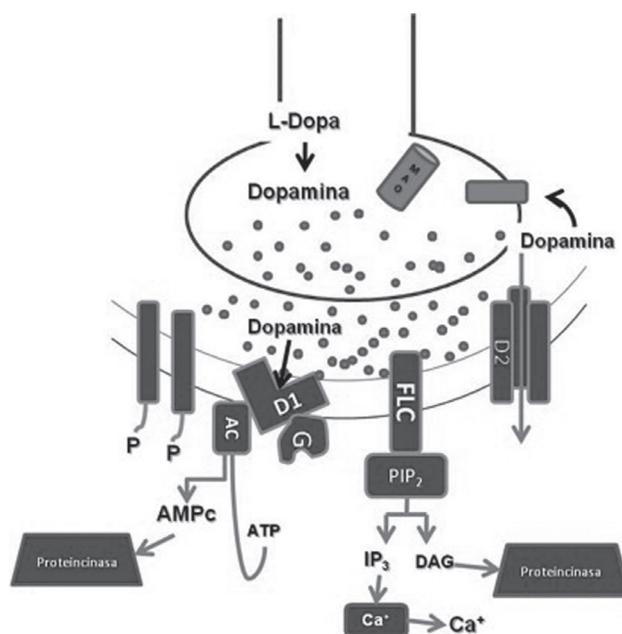
A mediados del decenio de 1980 Birkmayer y su grupo¹¹ publicaron un estudio observacional retrospectivo y encontraron aumento en la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con selegilina. Esta observación abrió muchas expectativas y dio origen a muchas investigaciones ulteriores al respecto. Se planteó con solidez la teoría de un efecto neuroprotector de este grupo de fármacos.

Un punto clave en este contexto fue ofrecer una explicación convincente del mecanismo a través del cual este grupo de moléculas podía ofrecer tal beneficio; en 1983, en la revista *Science*¹² se publicó que los adictos a la heroína desarrollaron parkinsonismo grave, atribuido a un contaminante de la droga denominado *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina* (MPTP). El punto relevante es que ésta era biotransformada por acción de la MAO-B a una sustancia neurotóxica: el ión 1-metil-4 de fenilpiridina (MPP) con selectividad para las neuronas dopaminérgicas, molécula responsable de tal efecto mortal. (Esquemas 2, 3 y 4)

Este conocimiento sentó las bases para considerar la posibilidad de un mecanismo similar de neurotoxicidad “endógena” en la enfermedad de Parkinson y que éste sea desencadenado por una toxina ambiental (hasta el momento no identificada); en tales circunstancias los IMAO-B pueden ser eficaces como protectores neuronales.

Estudios posteriores han señalado otros mecanismos neuroprotectores, los IMAOs-B, entre los más importantes se les ha demostrado un efecto antiapoptótico *in vitro* e *in vivo*.^{13,14} (Cuadro 1)

Los dos IMAOs indicados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son: selegilina y rasagilina, el primero se metaboliza a desmetilselegilina y el segundo a aminoindane. Ambos metabolitos intervienen de manera diferente en los efectos protectores de estas sustancias.

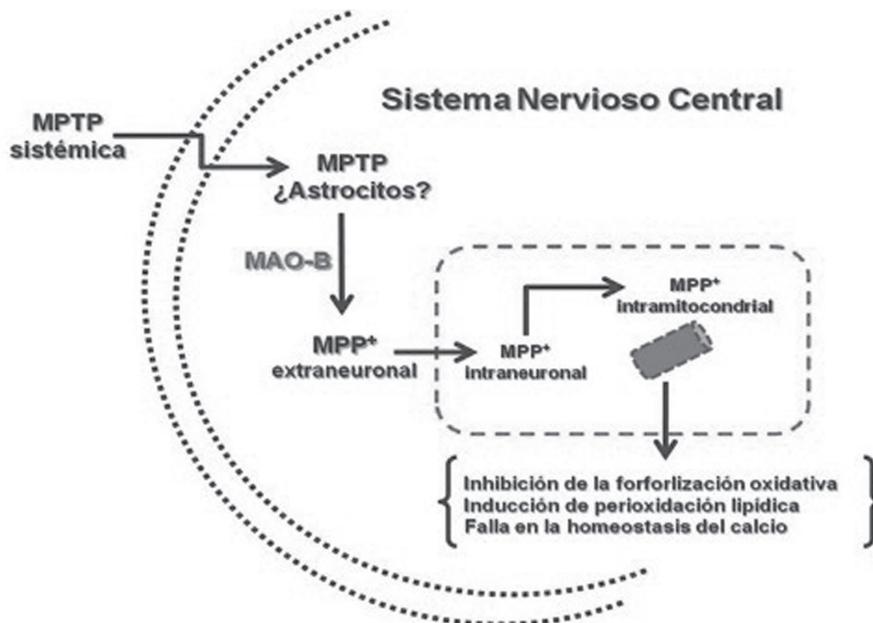


D1	Receptores para dopamina tipo 1
D2	Receptores para dopamina tipo 2
AMPc	Adenocin monofosfato ciclíco
APT	Trifosfato de adenosina
PIP ₂	Bisfosfato del fosfatidilinositol
Ca ⁺	Moléculas de calcio
IP ₃	D-Mio-Inositol-1,4,5-Trisfosfato
DAG	Diaciglicerol
FLC	Fosfatidilinositol-lipasa
G	Proteínas G
P	Fosfatos

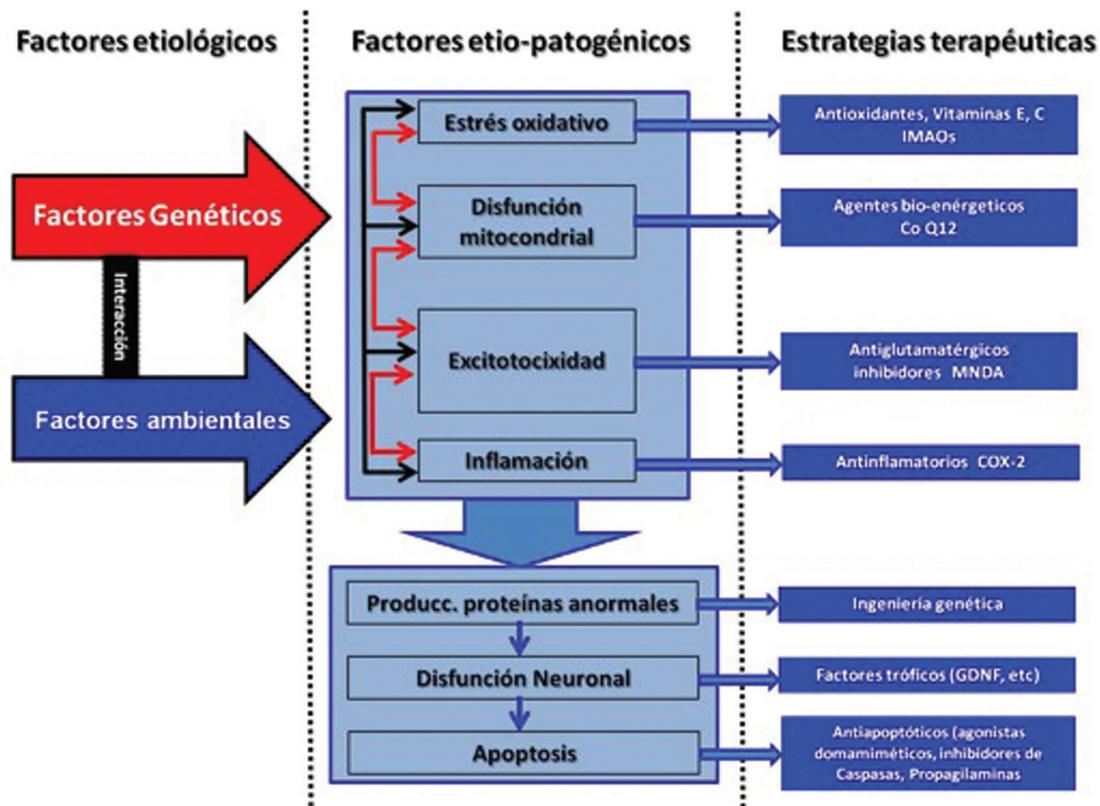
Esquema 2. Mecanismos pre y post sinápticos de transmisión dopaminérgica

Esto ha permitido suponer que el efecto inhibitorio sobre la MAO-B podría no ser el mecanismo cardinal en el efecto neuroprotector.⁴ También se sabe que la incorporación de un anillo de propargilamina en ambas moléculas y su unión a 3-fosfato-deshidrogenasa de glicaraldehído evita la traslocación al núcleo donde es inhibida la suprarregulación transcripcional de las proteínas Bcl-2, SOD-2 y glutatión, lo que podría traducir una limitada producción de proteínas anómalas.^{15,16,17}

Su eficacia en la disminución de los síntomas de la enfermedad se atribuye al incremento de las concentraciones sinápticas de dopamina determinadas por la inhibición de su catabolismo mediado por MAO-B. Es menor que la levodopa; los IMAOs-B son actualmente medicamentos aprobados en todo el mundo para el tratamiento de pa-



Esquema 3. Hipótesis de neurotoxicidad mediada por MAO-B. MPTP(1-metil-4-fenil1,2,3,6-tetrahidropiridina) es metabolizada por MAO-B a MPP (ión de 1-metil-4 de fenilpiridina)



Esquema 4. Esquema de los eventos etiopatogénicos conocidos y las posibles estrategias neuroprotectoras

Cuadro 1. Estrategias para lograr un efecto “neuroprotector” en enfermedad de Parkinson

Disminuir el estrés oxidativo
Disminuir la ototoxicidad
Disminuir el estrés proteolítico
- Disminuyendo producción proteínas anormales
- Aumentando su remoción

cientes con enfermedad de Parkinson. Suelen indicarse en etapas tempranas y a largo plazo de la enfermedad, más que por sus efectos antiparkinsonícos por su potencial efecto neuroprotector.

Selegilina

El beneficio potencial del tratamiento temprano con IMAO-B fue apoyado por ensayos clínicos entre los que destaca DATATOP que mostró un retraso en la necesidad de levodopa entre 9 y 12 meses en los pacientes que incluyeron en el tratamiento la selegilina.¹⁸ Este hallazgo fue inicialmente interpretado como que tal retraso se debía a una dilación en la pérdida de neuronas nigrales; sin embargo, el efecto favorable en los síntomas, que había sido bien demostrado, era una limitación para tal conclusión, ya que tal retraso podría atribuirse a un efecto sintomático exclusivamente.

El estudio SINDEPAR¹⁹ trató de aclarar y diferenciar el efecto sintomático *versus* el retraso en la progresión. Se trató de un estudio con asignación al azar y ciego de cuatro grupos: selegilina + levodopa; placebo-selegilina + levodopa; selegilina + bromocriptina; y placebo-selegilina + bromocriptina. Como variable dependiente se definió la modificación de la puntuación de UPDRS entre el inicio y el final del estudio que duró 14 meses. Los grupos tratados con selegilina mostraron una reducción significativa de las evaluaciones de UPDRS, desafortunadamente no fue posible dilucidar si esto ocurría como consecuencia de una modificación real en la progresión de la enfermedad o sólo era un beneficio sintomático de larga duración.

En este mismo sentido se dio seguimiento a la cohorte de pacientes incluidos en el estudio DATATOP para valorar el fenómeno de congelamiento (*freezing*),²⁰ aunque se demostró que los pacientes tratados con selegilina tuvieron mejores resultados, que se confirmaron con otras investigaciones en el mismo sentido.²¹ A pesar de que no existen datos indirectos que apoyen cierto efecto protec-

tor de la selegilina en la progresión de la enfermedad de Parkinson, el beneficio no ha sido demostrado de manera incontrovertible, pero tampoco ha sucedido lo contrario.

Rasagilina

En lo concerniente a rasagilina, medicamento que salió al mercado posteriormente, y su posible efecto favorable en la progresión de la enfermedad de Parkinson fue evaluado en el estudio TEMPO,⁹ en esta investigación se reclutaron pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos y se asignaron al azar a dos grupos. A uno se le administró rasagilina y al otro placebo, ambos en diferentes momentos del ensayo. Los pacientes que recibieron rasagilina en estadios tempranos de la enfermedad obtuvieron mejores puntuaciones en la UPDRS en relación con los que la iniciaron más tardíamente, lo que indirectamente hace concluir que existe un efecto favorable en la progresión de la enfermedad; sin embargo, otra explicación es que estos beneficios sólo sean el resultado de un efecto sintomático retardado y acumulativo.

Otro estudio para evaluar el efecto de rasagilina en la progresión de la enfermedad es el ADAGIO.²² En este estudio se realizaron dos etapas; en la primera, al azar y ciega, se seleccionaron dos grupos: uno que se trató con placebo y otro con rasagilina a 1-2 mg al día durante nueve meses. Posteriormente, ambos grupos fueron tratados con rasagilina a la misma dosis por espacio de nueve meses más. Las puntuaciones de UPDRS al final de cada etapa y de cada grupo fueron la variable de impacto. En todas las evaluaciones los grupos tratados con rasagilina tuvieron mejores puntuaciones, y en el grupo que todo el tiempo estuvo con el medicamento hubo una mejoría significativa en relación con el que inicialmente recibió placebo.

Los estudios comentados apoyan la utilidad de este grupo de fármacos como neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson; sin embargo, los datos no son concluyentes y serán nuevos ensayos clínicos y el tiempo quienes definan el perfil de este medicamento.^{23,24}

Inhibidores de la monoaminoxidasa B en el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa temprana y a largo plazo

En los ensayos clínicos que comparan la administración de IMAO-B con otros tipos de medicación en pacientes con Parkinson en etapa temprana para evaluar su papel en esta fase de la enfermedad, los resultados mostraron

que los IMAO-B fueron menos efectivos en disminuir los síntomas de la enfermedad de Parkinson en comparación con la levodopa y que los agonistas dopaminérgicos. En su favor puede señalarse que pueden reducir las fluctuaciones motrices, en comparación con la levodopa, aunque no se compararon con los agonistas dopaminérgicos. Los IMAO-B, sin embargo, tienen menos efectos secundarios graves que algunos agonistas dopaminérgicos.

Las ventajas tempranas del tratamiento con IMAO-B las respaldan las investigaciones que demuestran un retraso en la necesidad de levodopa en pacientes que iniciaron el tratamiento con selegilina. Esto se interpretó como un retraso en la progresión de la enfermedad, hecho que sigue siendo un punto de desacuerdo.²⁵

Lees, en 1995, publicó que el tratamiento temprano con IMAO-B se asocia con disminución en la supervivencia de estos enfermos; esto suscitó una controversia en relación con su indicación temprana, que pronto se resolvió a favor de estos medicamentos.^{10,26,27}

Ives y su grupo,¹⁰ en un metanálisis, mostraron las ventajas de los IMAOs en la etapa temprana de la enfermedad de Parkinson porque además del efecto sintomático pueden disminuir las temibles fluctuaciones motoras en etapas más tardías de la enfermedad.

Macleod y sus colaboradores, en 2005,²⁸ realizaron otro metaanálisis donde incluyeron ensayos que comparaban el tratamiento con IMAO-B durante al menos un año y el efecto en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson en etapas tempranas y llegaron a resultados benéficos similares.

Una vertiente para la prescripción de este grupo medicamentos se finca en que, si bien tradicionalmente el inicio de medicamentos antiparkinsonianos está restringido a pacientes con limitaciones para realizar actividades de la vida diaria, el advenimiento de fármacos más seguros y mejor tolerados obliga a reconsiderar esta postura. La indicación de IMAOs-B es una opción en tales circunstancias, sobre todo en pacientes mayores de 70 años, con trastornos del ánimo o cognitivos.²⁹

CONCLUSIONES

Los IMAO-B son una buena alternativa para el tratamiento en etapa temprana de la enfermedad de Parkinson. En los estudios hasta ahora publicados han demostrado retrasar la necesidad de levodopa en el tratamiento de estos enfermos.

Hay indicios que sustentan que pueden reducir la tasa de las fluctuaciones motoras. Su utilidad en la disminución de los síntomas de la enfermedad de Parkinson es más débil que la que producen los agonistas dopaminérgicos, pero con menos efectos secundarios graves, en especial con los agonistas más viejos. Son una excelente opción cuando se pretende retrasar o limitar la exposición a la levodopa, como ocurre en pacientes jóvenes. Se requieren más investigaciones que permitan definir si la disminución en la frecuencia de fluctuaciones motoras permanece a largo plazo. Estudios subsecuentes podrán definir la utilidad entre rasagilina, levodopa y otros tratamientos dopaminérgicos. En la actualidad se encuentra en marcha el estudio PDMED (Parkinson's Disease MED trial Schema), coordinado por la Universidad de Birmingham, donde participan 91 centros, esperamos que aporte los conocimientos suficientes para que se definan algunas cuestiones que quedan pendientes. http://www.pdmed.bham.ac.uk/documents/Schema_protocol_7.pdf

BIBLIOGRAFÍA HISTÓRICA RECOMENDADA

1. History, Progress, and Current treatment of Parkinson's disease. 1817-2002. Disponible en: <http://www.rafinck.com/downloads/parktalk.doc>
2. Historia: La enfermedad. Asociación Parkinson Madrid. Disponible en: <http://www.parkinsonmadrid.org/historia.asp>
3. Mulheam RJ. The shaking palsy. The history of Dr. James Parkinson. Disponible en: <http://www.parkinsons.ca/Week12.htm>
4. Parkinson's disease. Disponible en: http://sulcus.berkeley.edu/mcb/165_001/papers/man

REFERENCIAS

1. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:92-230.
2. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16(3):448-458.
3. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1996;39(1):29-36.
4. Maruyama W, Akao Y, Carrillo MC, Kitani K, et al. Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: suppression of apoptosis and induction of prosurvival genes. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24:675-682.
5. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62(2):241-248.

6. Shingo T, Date I, Yoshida H, Ohmoto T. Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2002;69:946-954.
7. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:324-330.
8. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. A comparative randomized study of rasagiline versus placebo or entacapone as adjunct to levodopa in Parkinson's disease (PD) patients with motor fluctuations (the LARGO Study). On behalf of the LARGO Study Group. *Eur J Neurol* 2003;10:234-244.
9. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.
10. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004;329:593.
11. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MBH, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of (-) deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: A long term study. *Journal of Neural Transmission* 1985;64(2):113-127.
12. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine- analog synthesis. *Science* 1983;219:979-980.
13. Olanow CW. Selegiline: current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996;47(6 suppl 3):S210-S216.
14. Olanow CW. Rationale for considering that propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66(10 suppl 4):S69-S79.
15. Tatton W, Chalmers-Redman R, Tatton N. Neuroprotection by deprenyl and other propargylamines: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase rather than monoamine oxidase B. *J Neural Transm* 2003;110:509-515.
16. Carlile GW, Chalmers-Redman RME, Tatton NA, Borden KLB. Reduced apoptosis after nerve growth factor and serum withdrawal: conversion of tetrameric glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase to a dimer. *Mol Pharm* 2000;57:2-12.
17. Hara MR, Thomas B, Cascio MB, Fujimuro M, et al. Neuroprotection by pharmacologic blockade of the GAPDH death cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3887-3889.
18. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183.
19. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:771-777.
20. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712-1721.
21. Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, Kaugesaar T, Maasilkila O, Palm R; Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1200-1206.
22. Olanow CW, Hauser R, Jankovic J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194-2201.
23. Schapira AHV, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson Disease: Mysteries, Myths, and Misconceptions. *JAMA* 2004;291(3):358-364 (doi:10.1001/jama.291.3.358).
24. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Inhibidores de monoaminooxidasa B versus otros agentes dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson temprana In: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
25. Calne DB. Selegiline in Parkinson's disease. *BMJ* 1995;311(7020):1583-1584.
26. Lees AJ, Abbott R, Banerji N, Barrie M, et al. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995;311(7020):1602-1607
27. Breteler MM. Selegiline, or the problem of early termination of clinical trials. The clinical questions are not well answered, and probably never will be. *BMJ* 1998;316(7139):1182-1183.
28. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. [Art. No.: CD004898. DOI: 10.1002/14651858.CD004898.pub2]
29. Schapira AHV. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1472-1478. doi: 10.1136/jnnp.2004.035980

Cáncer por medicamentos: tres casos recientes

Guillermo Murillo-Godínez*

RESUMEN

El aumento del riesgo de cáncer por medicamentos para el tratamiento de otras enfermedades es un hecho conocido desde hace más de medio siglo; sin embargo, recientemente, el reporte de este problema asociado con fármacos, como algunos antihipertensivos y la insulina inhalada, ha vuelto a poner en la atención mundial la seguridad de los tratamientos de la medicina científica, por lo que es prudente hacer un análisis del tema para poder brindar al paciente una mejor atención.

Palabras clave: cáncer, medicamentos, tres casos recientes.

ABSTRACT

The increased risk of cancer with the use of drugs for the treatment of other diseases, is a known fact for over half a century, but recently, the report of this problem associated with drugs such as some antihypertensives, and inhaled insulin, has been restored to a worldwide attention, the safety of treatments of scientific medicine, so it is prudent to analyze the issue in order to provide better patient care.

Key words: cancer, drugs, recent cases.

El hallazgo de que determinados medicamentos se asocian con la aparición de cáncer no es nuevo; por ejemplo, en el caso de los anticancerosos, desde 1948 se reportó que el antineoplásico 4-aminoestilbena tenía propiedades carcinogénicas, o sea, el desarrollo de una segunda neoplasia.¹ Es conocida la asociación entre la terapia hormonal de reemplazo (estrógenos) en mujeres postmenopáusicas y el cáncer de mama, de endometrio y de hígado.^{2,3} Recientemente, el uso de tres medicamentos: diuréticos, insulina inhalada y antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina, y su relación con cáncer, ha llamado la atención (y preocupado) a la comunidad médica internacional. A continuación se hace una breve descripción de estos tres casos.

Diuréticos

En un conocido texto de farmacología se puede leer que: "...Varios estudios de casos y controles han reportado un exceso pequeño, pero significativo, del riesgo de carcinoma de células renales asociado con diuréticos..."⁴; sin embargo, aunque para algunos autores pudiera existir una relación parcial entre estos medicamentos y el cáncer renal,^{5,6} un estudio europeo prospectivo, en casi 300,000 adultos, sugirió que la hipertensión no controlada, más que el tratamiento, es el factor que incrementa el riesgo de cáncer renal.⁷

Insulina inhalada

En septiembre 2006 se inició la comercialización de la insulina humana rápida inhalada (Exubera®) y, poco más de un año después (octubre 2007) se retiró del mercado. Entre los motivos, además de los económicos (inversión de 2,800 millones de dólares para menos de 1% de prescripciones en el mercado de las insulinas),^{8,9} que llevaron a la discontinuación comercial del medicamento, parece estar el hecho de que se reportó un incremento de cáncer pulmonar entre los pacientes tratados. De acuerdo con los datos hechos públicos por el propio fabricante, 6 de 4,740 pacientes tratados con el medicamento, frente a 1 de 4,292 pacientes controles, resultaron con cáncer pulmonar, aunque todos los pacientes que desarrollaron la neoplasia, tenían antecedentes de tabaquismo activo.¹⁰

* Medicina interna.

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla. Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: tlmx2167747@prodigy.net.mx
Recibido: 29 de julio, 2010. Aceptado: diciembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Cáncer por medicamentos: tres casos recientes. Med Int Mex 2011;27(2):179-181.

Antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina

Los antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina (ARA II), una de las familias farmacológicas usadas en la terapéutica de la hipertensión arterial sistémica, recientemente se relacionaron con la posibilidad de incremento del cáncer pulmonar. Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta noviembre de 2009, con alguno de siete ARA II, que tuvieran un seguimiento mínimo de un año, incluyeran por los menos 100 pacientes. Se encontraron 60 ensayos que cumplían dichos requisitos, de los cuales, se tomaron en cuenta para el análisis cinco ensayos (los ensayos LIFE1, TROPHY2 y, TRANSCEND3, informaron de los casos de cáncer registrados y, CHAARM-Overall4 y OPTIMAAL5, de las muertes por ésta enfermedad). Se obtuvo información de dos estudios más (ONTARGET6 y, PRoFESS7) y de los VALIANT8 y, VAL-HeFT9. En total, el análisis incluyó datos de nuevos casos de cáncer de 61,590 pacientes (en cinco ensayos), información de los tumores sólidos más frecuentes de 68,402 pacientes (en cinco ensayos) y de mortalidad por cáncer de 93,515 pacientes (en ocho ensayos) y sugirió que los ARA II se asocian con incremento de riesgo de nuevos cánceres. El análisis muestra que los pacientes en tratamiento con ARA II (85.7% tomaba telmisartán) tuvieron un riesgo significativamente mayor de cánceres nuevos que los controles (7.2% frente a 6.0%; RR=1.08; IC95% 1.04-1.18, p= 0.001). Cuando se analizó por el tipo de cáncer, sólo el riesgo de cáncer de pulmón se incrementó de manera significativa (0.9% frente a 0.7%; RR=1.25, IC95% 1.05-1.49, p= 0.01). Los autores calculan que se produciría el diagnóstico de un cáncer en exceso por cada 143 pacientes (NNH 143, IC95% 76-793) tratados durante aproximadamente cuatro años con un ARA II.¹¹ En el editorial que acompaña al artículo se indica que, hasta que no se disponga de más datos, los médicos deberían indicar los ARA II con mayor precaución, en particular el telmisartán; se recomienda reservar los ARA II para pacientes que no toleren los IECAs.¹² El estudio publicado ha dado pie a comentarios que hablan de la relación entre los ARA II y el cáncer, como de “una verdad incómoda”,¹⁰ pues ya desde el 2003, en el estudio CHARM,¹¹ se había reportado una pequeña pero significativa elevación de las muertes por cáncer, en los pacientes tratados con candesartán.¹³

CONCLUSIONES

Los efectos colaterales, como el cáncer, de los medicamentos, son un hecho del que el médico debe estar consciente para poder orientar al paciente en forma adecuada ya que, por ejemplo, el consumo de fitoestrógenos (Tofupill®, etc.) promovido por los charlatanes habituales como inocuo, por ser “100% natural”,¹⁴ no lo es siempre,^{15,16} por lo que la COFEPRIS¹² ha tenido que regularizar las campañas publicitarias de este y, de otros productos “milagro” o “frontera”.^{17,18}

REFERENCIAS

1. Strickland PT, Kensler TW. Genesis of cancer. Environmental factors. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Abeloff's Clinical Oncology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008;130.
2. Brawley OW, Kramer BS. Prevención y detección del cáncer. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, et al. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2009;1:486-492.
3. Thun MJ. Epidemiología del cáncer. En: Goldman L, Ausiello D (eds.) *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. Barcelona: Elsevier, 2009;1335-1340.
4. Benowitz NL. Antihipertensivos. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. México: El Manual Moderno, 2007;163-185.
5. Messerli FH. Risk factors for renal cell carcinoma: hypertension or diuretics? *Kidney Int* 2005;67:774.
6. Lip GY, Ferner RE. Diuretic therapy for hypertension: a cancer risk? *J Hum Hypertens* 1999;13:421.
7. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):438-446.
8. Berenson A. Weak sales prompt Pfizer to cancel diabetes drug. *The New York Times* 2007 oct. 19 (http://www.nytimes.com/2007/10/19/business/19pfizer.html?_r=1) (consultada el 27-07-2010)
9. Inhaled insulin withdrawn, owing to weak sales. *Physician's First Watch* 2007 oct. 22 (<http://firstwatch.jwatch.org/cgi/content/full/2007/1022/4>) (consultada el 27-07-2010)
10. Higher lung cancer incidence in Exubera® patients. *Physician's First Watch* 2008 apr. 10 (<http://firstwatch.jwatch.org/cgi/content/full/2008/410/3>) (consultada el 27-07-2010)
11. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Oncology* 2010;11(7):627-636.
12. Nissen SE. Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed. *Lancet Oncology* 2010;11(7):605-606.
13. Krumholz HM. Angiotensin-receptor blockers and cancer: An inconvenient truth? *Journal Watch Cardiology* 2010 jun.

- 13 (<http://cardiology.jwatch.org/cgi/content/full/2010/613/1>) (consultada el 27-07-2010).
14. Tofupill ®. CV Directo ® (http://cvdirectomexico.com/index.php?dispatch=products.view&product_id=30) (consultada el 28-07-2010)
15. Touillaud MS, Thiebaut AC, Fournier A, Niravong M, et al. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *Natl Cancer Inst* 2007;99(6):475-486.
16. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58(17):3833-3838.
17. González RQ. Los productos “milagrosos” sólo dañan la economía y salud de los mexicanos. 3er. Sector. *Revista de reflexión* 2006. (http://www.3ersector.org.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=3366&Itemid=27) (consultada el 28-07-2010)
18. COFEPRIS. Secretaría de Salud. Dirección General de Comunicación Social. La Secretaría de Salud acuerda con la ANTAD, Wal-Mart y principales cadenas farmacéuticas la no venta de productos milagro. *Productos milagro* 2007 abr. (<http://201.147.97.103/wb/cfp/buscador?cx=004846083730663427159%3Axgjb6em1t8w&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=tofupil&siteurl=201.147.97.103%2Fwb%2Fcfp%2Fbuscador#263>) (consultada el 28-07-2010)

Desafíos de la educación médica para el médico especialista de frente a la educación médica moderna

Federico Rodríguez Weber, * José Luis Ramírez Arias**

RESUMEN

Se plantean situaciones y problemas que dificultan la modernización de la educación médica pero también se hacen propuestas que permitan mejorarla y adaptarla a los tiempos actuales.

Palabras clave: educación, modernización docente, infraestructura educativa.

ABSTRACT

Considerations are made in relation to problems and situations related to the necessity to modernize Medical Education. Proposals are included to improve education.

Key words: Education, modernize medical Education,

Están lejos los días en que los profesores de pregrado o posgrado, por lo general reconocidos especialistas y además con frecuencia con cargos administrativos, dictaban cátedra en un aula repleta de estudiantes o de médicos en proceso de formación, los cuales con temor levantaban la mano para solicitar la palabra y nerviosos de cometer una imprudencia realizaban sus preguntas o comentarios.

Lejos están también los días donde el estudiante, el interno o el residente no tenían la posibilidad de relacionarse

académicamente con los especialistas o con los médicos de mayor jerarquía de años superiores.

Hoy nos enfrentamos a una forma distinta de educación, de conocimientos, de entorno, de recursos e inclusive al trato de personas de diferente forma de pensar, muchas con conocimientos vigentes y variados. Todo lo anterior nos obliga a tratar de comprender todo este proceso, invitándonos a tomar compromisos de manera diferente y a enfrentar los retos del conocimiento y de la práctica clínica de una forma más integral, pero también más humana y más profesional.

La dinámica creciente de conocimientos, la sociedad y la forma de relación entre ellos así como los recursos didácticos actuales, obligan al docente a no dejar como único recurso el impartir los conocimientos en una aula y al educando a no dejarle como único recurso ser un receptor pasivo del mismo proceso, permitiéndole en todo caso el desarrollo únicamente del aprendizaje memorístico.

Actualmente, en esta simbiosis de factores en que está involucrado el proceso de la enseñanza y el aprendizaje debemos tratar de centrarnos en el papel que juegan los cuatro grandes escenarios, como los menciona Lifshitz,¹ que son: la comunidad, los laboratorios, el aula y los campos clínicos y debemos recordar que en cada escenario es necesario aplicar diferentes técnicas didácticas y reconocer que este sistema también es dinámico, pues

* Médico internista. Jefe de la División de Enseñanza Médica del Hospital Ángeles del Pedregal. Profesor adjunto de la Especialidad de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal (Facultad de Medicina, Universidad La Salle). Profesor titular de Propedéutica Clínica (Facultad de Medicina, Universidad La Salle).

** Médico radiólogo. Director médico del Hospital Angeles del Pedregal. Profesor titular de la Residencia de Radiología del Hospital Ángeles del Pedregal (Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México).

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Recibido: 23 de enero, 2011. Aceptado: marzo, 2011.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Weber F, Ramírez-Arias JL. Desafíos de la educación médica para el médico especialista de frente a la educación médica moderna. Med Int Mex 2011;27(2):182-184.

con facilidad se pasa de un escenario a otro haciendo uso de todos los recursos de infraestructura sin olvidar el papel que juegan los medios tecnológicos, en especial, los electrónicos que ahora se requieren para adquirir un aprendizaje significativo y sólido, entre otros, la utilización de videoconferencias tutoriales a distancia y la consulta en línea a bases de datos, maniqués, etc. El docente tendrá que tener la preparación, la madurez y la capacidad de adaptación para estar actualizado de acuerdo con la exigencia de los diferentes escenarios y, de esta manera, aprovechar la riqueza que cada uno de ellos proporciona. El objeto general es que pueda ser aplicado en el educando de manera personal.

Las tendencias educativas modernas también resaltan la importancia del aprendizaje participativo en donde la crítica de la información es la regla. Se debe partir de la evidencia documental y del proceso racional de cada individuo para que la aplicación del conocimiento genere resultados significativos, entre los más importantes el hábito del estudio continuo durante todo el ejercicio profesional.

La calidad de los servicios de salud es directamente proporcional a la calidad que ofrece la educación médica, motivo por el que los sistemas de salud, las instituciones educativas, los hospitales escuela y los médicos que participan en ella deben de estar motivados para mantener y mejorar el nivel y la calidad de los egresados mediante la aplicación de diferentes técnicas y de la innovación de las existentes, ya que una vez que el residente o estudiante de medicina egresa con el título, no existe marcha atrás y se le acredita desde ese momento como una persona que posee los conocimientos, habilidades, actitudes y conductas que permitan dar servicio a la sociedad a la que dirija sus actividades médicas.

Los profesionales en la educación de la salud deben hacer que la teoría y la práctica se apliquen en una armónica dinámica para que las necesidades de la salud y el mercado laboral al salir el egresado sean producto de una educación adecuadamente programada y que satisfaga las necesidades de la sociedad.

Existen esfuerzos nacionales para tratar que esta relación de teoría y práctica médicas rindan sus frutos, por ejemplo las acciones del Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas ENARM, que no deja de ser un esfuerzo que deberá ser perfeccionado e innovado de acuerdo con las necesidades del país y posiblemente deberá

ser complementado con la participación de los actores más importantes en el proceso de enseñanza y de planeación de la salud dando entrada también a otros organismos, como el Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Médica COMAEM, o la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina AMFEM etc.^{2,3}

Para complicar más el problema y solo por mencionar otro de los aspectos a revisar, están por ejemplo, los horarios de trabajo, en donde no solo están en juego las posibilidades de enseñanza y conocimiento adecuado, sino también las necesidades laborales de las propias instituciones, que con frecuencia compiten, lo que compromete la razón de ser del médico, basta mencionar que después de largas jornadas de trabajo que incluyen atención de pacientes, asistencias de sesiones y participación en procedimientos médico-quirúrgicos a lo largo de todo el día, el médico, el interno o el residente, como cualquier humano, sufren fatiga, lo que favorece errores y con ello la aparición de complicaciones y accidentes que repercuten en la atención médica comprometiendo la seguridad del paciente.^{4,5,6}

Nuevamente, el binomio enseñanza-aprendizaje es un proceso en donde el docente y los alumnos, internos y residentes conforman una cadena en donde existen muchos eslabones que deben estar siempre integrados con el objeto de que el efecto del proceso realmente sea beneficioso.

Romper con la estructura y los conceptos de muchos años no resulta fácil, aún existe el concepto de que las calificaciones del educando lo son todo; sin embargo, el concepto moderno desde luego que las considera también esenciales, pero además es necesario evaluar los conocimientos obtenidos por la memoria, las destrezas, las habilidades, los comportamientos y las competencias sin omitir todo lo relacionado con el profesionalismo médico.

Con esta misma idea se debe ahora evaluar al docente en su práctica cotidiana y también la infraestructura de la sede ya que este conjunto permite otorgar en forma adecuada la información necesaria para modificar actitudes y conocimientos a favor de la educación.⁸⁻¹²

Estos pensamientos tienen como objeto tratar de motivar a los profesores y a las instituciones educativas a reflexionar sobre los diferentes puntos y aristas que conllevan una educación médica moderna y útil para los estudiantes de medicina de pregrado y posgrado, así como para estar conscientes del papel que cada uno tiene en esta dinámica y, por ello, analizar, evaluar y proponer sobre los puntos

mencionados. Mucho se puede escribir sobre el tema, pero no puede omitirse la necesidad y la importancia de profesionalizar al personal docente y gestionar y promover con las instituciones el facilitar los recursos necesarios para enfrentar los retos que plantea la educación médica moderna.

REFERENCIAS

1. Lifshitz A. Educación en medicina. Enseñanza y aprendizaje de la clínica. México: Alfíl, 2006;408 pp.
2. Asociación Nacional de Universidades de Instituciones de Educación Superior (ANUIES). Mercado laboral de profesionistas en México, (Diagnostico 1990-2000, primera parte). Serie Investigaciones. México: ANUIES, 2033; 289-291.
3. Ruelas BE, Alonso A, Alarcó G. Futuros de la formación de recursos humanos para la salud en México 2005-2050. México: Composición Editorial Láser, 2008; 69.
4. Lockley SW, et al. Effect of Reducing Interns' Weekly Work Hours on Sleep and Attentional Failures. *N Engl J Med* 2004;351:1829-1837.
5. Christopher P, Landrigan MP, et al. Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units. *N Engl J Med* 2004;351:1838-1848.
6. Kevin GM, Volpp MD, Grande D. Residents' Suggestions for Reducing Errors in Teaching Hospitals. *N Engl J Med* 2003;348: 851-855.
7. Laura K, Barger D, et al. Extended Work Shifts and the Risk of Motor Vehicle Crashes among Interns. *N Engl J Med* 2005;352:125-134.
8. Díaz Barriga F, Hernández G. Estrategias docentes para un aprendizaje significativo. Una interpretación constructiva. México: McGraw Hill, 1998.
9. Fraenkel JR, Wallen NE. How to design and evaluate research in education. 5ª ed. Toronto: McGraw-Hill, 2000.
10. Martínez González A, Sanchez Mendiol M, Martínez Stack J. Los cuestionarios de opinión del estudiante sobre el desempeño docente. Una estrategia institucional para la evaluación de la enseñanza en medicina. *Revista Electrónica de Investigación Educativa*. 2010. 12 (1), en: <http://redie.uabc.mx/vol12no1/contenido-mtnzschez.html>,
11. Martínez González A, López Bárcena J, Herrera Saint-Leu P, y col. Modelo de competencias del profesor de Medicina. *Educ Med Inter* 2008;11(3):157-167.
12. Martínez González A, Lifshitz Guinzberg A, Ponce Rosas R, Aguilar V. Evaluación del desempeño docente en cursos de especialización médica. Validación de un cuestionario. *Rev Med Inst Mex Seguro Social* 2008;46(4):375-382.

Anemia hemolítica autoinmunitaria como manifestación inicial de artritis reumatoide. Reporte de un caso

Edgar García Cruz,* Jesús Guerrero González,** Julio García Rosado,* Adriana Mendoza Noguez A***

RESUMEN

Las anemias hemolíticas autoinmunitarias pueden ser originadas por anticuerpos calientes o fríos; su incidencia es de 70 a 80%, pueden ser idiopáticas en 50 a 60% y en el resto de los casos secundarias a síndromes linfoproliferativos, colagenopatías, fármacos, neoplasias sólidas, infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal.

Caso clínico: paciente masculino de 27 años de edad, que inició con rinorrea, rinolalia y malestar general; se automedicó ampicilina 500 mg cada 6 h durante tres días. Posteriormente, ingirió bebidas alcohólicas y tuvo ictericia generalizada, mialgias, artralgias de predominio en las manos y las rodillas, simétricas, náusea, vómito y hematemesis en dos ocasiones. A la exploración física se encontró: TA 90/60, FC 110, FR 16, temperatura 37.7°C, orientado, con palidez generalizada de tegumentos, escleras ictericas, mucosas deshidratadas, con hipertrofia parotídea, cuello corto, sin adenomegalias. En el tórax se le encontraron adenomegalias en la región axilar anterior de 2 cm, no dolorosas. Abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo. Se palpó un borde hepático a 3 cm por debajo del borde costal, de consistencia blanda, liso, doloroso a la palpación; se palpó el bazo 2 cm por debajo del borde costal izquierdo, no doloroso, timpanismo en el marco cólico, peristalsis de 6 por minuto. Las extremidades sin tumefacción ni dolor en las articulaciones, sin deformidad, con fuerza muscular y tono conservado, llenado capilar 3 segundos, sin edema. Leucocitos 16400, neutrófilos 13300, linfocitos 2530, monocitos 350, eosinófilos 105, basófilos 109, Hb 3.82, Hto 8.07, VCM 96.8, CMH45 plaquetas 103000, glucosa 207, BUN 17, creatinina 1.1, Na 133, K 3.63, Cl 108, proteínas totales 6.3, albúmina 3.6, colesterol 120, calcio 7.8, PO2 1.1, Mg 2.6, BD 1.7 BT 9.2, BI 7.5, AST 59 ALT 78, LDH 903 GGT 51. 04/05/10: TP 15.8 segundos, TTP 22.2 segundos. Coombs directo: positivo. Frotis de sangre periférica: promielocitos 1%, fórmula leucocitaria linfocitos 2, monocitos 3%, neutrófilos 94%, 72% eritroblastos en 100 leucocitos, cuenta corregida de leucocitos 20.8 x 10³/mL, macrocitosis y basofilia difusa. Con VSG 45 mm/m PCR 55 y factor reumatoide 12.7 UI/mL. 10/05/10. Paquetes globulares con incompatibilidad de Rh por lo que se lavan los paquetes globulares y se transfunden dos porque el paciente tenía datos de cor anémico. Persistió con datos de hemólisis. Se solicitó perfil inmunológico que reportó: anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpo anti Smith negativo 3.6, antipéptido cíclico citrulinado positivo 88.1. U/mL. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona y metotrexato y tuvo mejoría.

Palabras clave: Coombs, anticuerpos anticitrulina, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiSmith.

ABSTRACT

The autoimmune hemolytic anemias antibody can be hot or cold, have an incidence of 70 to 80% may be idiopathic in 50 to 60% and the rest of the cases secondary to lymphoproliferative disorders, collagen disease, drugs, solid tumors, infections and inflammatory bowel disease. Case: 27 year old male starts with a runny nose, rhinolalia, malaise so Treating yourself with ampicillin 500 mg every 6 hrs x 3 days. Then drink alcohol and generalized jaundice, myalgia, arthralgia, predominantly in the hands and knees, symmetrical, nausea, vomiting and hematemesis on two occasions. Physical examination BP 90/60, HR 110, FR 16, temperature 37.7 °, oriented with generalized paleness of skin, icteric sclerae, mucous membranes dehydrated, parotid hypertrophy, short neck, without lymphadenopathy. Thorax with anterior axillary lymphadenopathy in 2 cm and painless. Abdomen globose at the expense of adipose tissue, liver edge was palpable 3 cm below the costal margin, soft in consistency, smooth, tender, palpable spleen 2 cm below the left costal margin, non tender, bloat in colonic frame, peristalsis of 6 per minute. Limbs without swelling or pain in joints without deformity, with preserved muscle strength and tone, capillary refill 3 seconds without edema. Leukocyte 16400, 13 300 neutrophils, lymphocytes 2530, monocytes 350, 105 eosinophils, basophils, 109, 3.82 Hb, Hct 8.07, MCV 96.8, platelets 103 000 CMH45. glucose 207, 17 BUN, creatinine 1.1, Na 133, K 3.63, Cl 108, total protein 6.3, albumin 3.6, cholesterol 120, calcium 7.8, PO2 1.1, Mg 2.6, BD 1.7 BT 9.2, BI 7.5, AST 59 ALT 78 LDH GGT 903 51. 05/04/1910: TP 15.8 seconds, PTT 22.2 seconds. Direct Coombs: positive. Peripheral blood smear: promyelocytes 1%, leukocyte cell 2 monositos 3%, neutrophils 94%, 72% erythroblasts in 100 leukocytes, has corrected WBC 20.8 x 10³ / ml, macrocytosis and diffuse basophilia. With ESR 45 mm / m PCR rheumatoid factor 55 and 12.7 IU / ml. 05/10/1910. Packed red blood cells with Rh incompatibility so are washed and packed red blood cells are transfused in February because the patient is anemic data cor. Persisting with hemolysis data. Immunological profile are requested to report: Anti Nuclear Ab negative, anti-Smith Ab negative 3.6, positive Anti cyclic citrullinated peptide 88.1. U / ml. Management starts with pulses of methylprednisolone and metotrexate showing improvement.

Key words: Coombs, Anti citrulline Ac Ac Anti Nuclear, Anti Ac Smith.

Las anemias hemolíticas autoinmunes son resultado de la reducción de la vida del eritrocito por mecanismos inmunológicos e incremento de la hemólisis, que en condiciones normales es de 1%. No siempre se presenta un cuadro anémico, porque la médula ósea tiene la capacidad de aumentar la producción de eritrocitos y logra compensar la destrucción; el resultado es un estado hemolítico sin anemia. Las anemias hemolíticas autoinmunes son adquiridas, causadas por mecanismos inmunitarios porque la destrucción está mediada por una reacción antígeno-anticuerpo.¹ En la hemólisis crónica los síntomas pueden ser tan leves que pase inadvertida para el paciente, pero pueden encontrarse como datos sobresalientes ictericia leve y esplenomegalia cuando el mecanismo es hemólisis extravascular. Los mecanismos fisiopatológicos de la destrucción en sí son diferentes dependiendo del anticuerpo o inmunoglobulina implicada, que puede ser IgG o IgM que causan hemólisis, extra o intravascular, respectivamente. El paciente con anemia hemolítica autoinmune produce anticuerpos (autoanticuerpos o aloanticuerpos) dirigidos contra antígenos eritrocitarios; cuando el anticuerpo se une a su respectivo antígeno se forma un complejo inmunitario y se desencadena la cascada del complemento. Como consecuencia del daño parcial a los eritrocitos pueden encontrarse esferocitos circulantes.² En las anemias hemolíticas autoinmunes los anticuerpos que se producen van dirigidos generalmente contra todo un sistema de antígenos eritrocitarios y reaccionan a diferentes temperaturas, por lo que se clasifican en anemia hemolítica por anticuerpos calientes, por anticuerpos fríos y por anticuerpos bifásicos.³

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

** Médico adscrito a Medicina Interna del Hospital General Iztapalapa.

*** Médico pasante del Servicio Social de FES Zaragoza.

Correspondencia: Dr. Edgar García Cruz. Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Plan de San Luis s/n esquina Bandera, colonia Ticomán. México 07300, DF. Correo electrónico: isladeencanta23@hotmail.com.

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

Este artículo debe citarse como: García-Cruz E, Guerrero-González J, García-Rosado J, Mendoza-Noguez A. Anemia hemolítica autoinmunitaria como manifestación inicial de artritis reumatoide. Reporte de un caso. *Med Int Mex* 2011;27(2):185-189.

www.nietoeditores.com.mx

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Es más frecuente en mujeres y en la tercera y cuarta décadas de la vida; entre otros padecimientos se asocia con enfermedades autoinmunes, principalmente lupus eritematoso sistémico y leucemia linfocítica crónica.⁴ Las anemias hemolíticas autoinmunes pueden ser por anticuerpos calientes o fríos, la primera produce anticuerpos IgG e IgA, tienen una incidencia de 70 a 80%, pueden ser idiopáticas en 50 a 60% y en el resto de los casos secundarias a síndromes linfoproliferativos, colagenopatías, fármacos, neoplasias sólidas, infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal. El Coombs directo es positivo y la temperatura de actividad es a 37°C. La producida por anticuerpos fríos produce IgM, representa entre 20 y 30% de las causas de anemia hemolítica autoinmune, puede ser idiopática o secundaria a infecciones, el Coombs directo es positivo y la temperatura de actividad es de 0 a 4°C. El curso puede ser agudo o crónico, con remisiones y exacerbaciones; el paciente produce anticuerpos clase IgG, sensibiliza al eritrocito a 37°C, puede activar la cascada del complemento hasta C3, lo que coadyuva a la opsonización y a la fagocitosis por los macrófagos.⁵ La subclase de la inmunoglobulina producida con más frecuencia es IgG1, aunque también puede encontrarse IgG3, con mayor capacidad de activar el complemento; si esto sucede podemos encontrar hemólisis extravascular con un pequeño componente intravascular. Cuando se produce IgG4 la destrucción puede estar ausente o ser mínima. La especificidad del anticuerpo se dirige contra todo el sistema Rh. Hay que tener claro que ninguna sangre va a ser compatible ya que tanto la sangre Rho(D) positiva como la Rho(D) negativa poseen los otros antígenos del sistema Rh-Hr, como el c, C, e, E en diferentes combinaciones.⁶

Comunicación de un caso

Paciente masculino de 27 años de edad, originario de la Ciudad de México, católico, herrero, con estudios de secundaria terminados, soltero. Antecedentes herdofamiliares negativos. Antecedentes personales: habita en casa con todos los servicios intra y extradomiciliarios, sin animales, alimentación mala en cantidad y calidad, higiene cada tercer día. Inmunizaciones recientes: negativas. Alcoholismo desde los 13 años, cada mes en un inicio, desde hacía un año cada tercer día, con destilados y fermentados, suspendido hace tres meses. Alérgico: negativo.

Tatuajes: hace tres años, tres tatuajes. Cirugías: negativo. Tabaquismo ocasional. Drogas: negativo.

Padecimiento actual

Se inició el 20 de abril, con: rinorrea, rinolalia y malestar general; por eso se automedicó con ampicilina 500 mg cada 6 h durante tres días. El 22 de abril tomó bebidas alcohólicas y posteriormente le aparecieron: ictericia generalizada, mialgias, artralgias de predominio en las manos y las rodillas, simétricas, náusea, vómito y hematemesis en dos ocasiones. Al siguiente día tuvo melena en varias ocasiones y lipotimia por lo que acudió al Hospital Gea González donde lo valoraron y se hospitalizó con diagnóstico de hepatitis alcohólica, no se le realizó transfusión durante su estancia hospitalaria ni se especificó el tratamiento. Salió del hospital por alta voluntaria. Debido a que los síntomas persistieron acudió el Hospital General de Iztapalapa a donde ingresó con: palidez generalizada, somnolencia, deshidratación e ictericia. A la exploración física se le encontró: TA 90/60, FC 110, FR 16, temperatura de 37.7°C, orientado, con palidez generalizada de tegumentos, escleras ictericas, mucosas deshidratadas, con hipertrofia parotidea, cuello corto, sin adenomegalias. El tórax se le encontró con adenomegalias en la región axilar anterior de 2 cm, no dolorosas, campos pulmonares sin alteraciones, ruidos cardiacos rítmicos, aumentados en intensidad y frecuencia. El abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo sin red venosa colateral, sin datos de irritación peritoneal; se palpó el borde hepático a 3 cm por debajo del borde costal, de consistencia blanda, liso y doloroso. Se palpó el bazo a 2 cm por debajo del borde costal izquierdo, no doloroso a la palpación, timpanismo en marco cólico, peristalsis de 6 por minuto. La región inguinal sin adenomegalias. Las extremidades sin tumefacción ni dolor en las articulaciones, sin deformidad, con fuerza muscular y tono conservado, llenado capilar de tres segundos, sin edema. Tacto rectal con restos de melena. Estudios de laboratorio al ingreso: leucocitos 16400, neutrófilos 13300, linfocitos 2530, monocitos 350, eosinófilos 105, basófilos 109, hemoglobina (Hb) 3.82, hematocrito (Hto) 8.07, volumen corpuscular medio (VCM) 96.8, concentración media de hemoglobina (CMH) 45 plaquetas 103000. glucosa 207, BUN 17, creatinina 1.1, Na 133, K 3.63, Cl 108, proteínas totales 6.3, albumina 3.6, colesterol 120, calcio 7.8, fósforo 1.1, mg 2.6, bilirrubina directa (BD) 1.7, bilirrubina directa (BT) 9.2, bilirrubina

indirecta (BI) 7.5, aspartato amino transferasa (AST) 59, alanino amino transferasa (ALT) 78, deshidrogenasa láctica (LDH) 903 GGT 51. 04/05/10: tiempo de protrombina (TP) 15.8 segundos, tiempo de tromboplastina (TTP) 22.2 segundos. Se sospechó que la causa era hemolítica como origen de la anemia, con predominio sobre la etiología hemorrágica. Se realizó frotis de sangre periférica que reportó: 04/05/10. Frotis: promielocitos 1%, fórmula leucocitaria linfocitos 2, monocitos 3%, neutrófilos 94%, 72% eritroblastos en 100 leucocitos, cuenta corregida de leucocitos 20.8 x 10³/mL, macrocitosis y basofilia difusa. Con VSG 45 mm/m PCR 55 y factor reumatoide 12.7 UI/mL. 10/05/10. Examen general de orina: Ph 7.5 Aspecto claro, color amarillo, densidad 1.015, eritrocitos 1 x c, leucocitos 1-3 x c, bacterias escasas, proteínas negativo.

Se le realizó un ultrasonido de hígado y de vías biliares que reportó hepatoesplenomegalia, vesícula biliar sin alteraciones, posteriormente se le realizó una tomografía simple y contrastada de abdomen con hepatoesplenomegalia (Figuras 1-4), sin adenomegalias. Durante su estancia hospitalaria el paciente persistió con elevación de bilirrubinas a expensas de la directa, aumento de DHL y anemia.

La biometría hemática fue compatible con anemia normocítica ligeramente hipocrómica, leucocitosis a expensas de neutrofilia, con bandemia absoluta, desviación a la izquierda en la imagen de Arneht. Con 22% de eri-



Figura 1. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.



Figura 2. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.

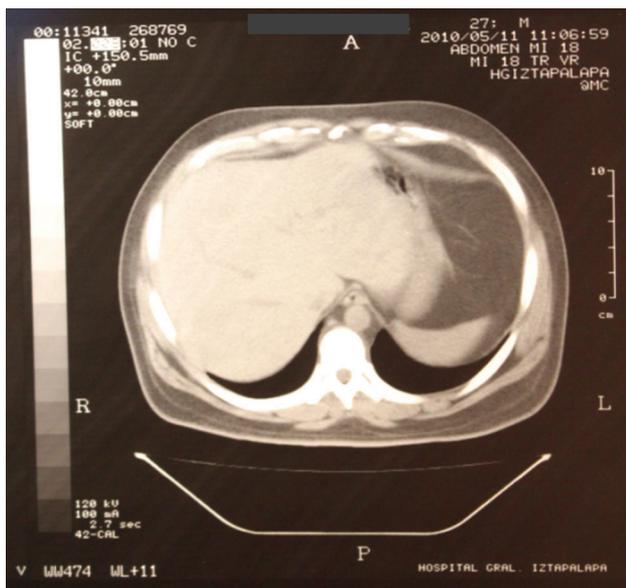


Figura 3. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.

troblastos, no se observan blastos. La prueba de Coombs directa fue positiva a 37%. Con índice reticulocitario de 7.4. Con fenotipo de Rh R1 y R2, O positivo, anticuerpos antimembrana del eritrocito negativos. Como protocolo de estudio se solicitan panel viral: 03/05/10 Hbs Ag negativo, aHCV negativo, aHIV negativo.

Se solicitan paquetes globulares; sin embargo, el servicio de banco de sangre informó que el paciente

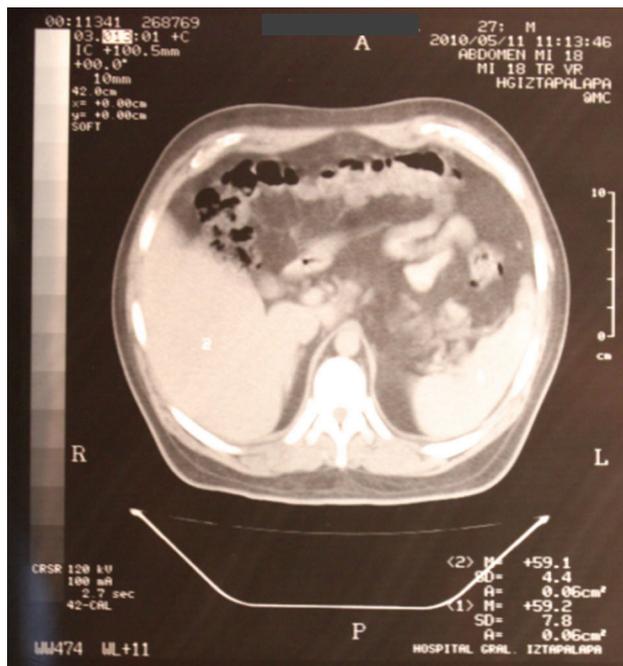


Figura 4. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.

tenía incompatibilidad de Rh por lo que se lavaron los paquetes globulares y se transfundieron dos porque el paciente mostró datos de cor anémico. A las 24 horas se tomaron estudios de control que reportaron: leucocitos 13500, neutrófilos 11200, linfocitos 1580, monocitos 501, eosinófilos 005, basófilos 139, Hb 7.14, Hto 20.2, VCM 92.8, CMH32 plaquetas 98000. Glucosa: 170, BUN 13, creatinina 0.9, TP 5.7, alb 2.9, BD 1.2 BT 3.9, AST 42 ALT 142, LDH 1159 GGT 169 BI 2.7. UREA 27.8. Por el cuadro clínico del paciente y la persistencia de la hemólisis se solicitan estudios para descartar etiología reumatológica de la anemia hemolítica. Con resultado de los siguientes estudios: anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos antiSmith negativos 3.6, anti péptido cíclico citrulinado positivo 88.1. U/mL.

Se corroboró la etiología reumatológica de la anemia hemolítica y se iniciaron pulsos de metilprednisolona durante tres días, así como metotrexato 7.5 mg cada semana, con disminución de los síntomas a los tres días, con adecuada evolución y hemoglobina de 10.3, hematocrito 30, plaquetas de 135000, LDH 225, BI 1.2 BD 0.8. Se concluye como diagnóstico final anemia hemolítica autoinmune secundaria a artritis reumatoide. El paciente ha continuado con el tratamiento con evolución clínica.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado tienen una sensibilidad de 70 a 80% y especificidad de 94 a 97% para el diagnóstico de artritis reumatoide. En la artritis idiopática juvenil se ha reportado que pueden encontrarse en 2 a 14% de los pacientes, y en la artritis psoriásica en 7.8%, con títulos menos elevados en comparación con la artritis reumatoide.^{7,8,9} En la actualidad se considera que estos anticuerpos son específicos para artritis reumatoide, según las series se pueden reportar hasta con una sensibilidad de 99.9%. Se ha reportado en los diversos estudios que pueden permanecer incluso cinco años antes de que los pacientes manifiesten los síntomas o se haga el diagnóstico de artritis reumatoide. En el paciente se obtuvieron valores hasta cuatro veces más del punto de corte.⁹ Si bien el paciente no cumple con los criterios del Colegio Americano de Reumatología¹⁰ para el diagnóstico de artritis reumatoide, los valores de 88.1 U/mL son altamente sugerentes de artritis reumatoide, como se reporta en la bibliografía porque pueden tener una especificidad muy alta. La anemia hemolítica autoinmune que padeció el paciente podría ser una manifestación inicial de artritis reumatoide. Se reporta que los pacientes con artritis reumatoide padecen anemia en 60% de los casos pero es de tipo inflamatoria por enfermedades crónicas. La hemolítica se reporta en menos de 5%, y como manifestación inicial hay reportes aislados en el mundo, pero no hay una casuística precisa. En el caso del paciente es claro que tuvo hemólisis. En el abordaje diagnóstico se fueron descartando las causas, entre las más comunes están: los síndromes linfoproliferativos, infecciones virales, medicamentos, transfusiones previas, etc., quedando solo el diagnóstico de artritis reumatoide, con base en los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, como causa de la anemia hemolítica.

CONCLUSIONES

Las anemias hemolíticas autoinmunes se dividen en anticuerpos calientes y fríos, la que padeció el paciente fue de anticuerpos calientes. El abordaje diagnóstico es complejo si se tienen pocos antecedentes y limitaciones

en las pruebas diagnósticas, por lo que deben estudiarse las causas más comunes de acuerdo con la edad. El paciente tuvo una anemia hemolítica autoinmunitaria con anticuerpos calientes secundaria a una artritis reumatoide. El diagnóstico de artritis reumatoide actualmente se basa en los criterios del Colegio Americano de Reumatología; sin embargo, en los últimos años se ha propuesto que se incluya en estos criterios a los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado porque poseen una especificidad de 94-99%.¹⁰ Estos anticuerpos coexisten incluso durante cinco años antes de que los pacientes manifiesten el cuadro florido de artritis reumatoide. La anemia hemolítica como manifestación inicial de artritis reumatoide, como fue en el caso del paciente, es rara. En el mundo se han reportado pocos casos y aún no se ha establecido una adecuada incidencia.

REFERENCIAS

1. Mejía M. Anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43(Supl 1):25-28.
2. Bain B. Diagnosis from the Blood Smear. *N Engl J Med* 2005;353:498-507.
3. Ward F, Hall A, Cairns L, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2008;111(2):680-687.
4. Durán S, Apte M, Alarcón G, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, Results From a Multiethnic Cohort. *Arthritis Rheum* 2008;59(9):1332-1340.
5. Provan D. *ABC of clinical haematology*. 2th ed. London: BMJ Books, 2003.
6. Morra E, Baudo F. *Emergencies in hematology*. Volume 88, supplement 6. Italy: 2003.
7. Mezzano V, Iacobelli S. Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico. *Reumatología* 2007;23(4):137-141.
8. Van Venrooij WJ, Zendman AJ, Pruijn GJ. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2006;6(1):37-41.
9. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):845-851.
10. Saag K, Teng G, Patkar N, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2008;59(6): 762-784.

Polimiositis y serositis. Reporte de un caso

Luis Ernesto Gómez García,* Gerardo Pérez Bustamante,** Fabián Tafoya Ramírez,*** Quetzalli Navarro-Hernández****

RESUMEN

La polimiositis es un trastorno que se caracteriza por la inflamación y necrosis de fibras musculares asociado, en ocasiones, con afectación cutánea (dermatomiositis), serositis y síndrome paraneoplásico, entre otras enfermedades. En menos de 1% se asocia con derrame pleural masivo. En 15-20% de los enfermos con el diagnóstico de polimiositis se detectan procesos malignos; los más frecuentes son: cáncer de mama, pulmón, ovario, estómago y linfoma de Hodgkin. Cursan con debilidad muscular progresiva, proximal, simétrica, con aumento de las enzimas musculares, confirmación histológica por biopsia muscular y patrón electromiográfico típico. La evolución clínica es variable, y para su tratamiento se administran esteroides y fármacos modificadores de la enfermedad, como: metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida. **Palabras clave:** polimiositis, serositis.

ABSTRACT

Polymyositis is a disorder characterized by inflammation and necrosis of muscle fibers, occasionally associated with skin disease (dermatomyositis), serositis, paraneoplastic syndrome and other diseases. In less than 1% is associated with massive pleural effusion. In 15-20% of patients with the diagnosis of polymyositis are detected malignancies, the most common being breast, lung, ovary, stomach and Hodgkin lymphoma. Present with progressive muscle weakness, proximal, symmetrical, with increased muscle enzymes, histologically confirmed by muscle biopsy and electromyographic pattern typical. The clinical course is variable, and for treatment are given steroids and disease modifying drugs such as methotrexate, azathioprine or cyclophosphamide.

Key words: Polymyositis, serositis.

Paciente masculino de 50 años de edad, soltero, originario y residente de Ejutla de Crespo, Oaxaca, de oficio albañil. Sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual.

Cuadro clínico de ocho meses de evolución caracterizado por elevación térmica nocturna con escalofríos, que cede con la administración de paracetamol; disminución del apetito y de peso consecuente, aproximadamente 20 kg, un mes previo al ingreso, con debilidad en las extremidades inferiores de predominio proximal y posteriormente a las

extremidades superiores, con mialgias, tres días previos a su ingreso con disfagia a sólidos, disfonía. Por todo esto acudió a Urgencias, a donde ingresó para un protocolo de estudio. En el examen físico se le encontró adelgazado, con adenomegalias menores a 0.5 cm de diámetro en la región submentoniana izquierda. En la región cervical y axilar se le encontraron adenomegalias menores de 1 cm de diámetro, duras, no dolorosas, frote pericárdico. Con elevación importante de enzimas musculares y DHL. La TAC de cuello y tórax mostró derrame pericárdico, pleural

* Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General de México, SSA.

** Especialista en Medicina Interna. Subdirector de Servicios Clínicos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

*** Especialista en Anatomía Patológica. Jefe del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

**** Maestra en Salud Pública. Protocolos Clínicos y Básicos. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

Correo electrónico: legomez99@hotmail.com

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

Este artículo debe citarse como: Gómez-García LE, Pérez-Bustamante G, Tafoya-Ramírez F, Navarro-Hernández Q. Polimiositis y serositis. Reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(2):190-192.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Luis Ernesto Gómez García. Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores. México 06726, DF.

derecho y adenomegalias menores de 1 cm en la región submentoniana, cervical y axilar. La endoscopia alta reveló gastritis antral erosiva. Se le realizó pericardiocentesis 260 mL. El reporte histopatológico fue de líquido pericárdico con cambios inflamatorios hemorrágicos e inespecíficos, sin datos de malignidad. BAAF de ganglio axilar y biopsia de ganglio axilar sin datos de malignidad. A los días días de hospitalizado mostró tendencia al deterioro clínico, dificultad respiratoria, taquicardia, odinofagia, disfagia a sólidos y líquidos, progresión de la debilidad en las extremidades superiores e inferiores 2/5. Por eso se le realizó intubación orotraqueal para protección de la vía aérea, con hipotensión que no revirtió con líquidos. Se inició tratamiento con norepinefrina y se internó en la unidad de cuidados intensivos durante tres meses. La radiografía de tórax mostró un derrame pleural masivo derecho. La TAC de abdomen no mostró alteraciones de relevancia. Se le colocó una sonda endopleural. El análisis del líquido pleural mostró características de trasudado. Se efectuó la búsqueda de *Mycobacterium tuberculosis* con ADA negativo. Cursó con neumonía nosocomial. La biopsia de piel y músculo resultó compatible con polimiositis. ANA positivos 1:1140, patrón moteado. Marcadores tumorales negativos. Serología para hepatitis A, B, C y VIH negativos. Perfil tiroideo compatible con síndrome del eutiroido enfermo (TSH 1.04 [0.4-4], T4 libre 1.54 [0.8-1.9], T3libre 1.52 [3.1-6-8]). Se aplicaron tres pulsos de metilprednisolona de 1 gramo diario, y después prednisona vía oral a 1 mg/kg con reducción progresiva. Se le retiró el ventilador, por traqueostomía, luego de cinco meses de hospitalizado y con mejoría progresiva, aunque lenta. Se inició dosis de ciclofosfamida y se dio de alta del hospital por mejoría clínica. No fue posible realizar la electromiografía.

DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias son enfermedades autoinmunes del músculo esquelético. Con base en los criterios clínicos, histopatológicos, inmunológicos y demográficos se dividen en tres grupos: polimiositis, dermatomiositis y miositis de cuerpos de inclusión.^{1,4} El término dermatomiositis se refiere cuando hay afección cutánea, que en este caso no la hubo. El paciente del caso que aquí se reporta cursó con un cuadro clínico típico con fiebre, debilidad muscular proximal, mialgias, con elevación importante

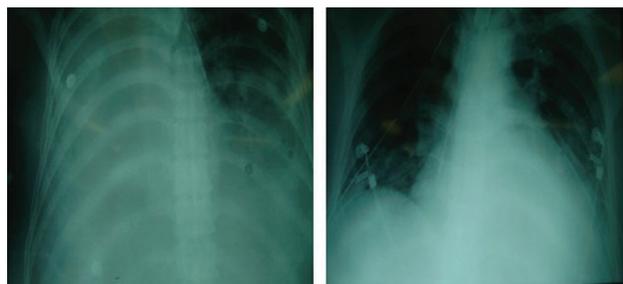


Figura 1. Radiografía de tórax PA que muestra el derrame pleural derecho masivo y su resolución con un tubo endopleural al inicio del tratamiento con esteroides.

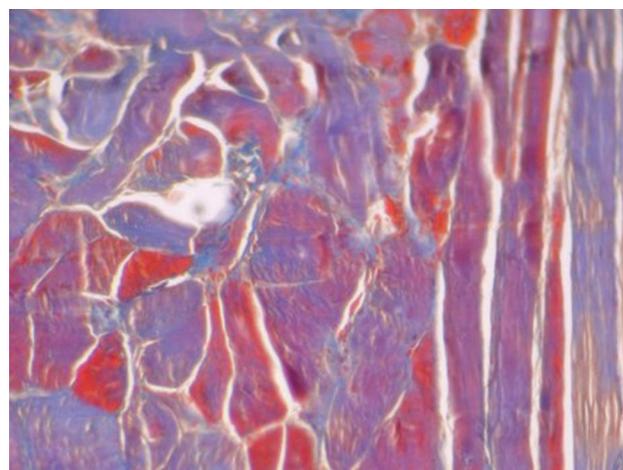


Figura 2. Panorámica. En la periferia de los fascículos se observan fibras atróficas rodeadas de linfocitos aislados, con necrosis en las fibras y regeneración focal.

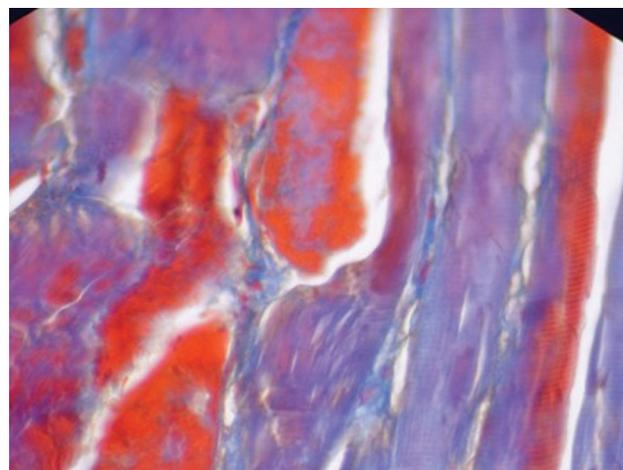


Figura 3. Acercamiento de fibras atróficas rodeadas de linfocitos aislados en la periferia de los fascículos con necrosis en las fibras y regeneración focal.

de enzimas musculares. El diagnóstico en el ámbito clínico suele realizarse con los criterios de Bohan y Peter:¹ debilidad muscular proximal simétrica. Desde el punto de vista histológico: necrosis, regeneración y variación en su tamaño de fibras musculares e infiltrados inflamatorios con predominio de linfocitos, aumento en la concentración de enzimas séricas derivadas del músculo: aldolasa, cinasa de creatina (CK), aspartato aminotransferasa (AST), alano amino transferasa (ALT), cambios electromiográficos característicos de miopatía. De todos ellos, sólo el último no se pudo realizar; se cumplieron los criterios.

Se excluyeron las causas neoplásicas, por su asociación tan alta, así como los diagnósticos diferenciales a considerar, que incluyen: enfermedades neuromusculares y endocrinas, como hipertiroidismo e hipotiroidismo que pueden presentarse como trastornos de la potencia muscular y elevación de la CPK, trastornos de los electrolitos, como hipocalcemia, hipomagnesemia, hiper o hipocalcemia, miopatías metabólicas, miopatías tóxicas; por ejemplo, por alcohol, cocaína, miopatías por parásitos, como la triquina, toxoplasma, miositis por cuerpos de inclusión. La asociación con derrame pleural y derrame

pericárdico está reportada en la bibliografía, aunque en porcentajes muy bajos.^{2,3}

Con la administración del esteroide y la colocación de la sonda endopleural la evolución fue a la mejoría clínica. De acuerdo con el elevado porcentaje de pacientes con miopatías inflamatorias que resultan con cáncer, es recomendable que en estos pacientes se realice un tamizaje programado de los tumores que con más frecuencia se asocian con esta enfermedad.⁵

REFERENCIAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-347, 403-407.
2. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleakis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration* 2008;75:361-371.
3. Stephen J, Di Martino, Lawrence JK. Newer therapeutic approaches: inflammatory muscle disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:121-128.
4. Dalakas MC, Hohfeld R. Polymiositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-982.
5. Andrade OL, Irazoque PF. Miopatías inflamatorias en México. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44(4):153-158.

Hepatitis isquémica en una paciente con enfermedad hepática poliquística

Raúl Carrillo Esper, * Yaret Sofía Ornelas Arroyo,** Salomón Aguilar Medina**

RESUMEN

La enfermedad hepática poliquística es un padecimiento poco frecuente; su prevalencia es de 0.05 a 0.13%. Se caracteriza por ser autonómica dominante y por múltiples quistes. Las mutaciones genéticas descritas asociadas son PRKCSH y SEC63. Las principales complicaciones descritas son: hemorragia, infección y síntomas secundarios a la compresión de órganos vecinos por la hepatomegalia resultante. La hepatitis isquémica, también conocida como hepatitis hipóxica, se caracteriza por necrosis centrolobulillar y elevación masiva de las aminotransferasas secundarias al estado de choque. La asociación entre estos dos padecimientos no se ha reportado. El objetivo de este artículo es describir el caso de una paciente con enfermedad hepática poliquística que resultó con hepatitis isquémica secundaria a choque hemorrágico y describir los principios generales de estas dos enfermedades.

Palabras clave: hepatitis isquémica, enfermedad hepática poliquística, choque hemorrágico.

ABSTRACT

Adult polycystic liver disease (APLD) is a rare condition with a prevalence of 0.05% to 0.13%. APLD is characterized by autosomal dominant inheritance and numerous hepatic cysts. Mutations in two distinct genes, PRKCSH and SEC63, are associated to liver cysts. The principal complications are bleeding, infection or compressive symptomatology secondary to massive hepatic cyst disease. Ischemic hepatitis, also known as hypoxic hepatitis, is characterized by centrilobular liver cell necrosis and sharply increasing serum aminotransferase levels in a clinical setting of shock. The association between these two entities has not been reported. The aim of this paper is to describe the case of a patient with polycystic liver disease who developed ischemic hepatitis after hemorrhagic shock and review the principles of these two entities.

Key words: ischemic hepatitis, polycystic hepatic illness, hemorrhagic shock.

La hepatitis hipóxica es un incremento masivo, pero transitorio, en las concentraciones de transaminasas séricas secundario a un desequilibrio entre el aporte hepático de oxígeno y las demandas.¹ Los pacientes con daño hepático previo son particularmente susceptibles. La enfermedad quística del hígado representa un grupo

heterogéneo de enfermedades, con diferente etiología, prevalencia y manifestaciones clínicas. La mayoría de los quistes hepáticos se encuentra de manera incidental en estudios de imagen, tienen un curso benigno y asintomático y rara vez se asocian con morbilidad y mortalidad importante.² El objetivo de este trabajo es comunicar una interesante asociación de enfermedad hepática poliquística autosómica dominante y hepatitis isquémica secundaria a choque hemorrágico.

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

** Residente de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

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

Recibido: 10 septiembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Ornelas-Arroyo YS, Aguilar-Medina S. Hepatitis isquémica en una paciente con enfermedad hepática poliquística. Med Int Mex 2011;27(2):193-197.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 85 años de edad, con antecedentes familiares de enfermedad poliquística hepática en su madre. Ingresó al hospital con choque séptico y tensión arterial de 81/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 38 por minuto. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis de 20,400, con predominio de polimorfonucleares (PMN) 86%, crea-

tinina de 3.04 mg/dL (0.64-1.27 mg/dL), nitrógeno ureico en sangre (BUN) 24.3 mg/dL (8-20 mg/dL), pruebas de funcionamiento hepático con hiperbilirrubinemia de 4.47 mg/dL (0.4-1.5 mg/dL), a expensas de bilirrubina directa (BD) 3.18 mg/dL (0-0.3 mg/dL), bilirrubina indirecta (BI) 1.29 mg/dL (0.3-1.4 mg/dL), alaninamino transferasa (ALT) 151 U/L (17-63 U/L), aspartatoamino transferasa (AST) 210 U/L (15-41 U/L), fosfatasa alcalina (FA) 97 U/L (32-91 U/L), gamaglutamil transpeptidasa (GGT) 376 U/L (7-50 U/L), deshidrogenasa láctica (DHL) 270 U/L (98-192 U/L). El ultrasonido de abdomen mostró múltiples quistes hepáticos, en ambos lóbulos, el mayor en el derecho, además de observarse a la vesícula biliar aumentada de tamaño, con pared engrosada, aire y líquido libre en la cavidad abdominal (Figura 1). La TAC de abdomen corroboró la existencia de múltiples quistes hepáticos pero sin quistes renales o pancreáticos. (Figura 2) Con el diagnóstico de piocollecisto y enfermedad hepática poliquística se le realizó una laparotomía exploradora y colecistectomía. Durante el procedimiento quirúrgico tuvo hemorragia de difícil control, cuantificada en 5 L, y choque hemorrágico, por lo que se realizó empaquetamiento para control de la hemorragia.

Ingresó a la unidad de terapia intensiva con choque séptico y hemorrágico, por lo que se inició la reanimación guiada por metas, ventilación mecánica invasiva, antibióticos y transfusión de hemoderivados, con lo que se logró la estabilidad hemodinámica. Se le realizó otra laparotomía dos días posteriores a su ingreso para desem-

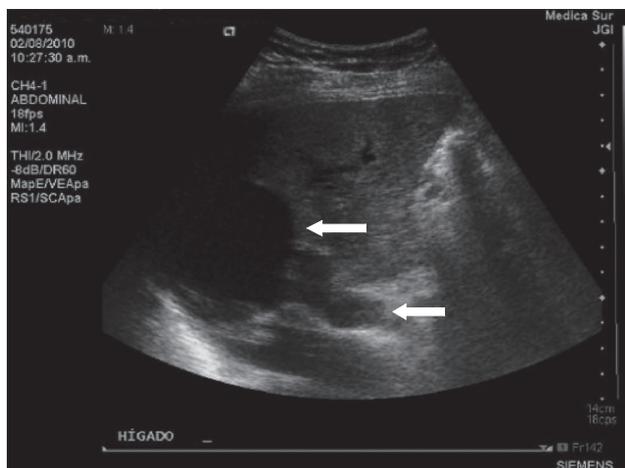


Figura 1. Ultrasonido hepático en donde se observan quistes hepáticos en el lóbulo derecho. (Flechas)

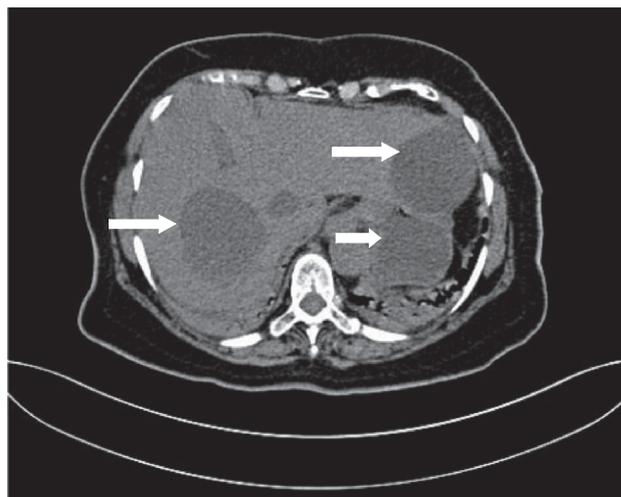


Figura 2. Tomografía simple de abdomen en donde se observan múltiples quistes hepáticos. (Flechas)

paquetamiento y lavado de la cavidad abdominal. Durante su estancia en la unidad de terapia intensiva la paciente cursó con elevación progresiva de transaminasas, DHL y bilirrubinas, la FA y GGT tuvieron incremento moderado y el INR permaneció en rango normal, con pico máximo al tercer día de estancia. Conforme las condiciones de la paciente mejoraron y se optimizó la perfusión esplácnica, las concentraciones de transaminasas y DHL disminuyeron, normalizándose al décimo día. Cuadro 1

DISCUSIÓN

La enfermedad hepática poliquística es autosómica dominante y diferente a la poliquistosis hepática asociada con quistes renales y pancreáticos. En la enfermedad poliquística renal los quistes hepáticos son la manifestación extrarrenal más común, se caracteriza por tener patrón de herencia autosómico dominante por mutación en el gen PKD1 en 85% de los casos y en el gen PKD 2 en el resto, así como autosómico recesivo por mutación en el gen PKHD1.²

La enfermedad poliquística hepática se caracteriza por el desarrollo progresivo de múltiples quistes hepáticos originados del epitelio biliar y sin comunicación con la vía biliar. Predomina en el género femenino y sus manifestaciones se acentúan con la edad, de aproximadamente 10% en pacientes menores de 30 años a más de 50% en pacientes mayores de 60 años.^{2,3} Existen dos tipos de mutaciones que ocasionan esta enfermedad: mutación en

Cuadro 1. Patrón evolutivo de pruebas de función hepática.

Fecha	Tgp/Alt 17-63 U/L	Tgo/Ast 15-41 U/L	Fa 32-91 U/L	Ggt 7-50 U/L	Dhl 98-192 U/L	Inr .5-1.9	B. Total .4-1.5 mg/dL	B. Directa 0-0.3 mg/dL	B. Indirecta .3-1.4 mg/dL
02/08/2010	151	210	97	376	270	1.07	4.47	3.18	1.29
02/08/2010	702	1154	41	46	2055	1.29	1.87	0.9	0.97
03/08/2010	731	1447	47	40	1922		5.11	3.8	1.29
04/08/2010	480	794	60		389	0.99	6.94	4.89	1.2
04/08/2010	501	793	60	43	391	1.04	7.14	4.8	2.26
05/08/2010	309	327	61	49	245	1.04	7.45	5.41	2.04
06/08/2010	194	136	68	55	190		4.76	3.17	1.59
07/08/2010	116	77	72	70	238	1.15	3.19	1.81	1.38
08/08/2010	74	54	73	77	212	1.09	2.3	1.19	1.11
09/08/2010	61	46	75	79	210	1.04	2.51	1.37	1.14
10/08/2010	52	48	81	103	242		2.36	1.31	1.05
11/08/2010	46	45	82	104	236		2.4	1.21	1.19

el gen PRKCSH que codifica la hepatocistina y otra en el gen SEC63 localizado en el cromosoma 6q21 que codifica la SEC63p, involucrada en la traslocación de proteínas en el retículo endoplásmico.³

Lo común es que los pacientes cursen asintomáticos y la mayoría de los casos se diagnostica incidentalmente en estudios de imagen. Cuando hay síntomas suelen deberse al crecimiento masivo del hígado y al efecto de masa de los quistes e incluyen: disnea, saciedad temprana, reflujo gastroesofágico, oclusión del flujo venoso hepático, compresión de la vena porta, vena cava o conductos biliares.^{2,3} Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad hepática poliquística son: infección, hemorragia y transformación maligna.³ Al momento de escribir este reporte no se encontró en la bibliografía la asociación entre ésta y la hepatitis isquémica, lo que realza su importancia.

La hepatitis isquémica, también conocida como hepatitis hipóxica o hígado de choque, es secundaria a la hipoperfusión y al aporte inadecuado de oxígeno a los hepatocitos centrolobulillares, lo que resulta en necrosis. Es una causa frecuente de daño hepatocelular agudo en pacientes en la unidad de terapia intensiva, lo que representa en algunas series el 1% de los pacientes admitidos.¹

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad son:^{1,4}

1. Estado de choque, hipoperfusión esplácica e hipoxia.
2. Elevación masiva pero transitoria de las concentraciones de transaminasas séricas de por lo menos 20 veces el límite superior de la normalidad.

3. Exclusión de otras causas de daño hepatocelular.

El hígado recibe de 20 a 30% del gasto cardiaco, 70% a través de la vena porta y 30% a través de la arteria hepática, puede extraer hasta 95% del contenido de oxígeno del flujo sanguíneo. La compleja vasculatura hepática y los altos requerimientos metabólicos lo hacen particularmente vulnerable a alteraciones circulatorias.¹ La gravedad de la lesión hepática depende de los vasos sanguíneos involucrados y el grado en que la lesión se relaciona con congestión hepática pasiva o disminución en la perfusión. Aunque la patogenia de la hepatitis isquémica es multifactorial, la vía final común es la disfunción hepatocelular secundaria a concentraciones críticamente bajas de oxígeno.⁵ Cualquier causa de choque o inestabilidad hemodinámica puede ocasionar daño hepático isquémico; sin embargo, el estado de choque no es una situación *sine qua non* en la fisiopatología de la hepatitis isquémica. Henrion⁶ en una serie de casos encontró la asociación de hepatitis isquémica con hipotensión grave y choque profundo únicamente en 50% de los mismos. Otros factores que pueden contribuir a su desarrollo incluyen: hipoxemia, extracción inadecuada de oxígeno por los hepatocitos o incremento en sus demandas metabólicas. Histológicamente existe congestión de la vena centrolobulillar, infiltración por polimorfonucleares, desintegración del núcleo celular de los hepatocitos y necrosis centrolobulillar.^{2,4} El área que rodea a la vena central, o zona 3 acinar, es el área más susceptible al daño isquémico.⁴

En el caso reportado se presentó un mecanismo fisiopatológico de lesión interesante, ya que además del choque hemorrágico e hipoperfusión esplácnica y hepática secundarias a éste, la enferma cursó con choque séptico, padecimiento que condiciona mayor daño microcirculatorio hepático, lo que de seguro acentuó el desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno de los hepatocitos. (Figura 3)

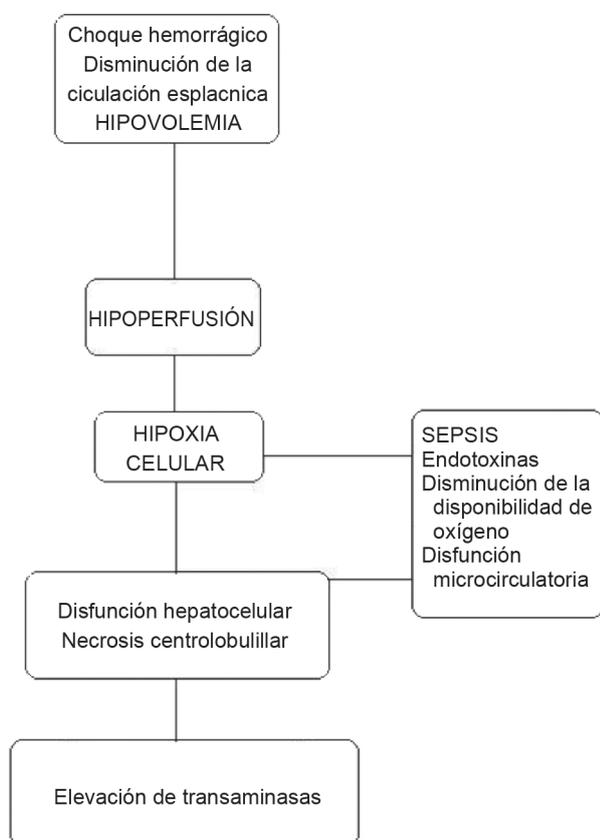


Figura 3. Mecanismo de lesión hepática

El diagnóstico puede establecerse con base en la clínica y criterios bioquímicos, la biopsia hepática no es indispensable para el diagnóstico. En general, los pacientes con hepatitis isquémica son mayores de 60 años, con múltiples comorbilidades y característicamente la lesión hepática suele ser precipitada por un evento agudo^{1,4}. Fuchs,⁷ en un estudio clínico observacional, mostró que más de 90% de los pacientes tenían tres o más comorbilidades asociadas; la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca izquierda. Los síntomas incluyen: debilidad, dolor abdominal en el

cuadrante superior derecho, hepatomegalia y congestión hepática. Champeon⁸ y Grimaud⁹ describieron tres fases en la evolución de la hepatitis isquémica: fase inicial de daño, fase intermedia de alteración funcional, y una fase final de recuperación. Las concentraciones de transaminasas séricas y DHL se elevan 12 a 48 h después del evento inicial, la DHL suele llegar antes a un pico máximo. Las transaminasas disminuyen en 50% en las 72 horas posteriores a que se ha eliminado el evento precipitante. El INR ocasionalmente puede incrementarse casi siempre después del pico de transaminasas. También puede haber hiperbilirrubinemia; sin embargo, la ictericia es excepcional. En el ultrasonido hepático pueden observarse áreas hipoeoicas y por tomografía se pueden observar hipodensidades parenquimatosas difusas.¹

El pronóstico depende de las comorbilidades y de la condición que llevó al enfermo al estado de hipoperfusión esplácnica más que a la disfunción hepatocelular. La mortalidad varía de 25-73%. Fuhrmann⁴ encontró como predictores independientes de mortalidad en pacientes con hepatitis isquémica, presencia de choque séptico (IC 1.42-19.89), INR mayor a 2 (IC 1.19-8.86), calificación de SOFA al ingreso mayor a 10 (IC 1.04-7.79). Así mismo pacientes dentro de la unidad de cuidados intensivos con terapia con vasopresores, presentan mayor riesgo de mortalidad.¹⁰

No existe tratamiento específico para la hepatitis isquémica. El aspecto decisivo del tratamiento es mejorar la perfusión y oxigenación del lecho esplácnico y el control de la condición desencadenante de la hipoperfusión hepática y las comorbilidades asociadas de manera temprana y oportuna.¹

CONCLUSIÓN

La enfermedad hepática poliúística es poco frecuente, las complicaciones asociadas son: infecciones, hemorragia y transformación maligna; sin embargo, a la fecha no se ha reportado asociación de ésta con hepatitis isquémica, de ahí la relevancia de esta publicación.

REFERENCIAS

1. Ebert EC. Hypoxic Liver Injury. *May Clin Proc* 2006; 81:1232-1236.

2. Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, McFann K, Doctor RB, Drenth JP et al. Polycystic liver: clinical characteristic of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int* 2008; 28:264-270.
3. Onori P, Franchitto A, Mancinelli R, Carpino G, Alvaro D, Francis H, et al. Polycystic Liver Disease. *Dig Liver Dis* 2001; 42:261-271.
4. Fuhrmann V, Kneidenger N, Herkner H, Nikfardjam M, Heinz G. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009 35:1397-1405.
5. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic Hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007; 46: 1063-1070.
6. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study en 142 consecutive cases. *Medicine* 2003; 82: 392-406
7. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26:183-186.
8. Champeon H, Jones RT, Trump BF, Decker R, Wilson S, Miginski M, et al. A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock. *Sur Gynecol Obstet*, 1976; 142: 657-663.
9. Grimaud D, Philip F, Livrelli N, Sudaka P, Maestracci P. Biological study of the human liver in shock. *Ann Anesthesiol Fr* 1979; 20: 79-88.
10. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis-epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 129-139.

Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Iván Martínez Álvarez,* Alicia Rivera Trujillo,** Sonia Hernández Rodríguez,** Jaime Carranza Madrigal***

RESUMEN

Las enfermedades de depósito lisosomal conforman un grupo de padecimientos con un perfil de afectación orgánica significativo, con importantes tasas de morbilidad y mortalidad, que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Hoy en día se describen nuevas enfermedades de depósito lisosomal con cierta frecuencia por haberse reconocido su mecanismo fisiopatológico y porque puede modificarse su situación con terapia de reemplazo enzimático.

Palabras clave: enzimático, Gaucher, lisosomas, glucocerebrosidasa.

ABSTRACT

The lysosomal storage diseases (LSDs) are a group of entities with a meaningful organic affectation profile and important morbid-mortality rates, which considerably affect the patients' quality of life. At present, new lysosomal storage diseases are regularly described because their physiopathological mechanism is recognized and they are susceptible to be treated with enzyme replacement therapy.

Key words: Enzymatic, Gaucher, lysosomes, glucocerebrosidase

Las enfermedades por depósito lisosomal son un grupo de alteraciones genéticas progresivas, debilitantes y frecuentemente mortales que forman parte de una familia de más de 40 deficiencias enzimáticas diferentes.

Se caracterizan por la carencia, deficiencia o mal funcionamiento de ciertas enzimas que provocan la acumulación de compuestos en diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano como: hígado, bazo, riñones, corazón, cerebro y médula ósea. Afectan a menos de 10 mil personas en todo el mundo y su patrón es hereditario. Las más conocidas,

frecuentes y que cuentan con una terapia de reemplazo enzimático son: enfermedad de Gaucher, Fabry, MPS1 y Pompe. El diagnóstico preciso en edades tempranas de la vida es importante para un mejor resultado de los tratamientos y para realizar un buen cuidado médico y psicosocial de los pacientes y su familia. Además, es un requisito previo para un asesoramiento genético óptimo.

La enfermedad de Gaucher (que se pronuncia go-she) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común causado por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida. Es un padecimiento crónico, progresivo, multisistémico y con un patrón de herencia autosómico recesivo, que resulta de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa ácida (GBA, *glucosidase beta acid*).^{1,2,3} Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos, que eventualmente conducen hacia la hipertrofia del sistema lisosomal celular, que infiltran tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro causando daño celular y disfunción orgánica.^{4,5}

* Médico residente del cuarto año de Medicina Interna.

** Médico hematólogo.

*** Médico internista adscrito.
Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Av. Ventura Puente 455, Chapultepec Norte, 58260. Morelia 58260, Michoacán. Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: 7 septiembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Álvarez I, Rivera-Trujillo A, Hernández-Rodríguez S, Carranza-Madrigal J. Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(2):198-208.

www.nietoeditores.com.mx

Historia de la enfermedad

A esta enfermedad se le dio el nombre después de que el médico francés Philippe Charles Ernest Gaucher la describiera en 1882 en una mujer de 32 años cuyo

hígado y bazo habían aumentado de tamaño. En 1924, el médico alemán H. Lieb aisló un particular compuesto grasoso del bazo de las personas con la enfermedad de Gaucher; 10 años después, el médico francés A. Aghion identificó este compuesto como glucocerebrósido que es un componente de las membranas celulares de los leucocitos y eritrocitos.

En 1965 el médico norteamericano Roscoe O. Brady y sus colaboradores demostraron que la acumulación de glucocerebrósido resulta de la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa.

La investigación de Brady proporcionó las bases para el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático utilizando glucocerebrosidasa para reemplazar la enzima faltante en los pacientes con la enfermedad de Gaucher.

Frecuencia

La enfermedad de Gaucher es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi (su prevalencia aproximada es de 1/450 homocigotos, cien veces más que la prevalencia en población general: 1/40,000 a 1/60,000). El tipo I de enfermedad de Gaucher es el más frecuente en todas las poblaciones; los tipos II y III se observan en menor proporción.^{2,6} La frecuencia de portadores para enfermedad de Gaucher (heterocigotos) es de 1/14 en individuos con ancestros judíos Ashkenazi, y 1/500 en la población general.^{2,6}

En México están reportados alrededor de 100 casos de Gaucher, 80 de Fabry, 40 de MPS1. De la enfermedad de Pompe sólo se ha detectado un paciente, los demás no han logrado sobrevivir a este padecimiento.

El gen beta-glucocerebrosidasa

El locus del gen *GBA* está situado en la banda q21 del cromosoma 1 humano, mide 10.218 Kb y consta de 11 exones y 10 intrones. El gen *GBA* se expresa principalmente en tres órganos: bazo, hígado y cerebro, y en dos tipos de células: macrófagos y monocitos, razón por lo que son los órganos y células más afectados. Otros genes involucrados en la EG son: el pseudogen de la glucocerebrosidasa (*GBAp*) a 16 kb del extremo 3', el cual conserva una homología del 96% con el gen funcional (*GBA*) y el gen *PSAP* (prosaposina), involucrado en el metabolismo de esfingolípidos.^{7,8,9}

Epidemiología molecular de la enfermedad de Gaucher

Actualmente, están reportadas 214 mutaciones en la base de datos de mutaciones del genoma humano (HGMD).

No existe alguna región o dominio preferente, sino que se encuentran a lo largo del gen *GBA*. La mayor parte de las mutaciones son producto del cambio de un nucleótido y aproximadamente el 20% se deben a pérdidas, inserciones y arreglos complejos.

De estas mutaciones, clasificadas en ocho tipos, sólo 124 han sido asociadas a fenotipos de EG: 42 a EG tipo I, 37 a EG tipo II, ocho a EG tipo III, dos a enfermedad Parkinson y una a un fenotipo parecido a EG tipo I.¹⁰

Mutaciones en el gen *GBA*

De las más de 200 mutaciones identificadas a la fecha, cuatro son las más comunes en las diversas poblaciones: N370S, L444P, 84GG y IVS2+1G→A, y comprenden el 93% y 49% en población judía Ashkenazi y no judía, respectivamente.^{11,12} La mutación N370S, asociada al tipo I, es el alelo más frecuente hasta en un 77% en población judía y muy variable en poblaciones no judías, hasta un 63% y 46% en la portuguesa y española, respectivamente, y prácticamente ausente en pacientes japoneses, en quienes los alelos más frecuentes son L444P (41%) y F213I (14%), que están más asociadas a las formas neuronopáticas.^{3,13}

Patogénesis

Las mutaciones afectan a la β -glucocerebrosidasa enzima lisosomal, que no es capaz de degradar su sustrato glucocerebrósido en la ceramida y glucosa. Aunque la deficiencia de la enzima existe en todas las células en el cuerpo, la acumulación de glucocerebrosidasa dentro de los lisosomas se produce sólo en los macrófagos, llamadas células de Gaucher. La actividad enzimática residual es entre 5% y 25%. En algunos casos, la enfermedad de Gaucher se debe a una mutación que afecta al saposina, la proteína C, cuya presencia se requiere para conseguir un desarrollo óptimo de β -glucocerebrosidasa. La acumulación del sustrato dentro de los macrófagos conduce a elevaciones en los niveles séricos de IL-1 β , IL6, TNF α , IL-10 y M-CSF. Sin embargo, la anomalía de macrófagos no explica todo el espectro de manifestaciones de la enfermedad.

La glucocerebrosidasa puede acumularse fuera de los lisosomas en otros tipos celulares, llevando a la disolución o la producción de otros glicolípidos complejos (por ejem-

plo, glucosilesfingosina), que se encuentran en cantidades anormalmente grandes, sobre todo en el bazo. Los efectos de estos glicolípidos en las células pueden ir de ninguno a la muerte celular. La pérdida de la homeostasis del calcio en relación con la acumulación de glucocerebrosidasa dentro de las neuronas puede contribuir a las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher.^{4,5} Así, aunque la acumulación de glucocerebrosidasa en los lisosomas de los macrófagos conduce a daño tisular, compresión focal de los vasos sanguíneos, y activación de los macrófagos, muchos otros mecanismos patogénicos en la enfermedad de Gaucher es desconocida, y el papel desempeñado por patógenos de otros tipos de células está por determinar.

El diagnóstico y clasificación en cinco tipos clínicos de la enfermedad de Gaucher es importante para el pronóstico y manejo del paciente. El espectro clínico varía ampliamente, desde *hidrops fetalis*, hasta pacientes en la tercera edad, asintomáticos, a quienes incidentalmente se les hace diagnóstico de enfermedad de Gaucher.⁴⁻¹³ Alrededor del 90% de los pacientes presentan el tipo I o clásico, que se puede desarrollar a cualquier edad, el cual, por lo general, cursa clínicamente con hepato-esplenomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, hepatomegalia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular, sin que el sistema nervioso esté involucrado;^{2,4,13} la progresión puede ser lenta o rápida y el grado de afectación visceral puede ser moderado o severo. Figura 1

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I tendrán esplenomegalia en grado variable, así como anemia y trombocitopenia;¹⁴ los tipos II y III cursan con un componente neuronopático de inicio temprano o tardío, respectivamente. En fecha reciente, se han identificado otros dos tipos: 1) la forma letal-perinatal asociada con anomalías de piel (colodión) o *hidrops fetalis* no-inmunológica, y 2) la forma cardiovascular caracterizada por la calcificación de las válvulas aórtica y mitral, esplenomegalia moderada, opacidad corneal y oftalmoplegia supranuclear.^{14,15,16}

Las complicaciones cardiopulmonares se han descrito en todos los tipos, variando en frecuencia y severidad. (Figura 1).¹⁵⁻¹⁸

La gran variabilidad de las manifestaciones clínicas puede ser explicada, en primera instancia, por el gran número de mutaciones que se han identificado en el gen, sin embargo, aún el mismo genotipo presenta variabilidad fenotípica (Figura 2).^{19,20}

Existen evidencias que sugieren que la variabilidad de las manifestaciones clínicas es modulada o atribuible a diferencias individuales, hereditarias o ambientales (infecciones virales, dieta, pH intraliososomal), expresión o modificación de otros genes, etc.¹³

Características clínicas

La enfermedad de Gaucher se clasifica en tres tipos de acuerdo con la evolución clínica y la presencia o ausencia de cuadro neurológico en la evolución (Figura 1 y Cuadro 1). La mayoría de los pacientes cursa con enfermedad de Gaucher de tipo I, y las manifestaciones clínicas varían en un amplio rango. En 50% de los pacientes el diagnóstico se realiza en la infancia. La enfermedad de Gaucher de tipo I no suele comprometer al sistema nervioso central (SNC). Los signos clínicos más frecuentes de EG son anemia, hepato-esplenomegalia, esplenomegalia y trombocitopenia. En el hueso puede registrarse desde la osteopenia y el dolor óseo, hasta fracturas patológicas, osteonecrosis y discapacidad a largo plazo. A nivel pulmonar se puede registrar enfermedad intersticial en hipertensión pulmonar, especialmente en pacientes femeninos esplenectomizados y sin tratamiento o bien, con un mal abordaje terapéutico.^{3,4}

La enfermedad de Gaucher de tipo 2, conocida también como enfermedad de Gaucher infantil o *neuronopática aguda*, es sin duda la forma más severa en el desarrollo de esta patología. La visceromegalia y los problemas de tipo neurológico se manifiestan desde el nacimiento (retroflexión de la cabeza, *trismus* facial, estrabismo). Característicamente, existe compromiso de los centros motores bulbares acompañado de trastornos en la deglución y oculomotores. Las convulsiones son frecuentes y el paciente puede cursar con desnutrición y es muy alta: la mayoría de pacientes fallece hacia el segundo año de vida, por complicaciones como bronconeumonía recurrente. Se ha descrito una forma particularmente fatal, en la que la evolución es muy rápida y desde el parto, con ictiosis cutánea e *hidrops fetalis*.⁵

La enfermedad de Gaucher de tipo 3, neuronopática subaguda o enfermedad de Gaucher de tipo juvenil, se presenta como una variante intermedia entre los tipos 1 y 2. La hepatomegalia y los síntomas neurológicos inician entre las primeras dos décadas de la vida, con síntomas neurológicos tales como retardo mental progresivo, oftalmoplejía, convulsiones y espasticidad. La esplenomegalia

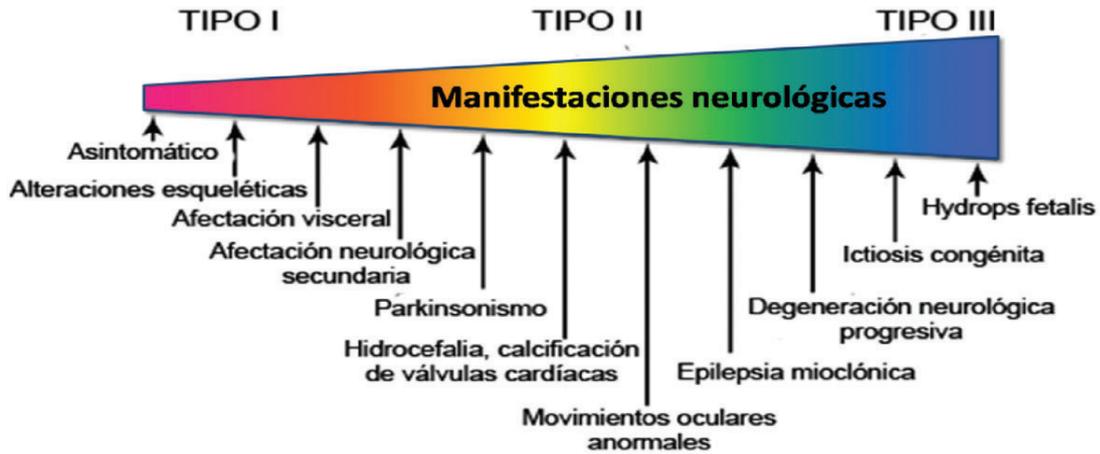


Figura 1. Espectro clínico de la enfermedad de Gaucher (modificado de la referencia¹¹).

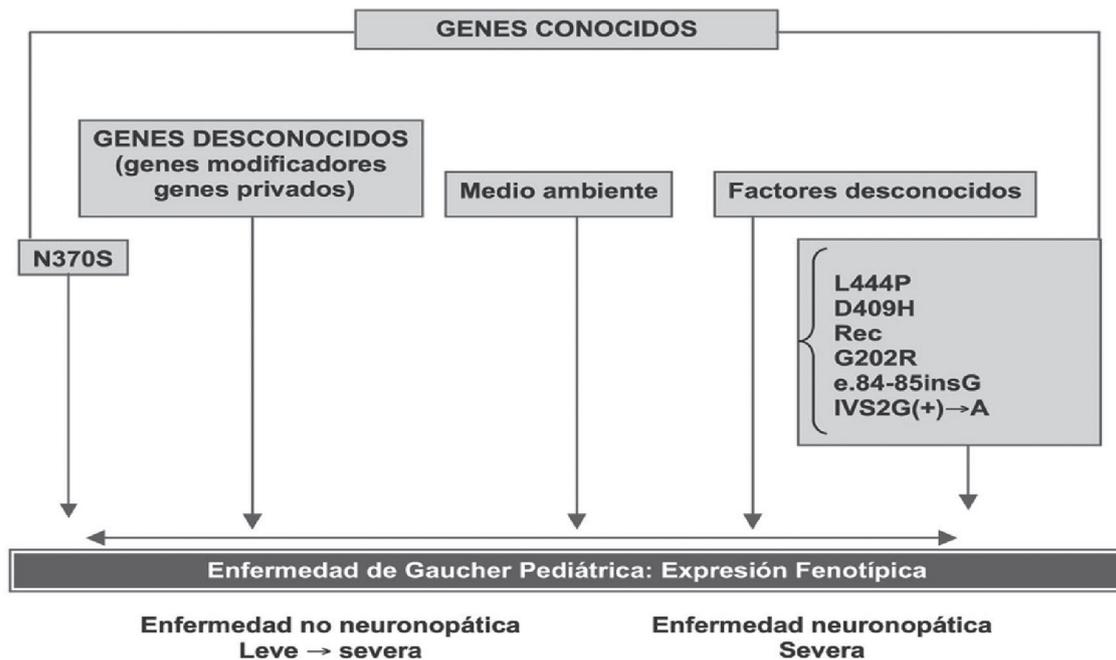


Figura 2. Correlación genotipo-fenotipo

es severa. Los síntomas esqueléticos pueden comprender fracturas patológicas y problemas de compresión vertebral.

El promedio de vida de los pacientes es de 10 a 15 años después del inicio de los síntomas.

ENFERMEDAD DE GAUCHER Y CÁNCER

Se reconoce, desde hace algunos años, la posible asociación de algunos tipos de cáncer en pacientes con

Cuadro 1. Adaptado: Grabowski GA et al. Eur J Pediatr. 2004 Feb; 163(2):58-66.

Aspectos clínicos	Tipo 1 no neuronopático	Tipo 2 neuronopático agudo	Tipo 3 neuronopático subagudo
Inicio	Infancia / adultez	Primera infancia	Infancia
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	+	+ a +++
Hiperesplenismo	+ a +++	+	+++
Crisis óseas / fracturas	- a +++	-	++ a +++
Compromiso neurológico	-	+++	++
Sobrevida (años)	6-80	<2	20-40
Etnia	Panétnica (judíos Askenazi)	Panétnica	Panétnica (polacos, suecos, árabes)
Frecuencia	1/40,000 a 1/60,000	<1/100,000	<1/100,000

enfermedad de Gaucher, donde el mieloma múltiple (MM) es el más común. En 2005, Rosenbloom³⁷ estudió 1,742 pacientes del Registro Internacional de Gaucher, y obtuvo un riesgo incrementado en seis veces para mieloma múltiple, comparado con la población no Gaucher, sobre todo en pacientes mayores de 50 años. El riesgo relativo para otros tipos de cáncer no se vio incrementado.

La fisiopatología no está completamente dilucidada; sin embargo, se sabe que el atesoramiento *per se* causa, de forma crónica y persistente, un estímulo paracrino o autocrino para la producción de citocinas y factores de crecimiento celular. Se han visto alterados los mecanismos de inmunidad celular (linfocitos T citotóxicos, células *natural killers* y presentadoras de antígeno) y humoral (incremento de LI-6, IL-8, IL-10, FNT alfa) que ocasionan disrregulación del sistema inmune provocando alteración en la vigilancia anti-tumoral.^{21,22} Se ha observado que algunos pacientes cursan con hipergamaglobulinemia y gamopatías de significancia indeterminada (MGUS), la cual es considerada una alteración premaligna para MM, con una prevalencia en pacientes con enfermedad de Gaucher entre el 2.2-25%, según diversos autores.²³

Algunas manifestaciones de la enfermedad de Gaucher son comunes a las de MM, tales como citopenias, amiloidosis, destrucción ósea y osteoporosis difusa, así como macrófagos cargados de lípidos, por lo que siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con esta patología.

La relación de enfermedad de Gaucher con otras enfer-

medades hematológicas malignas está menos definida. Se sugiere que la estimulación crónica del sistema inmune por el atesoramiento de glucocerebrósidos causa linfoproliferación y puede conducir a neoplasias de células- β como leucemias y linfomas, como proliferación de células mieloides y síndrome mielodisplásico. En el 2006, de Fost reportó que estudió a 131 pacientes con EG en el este de Europa, encontrando un riesgo incrementado de mieloma múltiple, así como de carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis pre-existente.²⁴

Enfermedad de Gaucher y manifestaciones neurológicas

Aunque la enfermedad de Gaucher es una de las clásicas alteraciones genéticas con patrón hereditario recesivo, la relación genotipo-fenotipo para la enfermedad no es clara y existe una gran heterogeneidad fenotípica inexplicable, desde formas casi asintomáticas hasta con gran afectación ósea, hematológica o neurológica.

Si bien la enfermedad de Gaucher tipo 1 históricamente se ha considerado libre de manifestaciones neurológicas y se la ha llamado por lo mismo, no neuronopática, publicaciones recientes han reportado que el daño al SNC no es infrecuente, habiéndose informado una prevalencia global de hasta el 36%, prevalencia superior a la esperada en la población general.

Entre las manifestaciones que con mayor frecuencia se reportan se encuentran: falta de concentración, diversas neuropatías, incoordinación, temblor e hipoacusia.^{25,26}

La susceptibilidad genética encontrada en los pacientes con enfermedad de Gaucher ha llevado a pensar en la vinculación con otro problema, también con una tendencia genética en su patogénesis, la enfermedad de Parkinson. En publicaciones realizadas en enfermos con enfermedad de Parkinson se ha encontrado que de 13.7% hasta 17.9% de ellos tienen mutaciones relacionadas con la enfermedad de Gaucher comparados con solo 4.2 y 6.3% en adultos mayores y jóvenes controles, respectivamente, además de aparecer a una edad más temprana y con una respuesta más pobre al tratamiento convencional para la enfermedad de Parkinson.^{27,28}

Las mutaciones que con mayor frecuencia se han asociado con la presentación de estas dos entidades, además de un inicio más temprano de parkinsonismo, son la N370S, R496H en las formas leves de enfermedad de Gaucher y L444P y la 84GG para las formas severas de enfermedad de Gaucher.^{26,27}

Enfermedad de Gaucher y manifestaciones óseas

La afectación al esqueleto en los pacientes con enfermedad de Gaucher incluye una gran variedad de complicaciones, sintomáticas y asintomáticas.²⁹ Las lesiones óseas son las manifestaciones más tardías de esta enfermedad y generalmente son irreversibles, por lo cual debe tenerse especial cuidado debido a que la patología ósea puede ocasionar fracturas patológicas múltiples, dolor considerable, deformidad ósea y discapacidad funcional.^{29, 30}

La hipótesis mantenida hasta hoy es que las alteraciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher se originan en la infiltración de la médula ósea, por el acumulo de macrófagos anormales cargados de glucocerebrósidos, provocando presión mecánica intraósea, la cual libera enzimas que alteran la homeostasis entre el osteoblasto y osteoclasto.²⁹

La función de los osteoblastos está regulada por varias hormonas, como los estrógenos, los factores de crecimiento y citocinas. La actividad de los osteoclastos está regulada directamente por hormonas, factores de crecimiento, citocinas y en forma indirecta, por los osteoblastos. La reabsorción del hueso es mediada por los osteoclastos bajo la influencia de los osteoblastos y las citoquinas, tales como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral (FNT), que son producidos por los macrófagos, los monocitos y otras células.

Se ha propuesto que las células de Gaucher influyen en la función de los osteoclastos y los osteoblastos, condicionando más depósitos de osteoclastos, favoreciendo la desmineralización ósea, en la matriz ósea y cartilaginosa del hueso. Esta alteración se hace por medio de la IL-6 y FNT, que se encuentran elevadas, en las enfermedades óseas, como la AR, y otras donde hay reabsorción ósea y lesiones líticas.

Cuadro clínico

El dolor óseo de estos pacientes es variable, puede ir desde dolor leve e inespecífico, hasta dolores agudos y localizados, asociados con fracturas y crisis óseas que pueden postrar en cama a los pacientes, sobre todo si son pediátricos. El dolor de una crisis ósea es de aparición súbita; el dolor severo asociado con la osteonecrosis, por lo general se manifiesta rápidamente. La mayoría de los pacientes son sintomáticos en relación al aspecto óseo, hasta que se tiene más de una articulación dañada por procesos infiltrativos, en cadera, hombros o tobillos. En pacientes pediátricos puede simular una artritis séptica de cadera, de rodilla.

En el adulto, está en relación con la articulación afectada, es decir, se puede manifestar por una necrosis avascular de cadera o coxartrosis, con dolor y limitación de los arcos de movimiento de dicha articulación, o acortamiento del miembro pélvico afectado. Asimismo, puede haber dolor poliarticular y dolor en las manos y tobillos y en el dorso lumbar persistente e inespecífico.

Topografía de lesiones óseas más comunes en enfermedad de Gaucher

Más de 98% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen una o varias manifestaciones de infiltraciones óseas, en diferentes regiones del sistema esquelético.

Los huesos más afectados en la enfermedad de Gaucher son los largos, como el fémur, con tendencia a lesionar más la porción distal de ellos, provocando una deformidad ósea característica de la enfermedad en matraz de Erlenmeyer, aunque no es patognomónica, así como lesiones líticas en la metáfisis y diáfisis de los huesos largos como húmero, tibia y peroné y en la porción distal de los huesos largos. No debemos olvidar que la lesión ósea más común y primera en aparecer es en la columna vertebral, por su gran aporte sanguíneo.

Diagnóstico de la enfermedad de Gaucher

El diagnóstico de enfermedad de Gaucher se establece cuando se demuestra la insuficiencia en la actividad de la enzima β -GA. La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea aproximan al diagnóstico, pero no son mejores que la determinación de niveles enzimáticos. El examen enzimático se realiza con leucocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos; si bien, la cuantificación en leucocitos no predice la severidad de la enfermedad.¹³ En heterocigotos los niveles de actividad enzimática pueden superponerse con los normales, por lo que la determinación enzimática en sangre seca en papel puede no ser el método idóneo. La determinación del nivel de actividad de la glucocerebrosidasa es indispensable antes de iniciar el tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático o TRE.¹⁴

El gen de la glucocerebrosidasa se localiza en el cromosoma 1q2.1, y consta de 11 exones. Se han identificado 196 mutaciones, y 7 son las más frecuentes. Dentro de la población judía Askenazi, la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/14, con 4 mutaciones que dan cuenta de cerca del 90% de las alteraciones: N370S, 84GG, L444P e IVS2+1.¹⁵ Dentro de la población no judía, las mutaciones más comunes son N370S, L444P, D409H, R463C e IVS2+1.¹⁶ Para distinguir las formas no neuronopáticas de las neuronopáticas, la detección de un solo alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/L444P se asocia con riesgo alto para enfermedad neuronopática.

Aún no está elucidado cómo se modifica la expresión del genotipo por factores medio-ambientales y epigenéticos. Los exámenes moleculares siempre deben acompañarse del correspondiente asesoramiento genético.¹⁷

Tanto la quitotriosidasa, como la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la fosfatasa ácida tartratoresistente (FATR) son proteínas séricas que se muestran elevadas en la EG, y sus valores pueden ser correlacionados con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.¹⁸ La quitotriosidasa es secretada por macrófagos activados y su actividad en plasma se ve marcadamente incrementada en pacientes con enfermedad de Gaucher. Es el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad.¹⁹

Evaluación y monitorización

Es indispensable realizar una evaluación periódica de los patrones de enfermedad y de su evolución para llevar

adelante el tratamiento ideal para el paciente con enfermedad de Gaucher, en consideración de lo heterogéneo de la patología. La vigilancia de pacientes con enfermedad de Gaucher requiere un equipo multidisciplinario y bien organizado. Las recomendaciones se observan en las Cuadro 2.

Evaluación de la enfermedad de Gaucher

Ante la sospecha de coexistencia con una hemoglobinopatía (talasemia), se realiza electroforesis de hemoglobina, con cuantificación de hemoglobina A2 y fetal. En el estudio de hemostasia, de acuerdo con los antecedentes y las manifestaciones de sangrado del paciente, se amplificará el estudio para descartar otras etiologías además de la trombocitopenia (disfunción plaquetaria, déficit de factores, enfermedad de von Willebrand). Los pacientes requieren estudio completo de la hemostasia antes de procedimientos invasivos (incluidos los procedimientos odontológicos) u obstétricos. Se debe estudiar metabolismo del hierro, de vitamina B12 y ácido fólico.

Se deberá vigilar también la urea, la creatinina, el ácido úrico y la glucemia, y se debe realizar hepatograma, proteinograma y lipidograma. El control de las enfermedades transmisibles por transfusiones de componentes de la sangre y del nivel de anticuerpos post-vacunación contra hepatitis A y B es importante.¹⁵

Para la medición de los volúmenes hepático y esplénico se recomienda la RMN o la TC helicoidal sobre la ecografía abdominal. Ambos métodos permiten una medición precisa y reproducible, particularmente cuando el órgano es irregular, detectando cambios en parénquima. El valor normal de los volúmenes esplénico y hepático es de 0.2% y 2.5% del peso corporal en kilogramos, respectivamente. La esplenomegalia es moderada cuando el volumen es >5 y <15 veces el valor normal, y severa cuando supera 15 veces el valor normal. Se considera que el paciente presenta hepatomegalia cuando el volumen es >1.25 veces lo normal.

Los pacientes con enfermedad de Gaucher necesitan una evaluación ecocardiográfica con *Doppler* para estimar la presión sistólica ventricular derecha, una placa de tórax y un electrocardiograma. La hipertensión pulmonar severa, potencialmente mortal, se observa en 1% de los pacientes.

La hipertensión pulmonar leve tiene una incidencia de 30% en pacientes no tratados y 7% en pacientes en tratamiento con enzima de reemplazo. Las evaluaciones iniciales (Cuadro 2) tienen como objetivo principal estadi-

Cuadro 2. Evaluación inicial de los pacientes con Enfermedad de Gaucher

Historia Clínica		
Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico)		
Examen físico detallado		
Laboratorio		
Pruebas primarias	Pruebas adicionales según criterio médico	
Hemograma.	Hepatoograma	Proteínoograma
Calcio. Fósforo. Urea. Creatinina	T. protrombina	Inmunoelectroforesis en suero
Marcadores biológicos ⁱ	KPTT	Ferremia
• Quitotriosidasa	Tiempo de sangría	Capacidad de fijación de hierro
• Enzima convertidora de angiotensina		Ferritina
• Fosfatasa ácida tartrato resistente		Vitamina B12
Dosaje β glucosidasa. Análisis molecular		
Muestra detección de anticuerpos ⁱⁱ		
Visceral^{iv}		
Volumen esplénico (RMN o TC volumétrica)		
Volumen hepático (RMN o TC volumétrica)		
Esquelética		
RMN (coronal; en T1 y T2 ponderados) de ambos fémures completos ^v		
Rx de ambos fémures completos ^v en proyección AP y lateral de la columna		
DEXA: columna lumbar y cuello femoral		
Edad ósea (en menores de 14 años) ⁱⁱⁱ		
Pulmonar^{vi}		
Electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma doppler (presión sistólica de ventrículo derecho)		
Calidad de vida		
Salud funcional y bienestar informado por el paciente (Cuestionario de Salud SF-36) > 14 años		
Score de Lansky (Lansky Play performance Scale (1 a 16 años)		

ficar el grado de afectación y clasificar a los pacientes por riesgos (bajo y aumentado) con la consiguiente decisión de la dosis de inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE).

Tratamiento de la enfermedad de Gaucher

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher cambió radicalmente desde la introducción de la terapia de reemplazo enzimática. Hasta entonces, la mayoría de los pacientes sólo recibían tratamientos paliativos para aliviar las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad: transfusiones de componentes de la sangre destinados a corregir la anemia o los sangrados; la esplenectomía total o parcial para aliviar el efecto de masa y el hiperesplenismo; radioterapia para el manejo del dolor óseo, entre otros. El resultado de estas terapias, lejos de aliviar a los pacientes, trajo aparejado la aparición de nuevas complicaciones o

el agravamiento de las ya existentes. El tratamiento ortopédico sigue ocupando un lugar importante en el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher.

Terapia de reemplazo enzimática

En 1974, se demostró que la infusión IV de glucocerebrosidasa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y sanguíneos de glucocerebrósido, pero los resultados no fueron consistentes.⁹

Posteriormente, y luego de la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos, se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio piloto realizado por Barton y colaboradores.¹⁰

Desde su aprobación en 1991 por la FDA, la terapia de reemplazo enzimática ha modificado el fenotipo de la EG; pero dado que se trata de una enfermedad metabólica compleja, con gran heterogeneidad entre los pacientes aun

entre hermanos con el mismo genotipo, es probable que la respuesta a la terapia de reemplazo enzimática varíe de paciente a paciente.

Los objetivos de la terapia de reemplazo enzimática deben ser:¹¹

- Normalizar niveles de hemoglobina
- Aumentar el recuento de plaquetas alcanzando niveles seguros (es decir, no asociados a un aumento del riesgo de padecer hemorragias)
- Reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas
- Prevenir la necesidad de esplenectomía
- Prevenir las crisis óseas y las fracturas
- Promover un crecimiento óptimo

La dosis inicial de terapia de reemplazo enzimática debe determinarse de manera individual, basándose en la severidad de la patología y su progresión de acuerdo con la evaluación clínica, de laboratorio, radiológica y la calidad de vida.³ El 80% de todos los pacientes en Estados Unidos, reportados al Registro del ICGG, han comenzado la terapia de reemplazo enzimática con dosis de 30 a 60 U/kg cada dos semanas, y la dosis media de la terapia a largo plazo es de aproximadamente 30 U/kg cada dos semanas. Los niños con alto riesgo de complicaciones deben recibir una dosis de 60 U/kg cada dos semanas, con un ajuste posterior de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las metas terapéuticas.³ Pocas veces son necesarias dosis superiores a 60 U/kg.

El análisis del Registro del ICGG mostró que la velocidad y alcance de la respuesta hematológica fueron significativamente menores entre pacientes tratados con dosis bajas, comparándose contra los que recibían un régimen de dosis altas, consistente con una relación dosis-respuesta.¹² El ajuste de la dosis posterior al inicio de la terapia de reemplazo enzimática se deberá hacer en forma individual y se podrá aumentar o disminuir, según el logro de las metas terapéuticas evaluadas en la monitorización de cada paciente.

La falta de respuesta en un lapso de seis meses indica que el paciente necesita una dosis más alta.³ El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente. Los pacientes que requieren terapia de reemplazo enzimática deben continuar la terapia por tiempo indefinido para mantener las mejorías clínicas obtenidas. La interrupción de la TRE se asocia a recaída de las mediciones hemató-

gicas y volúmenes de órganos, y se entiende que también produce recaída de los parámetros esqueléticos. La terapia de reemplazo enzimática es un tratamiento de por vida, por lo tanto no son apropiados los periodos prolongados sin terapia.^{3,12}

CASO CLINICO

Enseguida se describe el caso clínico de un paciente atendido en nuestro Hospital. Se trata de un masculino de 22 años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual. Ingresó con un cuadro clínico de 6 meses de evolución. Caracterizado por saciedad temprana, dolor óseo generalizado de predominio en huesos largos. 15 días previos a su ingreso presenta: dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, de inicio insidioso, acompañado de náusea sin presentar vómito, que aumenta de intensidad con la ingesta de alimentos grasos. Tres días con ictericia en piel y conjuntivas, acolia y coluria. A la exploración física se confirmó tinte icterico +++, abdomen blando, doloroso a la palpación media y profunda en hipocondrio derecho, peristalsis presente, sin datos de abdomen agudo, se palpa hepatomegalia 3 a 4 cm debajo del reborde costal, liso e indoloro, esplenomegalia a 2 o 3 cm por arriba de la fosa iliaca derecha, con aumento en la consistencia, no doloroso. No ascitis, ni red venosa colateral.

TA: 110/70 FC: 85x' FR: 22x' Temp. 36.5°C.

Laboratorios de ingreso. BH: Leucocitos 3.86, Eritrocitos 5.69, HB 15.0, HCT 43.9, MCV 77.2, MCH 26.4, Plaquetas 39.9. Diferencial: Neutrófilos 64%, Bandas 0%, Linfocitos 33%, Monocitos 3%, eosinófilos 0%, Basófilos 0%. Las PFH: Albumina 4.3, Globulinas 2.7, BT 11.1, BD 5.8, BI 5.3, TGO 122, TGP 206, FA 344, TP 15.8, INR 1.5, TPT 35.1.

El ultrasonido abdominal reportó coledocolitiasis y coledocolitiasis, hepato- esplenomegalia. A los 3 días de ingreso, disminuye la cuenta leucocitaria a: 1.5, eritrocitos 4.65, Hb. 12.2, HCT 34.7, MCV 76.1, MCH 26.7, plaquetas 45. Se realizó endoscopia de tubo digestivo alto la cual reportó: gastritis eritematosa en antro y compresión extrínseca en cara anterior del antro y pared media de la 2ª porción del duodeno. Tomográficamente se demostró hepato-esplenomegalia (figura 3).

Ante la sospecha clínica de probable enfermedad de Gaucher, se realizó aspirado de médula ósea (Figura 4), se enviaron muestras para enzimas en leucocitos y en

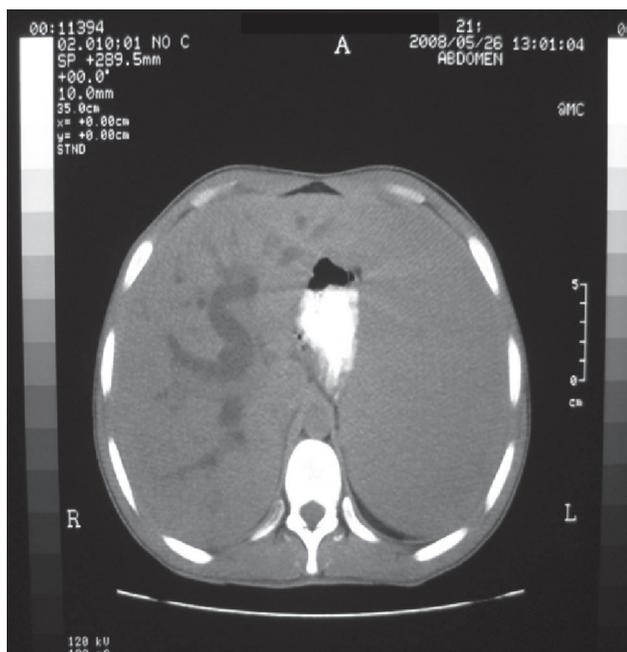


Figura 3. TAC con hepatoesplenomegalia importante.

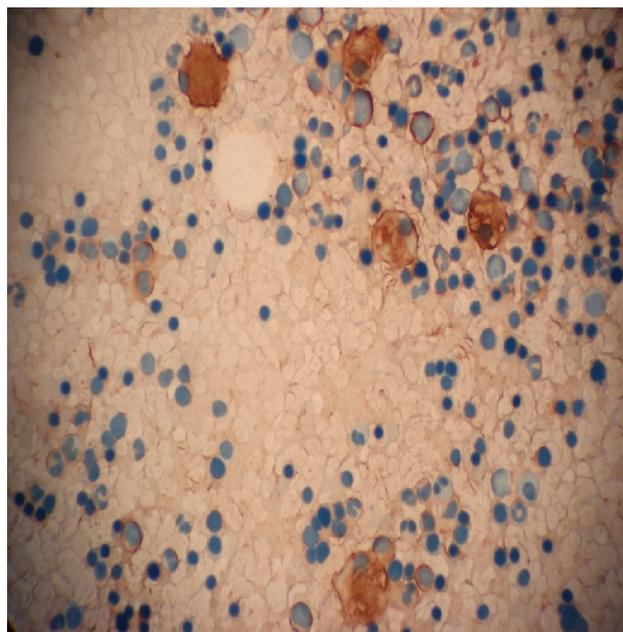


Figura 4. Aspirado de médula ósea con reporte de patología que demostró numerosos macrófagos con citoplasma fibrilar basófilo compatible con enfermedad de Gaucher en médula ósea.

sangre seca al Instituto de Hematopatología en la Ciudad de México. Con reportes de: 25.6 y 5 respectivamente con referencia: 34.2-53.5 Nmol/mg/hr y 7-14.6 mol/(dis)co*h. El aspirado de médula ósea demostró numerosos macrófagos con citoplasma fibrilar basófilo compatible con enfermedad de Gaucher en médula ósea. El día 25 de mayo se le realizó CPRE con extracción de 2 litros, con buena evolución clínica. Egresó en buenas condiciones clínicas. Última valoración hace un mes en buenas condiciones generales. Comenzó terapia de reemplazo enzimático.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher en las primeras décadas de la vida, debido a signos o síntomas físicos, es, en general indicativo de una severidad y progresión rápida. La intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de terapia de reemplazo enzimática permitiría, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen alto riesgo de sufrir complicaciones mórbidas irreversibles, fundamentalmente óseas.

REFERENCIAS

1. Vilchez-Padilla JJ. Enfermedades del sistema nervioso por errores metabólicos congénitos. *Medicine* 2003;8(103):5548-5557.
2. Beutler E. Gaucher disease as a paradigm of current issues regarding single gene mutations of humans. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90(12):5384-5390.
3. Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism. *Mol Genet Metab* 2005;84(4):302-304.
4. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35(3):355-364.
5. Manger B, Menge E, Schaefer R, Haase C, et al. Gaucher disease, Fabry disease and mucopolysaccharidosis type I—how can the rheumatologist recognise these patients? *J Rheumatol* 2006;65(1):32,34-43.
6. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5):15-22.
7. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005;129(2):178-188.
8. Michelin K, Wajner A, Bock H, Fachel A, et al. Biochemical properties of beta-glucosidase in leukocytes from patients and obligated heterozygotes for Gaucher disease carriers. *Clin Chim Acta* 2005;362(1-2):101-109.
9. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. 2009 [cited 2009; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

10. Human Genome Mutation Database. 2009 [cited 2009; Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
11. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10(4):891-902.
12. Pastores GM. Gaucher Disease. *GeneReviews* 2006 [cited 2006 02/03/2006]; Available from: <http://www.genetests.org/query?dz=gaucher>.
13. Beutler E. Discrepancies between genotype and phenotype in hematology: an important frontier. *Blood* 2001;98(9):2597-2602.
14. Accardo A, Bembi B, Pensiero S, Perissutti P. Type 3 Gaucher's disease in a three-year-old child: saccadic eye movements analysis. *J AAPOS* 2005;9(5): 501-503.
15. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(4):519-524.
16. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(6):603-608.
17. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006;28(1):39-48.
18. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2): 6-15.
19. Amato D, Stachiw T, Clarke JT, Rivard GE. Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(5):659-669.
20. Liou B, Kazimierczuk A, Zhang M, Scott CR, et al. Analyses of variant acid beta-glycosidases: effects of Gaucher disease mutations. *J Biol Chem* 2006;281(7):4242-453.
21. Allen MJ. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher disease: increased release of interleukin -6 e interleukin-10. *QJM* 1997; 90:19-25.
22. Hollak CE. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL-8 in type 1 Gaucher disease. *Blood cells Mol Dis* 1997;23:201-212.
23. Derrallynn H. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138:676-686.
24. De Fost M. Increase incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol and Dis* 2006;36:53-58.
25. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, Hollak CEM. Non-Neuronopathic Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systemic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:337-349.
26. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. *Med Clin (Barc)* 2008;131(5):175-179.
27. Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology* 2008;70:2277-2283.
28. Clark LN, Ross BM, Wang Y, Mejía-Santana H, et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1270-1277.
29. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:175-180.
30. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:748-762.

Oliver Sacks. Un antropólogo en Marte. Siete relatos paradójicos. Barcelona. Anagrama. 6ª edición. 2009

Manuel Ramiro H

Publicado originalmente en Nueva York en 1995. En su traducción al español, la que comentamos, apareció en 1997 en Anagrama en la colección Argumentos, además han aparecido otras seis ediciones en la colección Compactos de 2001 a 2009, lo que habla de un enorme éxito editorial. El libro está dedicado a los siete pacientes de cuyos relatos trata. Se ajusta específicamente al concepto de Medicina narrativa o de Medicina basada en narraciones del que trata Alberto Lifshitz en el Editorial de este número de Medicina Interna de México.

Sacks hace un relato interesantísimo de siete casos clínicos neurológicos, logra cautivar al lector no sólo por la manera clara, detallada y sorprendente de los casos de sus pacientes y el detalle clínico exhaustivo de cada uno de ellos, sino la manera sorprendente con la que logra llegar el detalle de las sensaciones de sus pacientes, el impacto de la enfermedad sobre los enfermos, la modificación y ajuste que la enfermedad ocasiona sobre el estilo y calidad de vida son relatados de manera pormenorizada.

En cada uno de los siete relatos destacan varias cosas, quizá la primera la capacidad de convertir en una narración literaria un caso clínico. Después y quizá sea uno de los puntos más sorprendentes, la cercanía que Sacks debe tener con sus enfermos porque nos comenta los aspectos más íntimos del impacto del padecimiento en la vida de los enfermos, lo consigue a través de conseguir una confianza muy profunda de los pacientes que le permite convivir con ellos más allá de los espacios tradicionales en que se

desarrolla la relación médico-paciente. En varios de los casos nos relata cómo convive con ellos en sus trabajos, en sus casas y en otros sitios lo que le permite conocer plenamente a sus enfermos y percibir precisamente el impacto del padecimiento, que tratándose de padecimientos neurológicos incluye muchas consecuencias muy profundas. En muchos de los casos que nos comenta destaca no sólo su enorme sabiduría y su capacidad para buscar los conocimientos en los sitios adecuados, siempre en interés del enfermo, sino además su capacidad para buscar ayuda de otros expertos, para conseguir en una labor de equipo lo mejor para el enfermo. Es un libro realista, no tiene sólo finales felices, sino que nos muestra la enorme complejidad y dificultad que la medicina tiene.

Sacks tiene otras obras del mismo corte, también publicadas por Anagrama, como *Migraña*, *Con una sola pierna*, *La isla de los ciegos al color*, *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*, *El tío Tungsteno*, *Veo una voz* y *Despertares*, que sin duda habrá que leer.

Un *Antropólogo en Marte* es una obra que casi lo tiene todo, es sumamente interesante y divertida, lo que hace que se lea rápidamente, pero cada caso, cada relato nos brinda posibilidad de aprender y de sorprendernos, no solamente por lo interesante desde el punto de vista clínico (algunos casos son raros y otros menos), sino de avizorar la posibilidad y capacidad que algunos médicos tienen para acercarse a sus pacientes y con ello ayudarlos más.

Dr. Manuel Ramiro Hernández
Editor. Medicina Interna de México

Estimado Dr. Ramiro:

Con relación a un artículo en donde se describen dos pacientes mexicanos con enfermedad de Marchiafava-Bignami (1):

- I. En el resumen del artículo, dice que fue descrita inicialmente en dos pacientes italianos y, en el texto del artículo, dice que la descripción inicial se hizo en tres pacientes italianos (pág. 619, 1ª. columna) *.
- II. En el artículo citado (1), dice que «...no existe informe previo alguno de enfermedad de Marchiafava-Bignami en pacientes mexicanos...» (pág. 619, 2ª. columna, 1er. párrafo); sin embargo, existe el reporte de un caso previo, del mismo primer autor, en otra revista médica mexicana (2) (anexo el artículo), sin que se cite éste (2), en el artículo más reciente (1); a menos que el paciente de ese reporte, no haya sido mexicano (no se especifica el lugar de nacimiento del paciente, pero, si fue reportado por un autor que trabaja en México, en una revista médica mexicana, se da a entender que el paciente es mexicano); sería pues, por lo tanto, el reporte citado de los dos pacientes mexicanos (1), el correspondiente al 2º. y al 3er. casos de la enfermedad de Marchiafava-Bignami, en México.

* a propósito, en el artículo previo (2) al citado (1), se dice que la enfermedad en cuestión, fue descrita inicialmente en tres pacientes.

- (1) Reyes SG, Castillo RC, Cabrera RA Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica. Med Int Mex 2010;26(6):619-624
- (2) Reyes SG, Mendizábal GR, Acosta GR, Ayala AA, Félix EI, Delgado HC y cols. Enfermedad de Marchiafava-Bignami. Arch Neurocién (Méx) 2008;13(2):138-142

Guillermo Murillo-Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

México D.F. a 13 de Marzo del 2011.

En relación a la observación realizada por el Dr. Guillermo Murillo-Godínez sobre el artículo titulado: Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica, se comenta lo siguiente.

1. Efectivamente fue descrita en tres pacientes italianos como se comenta.
2. No existen informes previos en México, en relación al estudio de histopatología que contribuyera para comprender el mecanismo fisiopatológico por el cual presentan desmielinización los pacientes con Marchiafava-Bignami. Se realizó un reporte de un caso donde la contribución en el área de la inmunohistoquímica no fue completa, debido a que su enfoque fue para búsqueda de linfoma con marcadores como: CD45, CD20, PLAG1, CD3 Y CD 30. Motivo por el cual nos obligó a realizar estudio completo de ambos casos, en donde fuera un enfoque inmunohistoquímico, que contribuyera en su entendimiento. En donde se observó como menciona el artículo, la participación de los linfocitos B CD20 perivasculares, MFC68 y linfocitos T CD3 en menor proporción, ausencia de lesión axonal como se mostró en la tinción de Bielschowsky y detritus intracitoplásmico en ambos casos. Nuestra contribución deberá ser el estudio complementario con inmunohistoquímica para linfocitos B CD 20, linfocitos T CD3 y macrófagos MF CD68, en futuros casos de Marchiafava-Bignami y otros que permitan el mayor entendimiento de esta patología.

Atentamente
Los autores.

A 3 de Febrero de 2011, México D.F.

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

Presente.

Nos dirigimos a usted respetuosamente para exponer nuestra inconformidad en la publicación del artículo publicado en su prestigiada revista.

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

El Dr. Ignacio Félix Espinoza fue uno de los autores en su primera publicación

Arch Neurocién (Mex) Vol. 13, No. 2: 138-142; 2008. Enfermedad de Marchiafava- Bignami. Gervith Reyes Soto.

En el segundo caso, publicado ahora, junto con el anterior, el autor ha omitido el nombre de los verdaderos autores y tratantes del caso que fue visto en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Queremos hacer de su conocimiento que nosotros diagnosticamos el caso como neuropatólogos, hicimos la revisión de la bibliografía y escribimos el artículo publicado en su revista.

Por lo que consideramos que se trata de un plagio evidente de una publicación y deseamos que ante el plagio tome usted las medidas debidas.

Someto a su consideración esta inconformidad.

Dr. Luis Guillermo Castellanos Pallares
 Neuropatólogo
 Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Ignacio Félix Espinoza
 Neuropatólogo

A 3 de Febrero de 2011, México D.F.

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

Presente.

Por este conducto me permito hacer de su conocimiento la repetición y plagio de un artículo publicado en el Volumen 26, noviembre- diciembre, 2010.

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

A continuación narro a usted lo acontecido: en julio 2007 se expuso en cartel el segundo caso expuesto en dicho artículo, en el marco del XIX Congreso Mexicano de Cirugía Neurológica del cual anexo constancia. Paciente que fue intervenido y tratado en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de quien tengo sus archivos originales y cuyo caso se encuentra en preparación para reporte de caso.

El mismo autor publicó el caso 1 en la revista Archivos de Neurociencias. Arch Neurocién (Mex) Vol. 13, No. 2: 138-142; 2008. Enfermedad de Marchiafava- Bignami. Gervith Reyes Soto.

Expongo a usted esta situación que considero una violación seria y grave en contra de los derechos de propiedad intelectual que el autor ha realizado y someto a su consideración para que se apliquen las medidas que usted considere pertinentes para enmendar esta situación.

Juan Lucino Castillo Rueda

Neurocirujano
 Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
 Tel: 044 55 16 94 66 44
 520 050 03 Ext. 14272
 Correo electrónico: drlucino@gmail.com

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

Me dirijo a usted respetuosamente, para exponer el curso científico que tomó el artículo titulado: **Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos paciente mexicanos: Hallazgos histopatológicos en especímenes de biopsia y correlación clínico-radiológica.** El primer artículo publicado en la revista: *Arch Neurocién (Mex) Vol. 13, No. 2: 138-142; 2008*, se realizó la sospecha clínica de un paciente con posible enfermedad de Marchiafava Bigmani en el 2007, por lo que se realizó biopsia del cuerpo caloso y enviamos muestra para su análisis histopatológico con el Dr. Félix Ignacio Espinoza (Neuropatólogo), que su eminente conocimiento de la neuropatología y ser uno de los mejores neuropatólogos de México, nos confirmó el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Biganami. Posteriormente durante mi rotación por el servicio de Neuropatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, bajo la supervisión del Dr. Félix Ignacio Espinoza y el Dr. Guillermo Castellanos Pallares, realizamos el estudio de un segundo caso de enfermedad de Marchiafava-Bignami, de los cuales en ambas muestras se realizó estudio de inmunohistoquímica por la carente información en la literatura mundial, en este aspecto. Durante el envío del artículo para su publicación se omitió a los siguientes autores: Dr. Ignacio Félix Espinoza, Dr. Guillermo Castellanos Pallares, De León Trenado D, Castillo Rueda Juan Lucino. En ningún momento se actuó con mala fe, al omitir sus nombres debido a que fue un error de transferencia de datos, que yo no me percaté hasta su publicación. Este último año me encontré rotando en Alemania y Brasil, y no fue hasta que yo regresé de mi rotación cuando nos dimos cuenta de tan grave error, es por ello que pedimos disculpas por su omisión y solicitamos de la manera más atenta se incluyan dentro de los autores principales.

Estimado Dr. Ramiro.
Le enviamos un cordial saludo.

Lamentamos la incómoda situación y queremos puntualizar lo siguiente:

- 1) El informe de uno de los casos había sido ya publicado en *Arch Neurocién (Mex) Vol. 13, No. 2: 138-142; 2008*, en el que se “omitieron” como autores a los doctores Lucino Castillo y Guillermo Castellanos.
- 2) En el artículo publicado en la revista *Medicina Interna de México*, se “omite” además de los autores ya mencionados, al Dr. Ignacio Félix.
- 3) Personalmente trabajamos con el Dr. Reyes en la elaboración de los manuscritos, uno de los cuales, **SIN NUESTRO VISTO BUENO**, fue enviado para su publicación.

Los hechos anteriores no concuerdan con nuestra ética y nos parece justo que se aclaren, como usted lo ofrece, en la revista a su digno cargo.

Agradecemos su tiempo y atención.

Atte.

Dr. Ignacio Félix

Dr. Guillermo Castellanos

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital de Especialidades

Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores

tel. 56276900 ext. 21355-21356

Respuesta del editor:

Ante la controversia que se ha presentado por la autoría del artículo de Reyes SG, Castillo RC, Cabrera RA. Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica. *Med Int Méx* 2010;26(6):619-624, me permito hacer los siguientes comentarios: no aparece en ninguna de las cartas una explicación suficiente para haber omitido la publicación del primero de los casos que apareció en otra revista (Reyes SG, Mendizábal GR, Acosta GR, Ayala AA, Félix EI, Delgado HC y cols. Enfermedad de Marchiafava-Bignami. *Arch Neurociencia (Méx)* 2008;13(2):138-142.) dos años antes; y sobre todo para haber omitido en el artículo enviado a Medicina Interna de México el nombre de varios de los médicos que participaron en el manejo de los pacientes motivo de la publicación y que por cierto sí aparecen en el artículo de 2008. La explicación final que nos envía el Dr. Reyes no satisface a la revista porque en varias ocasiones (cuando le notificamos que lo recibimos, cuando le notificamos que

había sido aceptado y cuando le informamos de la fecha de publicación) le enviamos los datos completos del escrito, lo que incluía el nombre de los autores, y usted no hizo ninguna corrección, aceptar esta explicación sería un poco aceptar la responsabilidad de la revista al haber omitido nombres de algunos de los autores. Pero más importante es que a los médicos que hacen el reclamo, la explicación y posible solución no les satisface.

Como existen evidencias de la participación de los doctores Juan Lucino Castillo Rueda, Luis Guillermo Castellanos Pallares e Ignacio Félix Espinoza, en el manejo de cuando menos uno de los pacientes, notificamos que mientras no exista un acuerdo sobre la propiedad intelectual del escrito enviado para publicación, nos abstendremos de publicar cualquier aportación de los doctores Reyes, Castillo y Cabrera Rayo. Si existe alguna conciliación al respecto les ruego a todos los participantes nos la hagan saber

Manuel Ramiro H.
Editor