



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 215 **Medicina Interna de México**
Víctor Hugo Córdova Pluma, Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 217 **Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética**
Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Juan Calleja-Castillo, Jesús Ramírez-Bermúdez
- 224 **Comportamiento clínico de la colitis ulcerativa crónica inespecífica en pacientes del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE y comparación con la bibliografía americana**
Alex Arturo de La Cruz-Guillen, Tomás Cortés-Espinosa, Xochiquetzal Sánchez-Chávez, Jesús Gerardo López Gómez, Guadalupe Quintero Aguilar, Miriam Gabriela Reyes Zermeño, Mayra Virginia Ramos Gómez
- 231 **Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual**
Elena Casuso, Daniel Nan, José Luis Hernández, Oscar García Regata, Juan Alonso, Jesús González-Macias
- 238 **Detección temprana de infección por VHC en sujetos donadores de sangre rechazados por algún factor de riesgo que acuden al banco de sangre del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**
Alex Arturo de la Cruz Guillén, Miriam Gabriela Reyes Zermeño, Mayra Virginia Ramos Gómez, Guadalupe Quintero Aguilar, Paulo Roberto Rojas Macuil, Sergio García Méndez, Margarita Yvon Valdez Morales
- 244 **Exactitud de mediciones de adiposidad para identificar síndrome metabólico y sus componentes**
Norma Ramos Ibáñez, Luis Ortiz Hernández Lorena, Ferreyra Corona

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 253 **La pH-metría y la manometría Esofágica como estudios útiles en Medicina Interna**
Víctor Hugo Córdova Pluma, Cesar Augusto Vega López, Edgar Alain. Esparza Aguilar, Oscar Antonio Abreu Ramos
- 270 **Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular**
Héctor García-Alcalá H, Eduardo Meaney, Germán Vargas-Ayala G, Jorge Aldrete-Velasco, Miguel Escalante Pulido
- 281 **Riesgo protrombótico**
María Rodríguez Armida, Federico Rodríguez Weber

EDITORIAL

- 215 **Medicina Interna de México**
Víctor Hugo Córdova Pluma, Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 217 **Cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus: metabolic correlation and magnetic resonance imaging**
Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Juan Calleja-Castillo, Jesús Ramírez-Bermúdez
- 224 **Descriptive and retrospective study of the clinical behavior of ulcerative colitis chronic nonspecific in patients of the CMN "November 20" ISSSTE and comparison with the American literature**
Alex Arturo de La Cruz-Guillen, Tomás Cortés-Espinosa, Xochiquetzal Sánchez-Chávez, Jesús Gerardo López Gómez, Guadalupe Quintero Aguilar, Miriam Gabriela Reyes Zermeño, Mayra Virginia Ramos Gómez
- 231 **Thyroid dysfunction induced by amiodarone. Analysis in terms of clinical practice**
Elena Casuso, Daniel Nan, José Luis Hernández, Oscar García Regata, Juan Alonso, Jesús González-Macias
- 238 **Early detection of HCV infection in subject blood donors who have been rejected by some risk factor that come to the blood bank of the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre**
Alex Arturo de la Cruz Guillén, Miriam Gabriela Reyes Zermeño, Mayra Virginia Ramos Gómez, Guadalupe Quintero Aguilar, Paulo Roberto Rojas Macuil, Sergio García Méndez, Margarita Yvon Valdez Morales
- 244 **Accuracy of measurements of adiposity to identify metabolic syndrome and its components**
Norma Ramos Ibáñez, Luis Ortiz Hernández Lorena, Ferreyra Corona

REVIEW ARTICLES

- 253 **The pH-metry and esophageal manometry as useful studies in Internal Medicine**
Víctor Hugo Córdova Pluma, Cesar Augusto Vega López, Edgar Alain. Esparza Aguilar, Oscar Antonio Abreu Ramos
- 270 **Current Revision of the knowledge of the intestinal absorption of carbohydrates and its relationship with the prevention of cardiovascular risk**
Héctor García-Alcalá H, Eduardo Meaney, Germán Vargas-Ayala G, Jorge Aldrete-Velasco, Miguel Escalante Pulido
- 281 **Protrombotic risk**
María Rodríguez Armida, Federico Rodríguez Weber

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 284 Incidentes críticos y error en la atención médica. ¿Es el médico o el sistema?
Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova

CASOS CLÍNICOS

- 293 Efluvio de telógeno
Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova
- 299 Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la literatura
Tania García Zenón, José Antonio Villalobos Silva, Herminio Rodríguez Hinojosa
- 310 Síndrome del ácido transretinóico a propósito de un caso
Antonio Felipe Del Río Prado, Julia Aurora González López, Mario Alberto Valdés Dávila, Francisco Israel Guerrero Díaz
- 314 Hematoma hepático relacionado con el uso de antiagregante plaquetario
Luis Fernando García-Frade Ruíz, Eduardo Villanueva Sáenz, Juan Carlos Peláez Piedrahita

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 320 *Javier Marías. Los enamoramientos*
321 *Bruno Estañol. La mente del escritor*

OPINION ARTICLE

- 284 Critical incidents and error in medical care. What is the health care provider or the system?
Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova

CLINICAL CASES

- 293 Scent of telogen effluvium
Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova
- 299 Myasthenia gravis: clinical case and review of the literature
Tania García Zenón, José Antonio Villalobos Silva, Herminio Rodríguez Hinojosa
- 310 Syndrome-trans-retinoic acid. In connection with a case
Antonio Felipe Del Río Prado, Julia Aurora González López, Mario Alberto Valdés Dávila, Francisco Israel Guerrero Díaz
- 314 Hepatic hematoma associated with the use of antiplatelet
Luis Fernando García-Frade Ruíz, Eduardo Villanueva Sáenz, Juan Carlos Peláez Piedrahita

CORNER OF THE INTERNIST

- 320 *Javier Marías. Los enamoramientos*
321 *Bruno Estañol. La mente del escritor*

Medicina Interna de México

Víctor Hugo Córdova Pluma, Manuel Ramiro H.

La conmemoración de un determinado tiempo de vida o de existencia de una persona, o de un hecho, o de elaboración de una acción se acostumbra realizarla en tiempos determinados: 5, 10, 25, 50 años. Aunque los cumpleaños se festejan anualmente, los festejos de rememoración de un acontecimiento o de existencia de algo querido para nosotros se realizan en fechas más convencionales. Sin embargo, el Dr. Víctor Hugo Córdova y un servidor decidimos realizar un festejo sencillo por los 27 años y medio de publicación ininterrumpida de **Medicina Interna de México**, órgano de difusión académica, científica, del Colegio de Medicina Interna de México. La conmemoración consiste en escribir esta nota de reflexión para recordar de dónde venimos y tratar de avizorar hacia dónde vamos con la revista e invitar a los miembros del Colegio, a los autores y a los lectores, a enviar su opinión, su crítica, sus ideas al respecto.

La entonces Asociación de Medicina Interna de México al poco tiempo de su fundación adoptó o se asoció o fue recibida en una revista muy prestigiada: *La Prensa Médica Mexicana*, durante tres años fue el órgano oficial de la AMIM, se publicó mucho y bien, era una revista insertada en los índices más prestigiados de su época, pero diferentes circunstancias hicieron que se dejara de publicar y por ello la Asociación se quedó sin revista a fines de 1979. Hubo varios intentos para elaborar una revista pero fracasaron por falta de continuidad. En 1985, Guillermo Fanghanel inició uno más en colaboración con Misael Uribe, que lo siguió en la Presidencia de la AMIM y el esfuerzo ha llegado hasta nuestros días.

Después de una carrera llena de vicisitudes, la revista desde hace varios años se publica puntualmente, no representa una carga económica para el Colegio, ha adquirido un cierto prestigio, está indexada en varios y prestigiados índices, y se distribuye precisamente, tanto en papel como por vía electrónica.

Inicialmente, y como sucede en la mayoría de los casos, el problema más serio estuvo constituido por la escasez de material para publicación, casi todo conformado por trabajos realizados por invitación. Ahora se cuenta con material suficiente, muchos y prestigiados investigadores, médicos expertos y distinguidos internistas envían sus colaboraciones, dispuestos a aceptar el reto de enfrentar a un grupo de revisores, honesto y experto que califica los trabajos; tenemos un índice de rechazo aceptable. (Este parámetro es uno de los puntos por evaluar de algunos índices.) Hemos conservado desde hace ya varios años un balance entre trabajos originales, revisiones, artículos de opinión, casos clínicos y algunas otras secciones que ha caracterizado a la revista y que ha sido, al parecer, aceptado por autores y lectores. Una de las mayores dificultades a las que se enfrenta una revista es conformar un cuerpo de revisores eficiente, puntual y honesto. Algunos prestigiados editores mexicanos piensan que esto en México no es posible de hacer.¹ La labor del revisor no es fácil, significa trabajo y responsabilidad con poca o ninguna retribución. Hemos pensado desde ya un tiempo que habría que encontrar una manera de retribuir al revisor que realiza su tarea eficientemente (bien y puntual). Hemos pedido al Consejo Mexicano de Medicina Interna que se otorguen puntos válidos para la recertificación por el trabajo de revisor. El Consejo y el Colegio, desde la fundación de ambos, han tenido una labor conjunta que en mucho ha sido fuente del éxito de ambas organizaciones. El Consejo tiene en su agenda la aprobación o no de esta nuestra petición.

En sus inicios y durante varios años la revista fue financiada por el Colegio constituyendo una carga económica, en una época más difícil que en otras de afrontar. Desde hace varios años, la revista se autofinancia. La relación con la Industria Farmacéutica ha resultado además de suficiente, sana. Establecimos, desde sus inicios, que la publicidad comprada en los espacios de la revista no constituía de ninguna manera compromiso para publicar escritos enviados por la industria o patrocinados por ella. Ocasionalmente

existe una divergencia que ocasiona el retiro de su publicación (hasta ahora siempre sólo temporalmente), lo que no ha ocasionado nunca trastornos funcionales en la revista.² En 1992 iniciamos una relación editorial primero con Jorge Godoy y a su fallecimiento continuada con Nieto Editores, que ha resultado enriquecedora, progresivamente hemos logrado mejoras editoriales notables, obtenido puntualidad y constancia, envíos cada vez menos cuestionados y más precisos, que incluyen el número suplementario del Congreso Anual y nunca hemos recibido una sugerencia, menos una presión, para la publicación de un manuscrito.² El mismo grupo de expertos editores piensa que estas relaciones no pueden alcanzarse y que las revistas requieren de patrocinios oficiales para su publicación, hasta ahora nosotros sí lo hemos conseguido.¹

Ocasionalmente nos enfrentamos a la crítica, realizada con frecuencia por investigadores, por realizar una revista médica en México, publicada en español y hecha por mexicanos que la mayoría de artículos que publica son de investigación clínica. Nos han llegado a decir que para qué se requiere una revista mexicana más si existen en el extranjero tantas y tan buenas, a lo que yo suelo responder, en tono de broma, para qué queremos investigadores mexicanos, si en el extranjero existen tantos y tan buenos.³⁻⁴ Indudablemente, tanto la investigación como la difusión del conocimiento son indispensables para el desarrollo armonioso de un país, de una sociedad.

La revista, actualmente, está indizada en Artemisa (CENIDS), Periódica, Directorio de Revistas Latindex, LILACS, en el Nivel 1 de Los Institutos Nacionales de Salud y en EBSCO. Hace unos años y después de aprobar una evaluación realizada por el CENIDS, hecha de manera sorpresiva y con estándares internacionales, hicimos una solicitud para ser aceptados por el Index Medicus y poder ingresar a Pub Med, resultó infructuosa y aunque no nos hicieron saber nunca los motivos probablemente haya contribuido el idioma en que publicamos. Algunas revistas publicadas en español han reforzado su prestigio y elevado su nivel de impacto, como la *Revista Española de Cardiología* y la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que pronto debemos hacer un nuevo intento para mejorar nuestro nivel de indización. La revista publica 6000 ejemplares, en papel, de cada número y aparece con materiales completos en varias páginas electrónicas, la más reciente creada por el Colegio ha resultado

un éxito, por lo que estamos seguros que la difusión de los materiales publicados es muy amplia.

Cada número constituye un reto, la selección del material, la pulcritud de su presentación, el manejo adecuado del idioma intentando no cambiar las intenciones del autor pero sí la lectura fácil del lector, la puntualidad de la aparición, la precisión de la distribución, son cada vez motivo de gran preocupación, que es sólo compensada por la aparición del número de *Medicina Interna de México*, pero pronto casi inmediatamente surge la preocupación del siguiente número.

Pensamos que el compromiso de la difusión del conocimiento es parte de las funciones del Colegio de Medicina Interna de México y que el esfuerzo realizado a través de *Medicina Interna de México* debe continuarse, que la difusión debe hacerse de manera mixta tanto en papel como por vía electrónica. Al contrario de lo que se había predicho, nuevas revistas mexicanas surgen, como es el caso de la *Revista Mexicana de Hematología*.⁴

Intermitentemente, en el Colegio se han publicado boletines que han servido para la intercomunicación de los asociados y para la información bilateral entre el Colegio y sus asociados, lo que ha resultado un magnífico complemento para la revista.

Sin embargo realizar otra revista puede resultar un desatino, especialmente si no se cuenta con el beneplácito de sus asociados y sus representantes: el Consejo Directivo del Colegio. El anuncio de una nueva revista puede desorientar y confundir a algunos lectores por lo que les informamos que, de momento, *Medicina Interna de México* continúa siendo el único órgano académico, científico, de difusión del Colegio de Medicina Interna de México.

REFERENCIAS

1. Ruiz Argüelles GJ. I. Las revistas mexicanas. Cicero-Sabido R. II ¿Porqué los autores mexicanos no envían trabajos importantes a las revistas mexicanas? Un comentario breve. Velazquez-Jones L. III. Análisis de las revistas médicas mexicanas. Benítez-Bribiesca L. IV El punto del editor. Ruiz-Argüelles GJ. V. Conclusiones. *Gac Med Mex* 2006;142(2):125-137.
2. Ramiro M. Editorial. *Med Int Mex* 2008;24(2):249-250
3. Kumate J. Investigación Clínica. Cenicenta y ave fénix. México: UNAM, 1987
4. Ramiro M. ¿Por qué los médicos e investigadores mexicanos deberían poder publicar en revistas mexicanas? *Rev Hemat Mex* 2010; 11(1):63-64

Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética

Amin Cervantes-Arriaga,^{*,**} Mayela Rodríguez-Violante,^{*,***} Juan Calleja-Castillo^{*,****} Jesús Ramírez-Bermudez¹

RESUMEN

Antecedentes: el deterioro cognitivo es frecuente en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y su causa aún no se conoce con precisión, porque existen múltiples factores involucrados.

Objetivo: determinar si existe correlación entre la función cognitiva y los principales factores de riesgo conocidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y evaluar si son independientes y suficientes o, por el contrario, es el síndrome metabólico el causante del deterioro a través de los mecanismos tradicionales de la enfermedad macrovascular.

Pacientes y método: estudio transversal, analítico, realizado en sujetos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 y con un mínimo de un año de evolución, que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna. Se realizó una evaluación neuropsicológica, metabólica y un estudio de resonancia magnética de encéfalo.

Resultados: se analizaron 51 pacientes con diabetes mellitus. No se encontró correlación significativa entre los factores metabólicos y la función cognoscitiva de los sujetos estudiados. Se encontró una diferencia en la puntuación de los instrumentos neuropsicológicos en relación con la presencia o ausencia de enfermedad de pequeño vaso en el estudio de resonancia magnética ($p=0.01$). También existió correlación entre dislipidemia y enfermedad de pequeño vaso en pacientes con deterioro cognitivo ($p=0.02$).

Conclusiones: no se demostró correlación entre los factores metabólicos y la función cognitiva en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, aunque sí se encuentra una asociación entre la dislipidemia y la enfermedad de pequeño vaso en pacientes diabéticos con deterioro cognitivo, lo que sugiere un mecanismo macrovascular.

Palabras claves: diabetes mellitus, deterioro cognitivo, enfermedad de pequeño vaso.

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment is common in patients with type 2 diabetes mellitus and its etiology is still not precisely known since there are multiple factors involved.

Material and Methods: We conducted a cross sectional study including subjects over 40 years old with established diagnosis of type 2 diabetes mellitus and with at least one year of duration, who attended the outpatient internal medicine clinic. A neuropsychological evaluation, metabolic study and an MRI brain scan was performed.

Results: We analyzed 51 patients with diabetes mellitus. No significant correlation was found between metabolic factors and the cognitive function in subjects with type 2 diabetes mellitus. However, differences were found in the score of neuropsychological instruments in relation to the presence or absence of small vessel disease on the magnetic resonance imaging scan ($p = 0.01$). An association was found between the presence of dyslipidemia and small vessel disease in patients with diabetes mellitus ($p=0.02$).

Conclusions: No correlation between metabolic factors and cognitive function in subjects with type 2 diabetes mellitus was found. On the other hand, an association between the presence of dyslipidemia and small vessel disease was found in diabetic patients with cognitive impairment which suggests a macrovascular mechanism.

Key words: Diabetes mellitus; cognitive decline; small subcortical strokes

* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

** Medicina Interna.

*** Departamento de Neurología.

**** Neurología vascular.

¹ Departamento de Neuropsiquiatría.
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.

Correo electrónico: acervantes@innn.edu.mx

Recibido: 29 de octubre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Calleja-Castillo J, Ramírez-Bermudez J. Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética. Med Int Mex 2011;27(3):217-223.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Amin Cervantes Arriaga. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, colonia La Fama, Tlalpan, México 14269 DF.

El deterioro cognitivo es una complicación crónica de la diabetes mellitus tipo 2.¹ Se han reconocido muchos factores de riesgo para deterioro cognitivo: hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral y depresión.² La mayor parte de estos factores de riesgo suelen presentarse como comorbilidades en los diabéticos tipo 2 y se deben a la concomitancia de más de un factor de riesgo independiente que dificulta su interpretación.

Se ha demostrado un efecto directo de la regulación de la glucosa (-2.58, [95% IC -5.0 a -0.1]) en el desempeño cognitivo de pacientes con diabetes mellitus distinto a un efecto secundario de la enfermedad macrovascular.³ El patrón de deterioro cognitivo en los diabéticos es sugerente de disfunción frontal subcortical, similar a lo que se observa en la enfermedad de pequeño vaso cerebral.⁴ En lo referente al efecto del tratamiento, los resultados han sido controvertidos, existen reportes divergentes en cuanto a la mejoría de la función cognitiva con el control adecuado de la glucemia.^{5,6}

Este estudio busca determinar si existe correlación entre la función cognitiva y los principales factores de riesgo conocidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que permita evaluar si son independientes y suficientes o por el contrario es el síndrome metabólico el causante del deterioro a través de los mecanismos tradicionales de la enfermedad macrovascular. Se complementa el estudio mediante la realización de estudios de imagen por resonancia magnética con el fin de descartar enfermedad de pequeño vaso.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, efectuado en individuos mayores de 40 años de edad, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 mediante los criterios de la American Diabetes Association⁷ y la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸ y con un mínimo de un año de evolución de la misma, que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía entre marzo y diciembre del 2009. Se excluyeron quienes recibían atención por alguna enfermedad neurológica asociada con deterioro cognitivo: epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral, enfermedad carotídea, tumores intracraneales, antecedentes de infección del sistema nervioso central, síndromes demenciales y otras enfermedades neurodegenerativas.

También se excluyeron quienes tenían diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica y antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Bioética del Instituto. Todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito.

Se registraron los factores demográficos habituales. La hipertensión arterial se clasificó con base en los criterios establecidos por el Séptimo Informe del Joint National Committee (JNC) sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.⁹ Durante la evaluación inicial se registraron los signos vitales, el peso, la estatura y el tratamiento farmacológico. Se registró el tipo y dosis de los tratamientos farmacológicos.

Se midieron los siguientes parámetros séricos: glucosa en ayuno, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glucosilada (HBA1c), insulina en ayuno. Se calculó la resistencia a la insulina mediante los métodos de HOMA (Homeostatis Model Assessments)¹⁰ y QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).¹¹ Se solicitó un estudio de resonancia magnética del encéfalo, que interpretó un neurorradiólogo ciego al estudio. El protocolo de estudio incluyó imágenes en T1 y T2 y FLAIR (Fluid Attenuated).

La valoración neuropsicológica para determinar el estado cognitivo y la depresión incluyó las versiones en español del examen breve del estado mental (MMSE, Mini Mental State Examination),¹² inventario de depresión de Beck,¹³ examen del estado neuroconductual-cognitivo o COGNISTAT¹⁴ y en sujetos mayores de 60 años, el cuestionario del informante acerca de decremento cognitivo (IQCODE, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly);¹⁵ previo a la evaluación se realizó una medición de la glucemia capilar.

Análisis estadístico

Para evaluar la calidad de los datos recolectados y la estadística descriptiva se realizó un análisis univariado. El análisis bivariado comparativo se efectuó mediante pruebas de *t* o Wilcoxon/Mann-Whitney y *ji* al cuadrado según correspondiera. La correlación se evaluó mediante coeficientes de Pearson o Spearman, según correspondiera. La comparación entre grupos se realizó mediante análisis de varianza. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v11 (Statistics Package for Social Sciences). Se consideró como significación estadística una $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el periodo de reclutamiento se evaluaron 123 pacientes; de estos, 51 cumplieron los criterios de inclusión al estudio. Se eliminó a un paciente debido a la imposibilidad de realizarle la resonancia magnética (claustrofobia y negación a sedación para el procedimiento).

Los diagnósticos de ingreso al Instituto fueron: parálisis facial periférica (n=10), neuralgia del trigémino (n=7), cefalea (n=9), otitis-vértigo (n=5), polineuropatía periférica (n=3), radiculopatía (n=6), otros (n=10). En este último grupo se incluyeron los tumores extraxiales, temblor esencial y distonías.

Características clínicas de la muestra. La edad media de la población de estudio fue de 56.3 ± 11.6 años; 54% (n=27) de género femenino. La frecuencia de diagnóstico previo de hipertensión arterial fue de 52% (n=26) y de diagnóstico previo de dislipidemia de 34% (n=17).

El tiempo medio de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 7 ± 6 años (mediana de 5). La media de tiempo de evolución de la hipertensión arterial para el subgrupo de hipertensos fue de 8 ± 1.2 años y el tiempo de diagnóstico de la dislipidemia para los sujetos conocidos con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia fue de 2.1 ± 0.3 años. Ninguno de los sujetos se conocía con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica.

Uso de medicamentos. El 86% de los pacientes recibía un tratamiento hipoglucemiante regular; el 48% (n=24) recibía una combinación con sulfonilurea de segunda generación y biguanida, 18% sólo una sulfonilurea y 16% una biguanida. Sólo un paciente recibía insulina glargina en combinación con hipoglucemiantes orales. El 18% de los sujetos recibía tratamiento con estatina y otro 18% tratamiento con fibrato. En cuanto a los antihipertensivos en el subgrupo de hipertensos conocidos 54% recibía inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. El 86% de los pacientes no recibía antiagregante plaquetario, 12% recibía aspirina y 2% clopidogrel.

Control de glucemia. El 34% (n=17) tuvo glucosa en ayuno menor de 120 mg/dL, el resto se encontraba con un control inadecuado. El 32% (n=16) obtuvo una HbA1c menor a 7%. El 24% cursaba con hiperinsulinemia (≥ 12 ng/dL) pero sólo 4% cumplió criterios para resistencia a la insulina mediante HOMA-IR; cuando se utilizó como criterio el valor del QUICKI la cifra aumentó a 26% (n=13).

Frecuencias de otros factores de riesgo. La estadística descriptiva de las variables clínicas y metabólicas se muestra en el Cuadro 1. Mediante los criterios del NCEP (ATP) III¹⁶ ningún paciente pudo clasificarse como síndrome metabólico; la media de criterios cumplidos fue de 3 ± 0.8 . De acuerdo con la definición de la OMS la media de criterios cumplidos fue de 3.2 ± 0.8 .

Cuadro 1. Valores de tendencia central y dispersión de variables metabólicas

Variable	Media \pm DE	Mediana (Rango)
Índice de Masa Corporal (%)	27.9 \pm 4.5	27.5 (18-40)
Presión sistólica (mmHg)	126.1 \pm 14.3	127.5 (100-160)
Presión diastólica (mmHg)	77.9 \pm 8.5	80 (65-100)
Glucosa sérica (mg/dL)	159.4 \pm 70	134 (71-401)
Insulina sérica (ng/dL)	8.2 \pm 5.8	7.5 (1.7-39.7)
HOMA-IR	1.2 \pm 0.8	1.1 (0.4-4.9)
QUICKI	0.34 \pm 0.04	0.33 (0.28-0.44)
HbA1c (%)	8.7 \pm 2.4	8 (5.8-15.2)
Colesterol (mg/dL)	200 \pm 41.7	198.5 (124-321)
Triglicéridos (mg/dL)	225.4 \pm 146.3	160.5 (77-902)

DE: Desviación estándar.

El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 27.9 lo que corresponde a sobrepeso. El 26% de la muestra se encontraba en rango normal; 48% en sobrepeso y 26% en obesidad.

De acuerdo con la clasificación del JNC7, 46% se consideró pre-hipertenso, 26% en estadio I y sólo tres sujetos se clasificaron en estadio II. Se diagnosticaron cinco nuevos casos de hipertensión arterial en la muestra. Al analizar por subgrupo se encontró una diferencia significativa de las medias de presión sistólica (-8.1, IC 95% [-16 a -0.3], $p=0.04$) y diastólica -6.0 (IC 95% [-10.6 a -1.4], $p=0.01$) entre los grupos con y sin antecedente de hipertensión arterial; fue menor en el grupo sin antecedente de hipertensión. El 58% de los pacientes con hipertensión arterial conocida se encontraba con cifras de presión arterial menores de 140/90 mmHg.

En lo referente al perfil de lípidos, 52% (n=26) se encontraba dentro de límites deseables de colesterol, aunque sólo 34% tuvo cifras de triglicéridos menores de 150 mg/dL. El 14% de la muestra se clasificó como hipercolesterolemia y 36% con hipertrigliceridemia. Se encontró una diferencia para el grupo sin antecedente de -24.9 (IC 95% [-49.1 a -0.7], $p=0.04$), no hubo diferencia en el caso de las concentraciones séricas de triglicéridos ($p=0.54$).

Estudios de imagen por resonancia magnética. Se documentó la existencia de enfermedad de pequeño vaso en 14 de los 50 pacientes estudiados (28%). Al analizar a la población de estudio de acuerdo con esta variable sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el antecedente de diagnóstico previo de dislipidemia y en la cifra de colesterol total sérico; en el primer caso la frecuencia fue mayor en el grupo sin enfermedad de pequeño vaso y en el segundo las concentraciones fueron mayores en el grupo con enfermedad de pequeño vaso. El resto de las variables se señalan en el Cuadro 2.

Evaluación neuropsicológica de la muestra. La escolaridad media fue de 7.4 ± 3.2 años y el análisis de la función cognitiva se ajustó de acuerdo con los años de escolaridad. La puntuación media del MMSE fue de 27.8 ± 1.8 con una mediana de 28 y límites de 9 (mínimo 21, máximo). Al dicotomizar la variable con punto de corte de ≤ 25 para deterioro cognitivo y >25 para función normal, sólo cuatro pacientes tuvieron deterioro cognitivo. En lo referente al COGNISTAT, la puntuación media fue de 66.7 ± 8.6 y la puntuación media por dominio es la que se señala en el Cuadro 3.

La puntuación de IQCODE en los sujetos mayores de 65 años ($n=14$) fue de 2.4 ± 0.8 ; con el punto de corte para demencia en 3.5 se encontró sólo un paciente.

En el inventario de Beck para depresión se obtuvo una puntuación media de 6.6 ± 4.4 . Dos sujetos se clasificaron como depresión leve y tres sujetos con depresión moderada. Ningún sujeto se clasificó con depresión severa.

Cuadro 3. Puntuación media por dominio de COGNISTAT

<i>Dominio</i>	<i>Media \pm DE</i>	<i>Mediana (Rango)</i>
Orientación	10.9 ± 0.8	11 (9-12)
Atención	7 ± 1.2	7 (2-8)
Comprensión	5.5 ± 0.7	6 (4-6)
Repetición	9.9 ± 1.8	10 (1-12)
Nominación	6.9 ± 0.9	7 (5-8)
Construcción	3.9 ± 1.2	4 (0-5)
Memoria	9.7 ± 1.9	10 (4-12)
Cálculo	3.6 ± 1.1	4 (1-5)
Analógico	4.7 ± 1	4.5 (3-6)
Juicio	4.7 ± 0.6	5 (3-5)

DE: Desviación estándar

No se encontró correlación entre los factores de riesgo estudiados y el deterioro cognitivo leve o demencia y tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas al estratificar por edad y escolaridad. Los coeficientes de correlación entre los factores de riesgo de interés y la puntuación del COGNISTAT no fueron significativos, excepto para enfermedad de pequeño vaso ($r=-0.41$, $p=0.004$). Al controlar para edad, género, tiempo de evolución de diabetes mellitus y escolaridad la correlación disminuyó pero siguió siendo estadísticamente significativa ($r=-0.32$, $p=0.02$). La cifra de colesterol total tuvo una correlación discreta con la puntuación total del COGNISTAT ($r=-0.32$, $p=0.03$) controlando para los mismos factores.

Por dominio del COGNISTAT se encontraron correlaciones estadísticamente significativas ($p<0.05$) para la

Cuadro 2. Distribución de variables de acuerdo con la enfermedad de pequeño vaso

	<i>Sin enfermedad de pequeño vaso (n=36)</i>	<i>Con enfermedad de pequeño vaso (n=14)</i>	<i>p*</i>
Edad (años)	54.5 ± 12	61 ± 2.5	
Femenino : Masculino	1:0.9	1:0.8	NS
Diagnóstico previo de hipertensión (%)	52.3	57	NS
Diagnóstico previo de dislipidemia (%)	39.9	21.4	$p=0.02$
DM (años)	6.6 ± 1.2	8.3 ± 1.4	NS
IMC	28.2 ± 0.8	26.9 ± 1.0	NS
PAS (mmHg)	125.7 ± 2.3	128.1 ± 14.2	NS
Glucemia (mg/dL)	155.2 ± 12.7	170.3 ± 13.7	NS
HbA1c (%)	8.7 ± 0.4	8.6 ± 0.5	NS
Insulinemia (ng/mL)	7.8 ± 0.7	9.3 ± 2.5	NS
Colesterol (mg/dL)	192.3 ± 6.2	220 ± 12.7	$p=0.03$
Triglicéridos (mg/dL)	235 ± 26.8	210.4 ± 26.6	NS

DM: Diabetes mellitus. IMC: Índice de masa corporal. PAS: Presión arterial sistólica. HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

orientación con concentraciones de triglicéridos ($r=-0.34$); atención con enfermedad de pequeño vaso ($R=-0.45$); comprensión con enfermedad de pequeño vaso ($r=-0.35$); repetición con concentraciones de colesterol ($r=-0.31$) y con la enfermedad de pequeño vaso alcanzó significación con un tamaño de efecto de -0.29 . La nominación correlacionó con las concentraciones de triglicéridos ($r=-0.31$); la construcción con enfermedad de pequeño vaso ($R=-0.33$); el pensamiento analógico con la enfermedad de pequeño vaso ($R=-0.32$); memoria, cálculo y juicio no correlacionaron de forma estadísticamente significativa con ninguna otra variable clínica.

La puntuación en el MMSE sólo correlacionó con enfermedad de pequeño vaso ($r=-0.38$, $p=0.01$). El IQCODE correlacionó con IMC ($r=-0.31$, $p=0.03$) y con la enfermedad de pequeño vaso (-0.34 , $p=0.02$). Al controlar para edad, tiempo de evolución de diabetes, género y escolaridad la correlación se mantuvo. La puntuación del inventario de Beck no tuvo correlaciones significativas.

Al analizar la puntuación de la función cognoscitiva y los estratos de control de diabetes, hipertensión arterial, grados de sobrepeso-obesidad, clasificación de dislipidemia y estratos de edad a través de la prueba de ANOVA, tampoco se encontró diferencia significativa entre los subgrupos. No hubo correlación significativa entre síndrome metabólico y la función cognoscitiva, como tampoco la hubo entre el número de componentes del síndrome y la puntuación de los instrumentos neuropsicológicos.

Al analizar la enfermedad de pequeño vaso con la puntuación por dominio del COGNISTAT se encontró significación estadística entre enfermedad de pequeño vaso y los dominios de atención ($p=0.002$), comprensión ($p=0.02$), construcción ($p=0.03$) y razonamiento analógico ($p=0.04$) así como en la puntuación total.

DISCUSIÓN

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor tasa de declinación de funciones cognitivas, mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia; el incremento en este riesgo se ha estimado hasta en 15 veces más que en personas no diabéticas.¹⁷⁻²¹ Una revisión sistemática reciente, que incluyó estudios longitudinales y transversales de función cognoscitiva y factores de riesgo cardiometabólicos, demostró que la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial están claramente asociadas con decrementos en la

función cognoscitiva.²² Los mecanismos involucrados incluyen, principalmente, glucemia, perfil de lípidos, presión arterial, insulinemia, medicamentos hipoglucemiantes y complicaciones crónicas micro y macrovasculares.²³

En este estudio no se encontró correlación significativa entre las cifras de glucemia, HbA1c, insulinemia, resistencia a la insulina, perfil de lípidos y presión arterial y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas MMSE, IQCODE y COGNISTAT ajustando para las variables demográficas habituales de edad, género y escolaridad. Sin embargo, sí se encontró diferencia en la puntuación de los instrumentos en relación con la presencia o ausencia de datos de enfermedad de pequeño vaso en el estudio de resonancia magnética de éncéfalo.

En el estudio Honolulu-Asia²⁴ se encontró una relación independiente entre diabetes e infartos lacunares pero también con atrofia hipocámpal. No la hubo entre diabetes con lesiones difusas de sustancia blanca o atrofia cerebral difusa. La frecuencia de deterioro cognitivo fue similar en pacientes diabéticos y no diabéticos, y no se analizó la relación entre enfermedad de pequeño vaso y deterioro cognoscitivo. Otros estudios no han encontrado una asociación importante.²⁵ En cuanto a los patrones histopatológicos de pacientes con síndrome demencial y diabetes puede haber microangiopatía y en los no diabéticos un patrón neurodegenerativo.²⁶

El análisis posterior de los subgrupos con y sin enfermedad de pequeño vaso demostró que la enfermedad de pequeño vaso se asoció positivamente con hipercolesterolemia y, de forma inversa, con el antecedente de conocerse con dislipidemia; este último aspecto puede interpretarse a través de la implicación de que estos sujetos ya recibían tratamiento médico para la dislipidemia. La dislipidemia se asocia claramente con aterosclerosis por lo que la función cognoscitiva en esta muestra parece estar afectada más bien por mecanismos macrovasculares que por aspectos metabólicos. Se requiere una muestra mayor para evaluar si existe un efecto protector con estatinas porque en esta serie la dosis era reducida y no se interrogó acerca del tipo de sustancia activa ni dosis. En este aspecto, Manschot y colaboradores estudiaron a 122 pacientes y 56 controles a quienes realizaron una serie de pruebas neuropsicológicas, pruebas de laboratorio que incluyeron HbA1c, insulina, perfil de lípidos y resonancia magnética con análisis volumétrico; de los resultados de ese estudio destaca la menor severidad de lesiones en la resonancia magnética con el tratamiento con estatinas.²⁷

En esta investigación la población estudiada tuvo un promedio de edad de 56 años, aproximadamente 10 años menos que las muestras de los estudios publicados. Esto permitió analizar una muestra de menor edad en la que la detección más temprana del deterioro cognoscitivo permitiera un tratamiento oportuno y mejor pronóstico, evitar la superposición con demencia senil y enfermedad de Alzheimer. El resto de las características demográficas no difirieron de forma significativa con lo publicado en los estudios internacionales referidos.

Las pruebas neuropsicológicas elegidas fueron de fácil y rápida aplicación con la finalidad de poder utilizarlas en la práctica clínica diaria; en el caso del COGNISTAT los dominios afectados fueron similares a los publicados en otros estudios y coinciden con las áreas afectadas en deterioro cognoscitivo vascular.

Las limitaciones del estudio incluyen: el tamaño de la muestra (para un alfa de 0.05, el poder alcanzado con el tamaño de la muestra actual es de 0.70), inclusión de pacientes diabéticos sin ninguna enfermedad neurológica, neuropsiquiátrica o psiquiátrica asociada con deterioro en la función cognitiva; sin embargo, al tratarse de un hospital de tercer nivel las causas de ingreso difieren de las de centros de primer y segundo nivel. Por esto no es posible asegurar que la población de estudio sea totalmente representativa de la población general.

En lo referente al perfil lipídico no se analizaron las fracciones de colesterol de alta y baja densidad (HDL y LDL respectivamente) debido a que en más de la mitad de los casos no se reportó por falta de reactivo. Una limitación más es que la cantidad de pacientes no fue suficiente para analizar por separado distintos patrones de enfermedad de pequeño vaso (infarto lacunar vs leucoaraiosis) y analizar otros marcadores de daño neuronal difuso (atrofia hipocámpal o difusa). A pesar de esto, la relación encontrada entre enfermedad de pequeño vaso y deterioro cognoscitivo es relevante y debe estudiarse más profundamente.

El hecho de que la función cognoscitiva se correlacione con la enfermedad de pequeño vaso obliga a analizar otros factores asociados con daño vascular; es de particular interés la microalbuminuria. Esta última se considera un buen marcador de disfunción vascular generalizada y se ha asociado con aumento en el riesgo de infartos lacunares (OR, 1.85 por cada incremento logarítmico en la razón albúmina-creatinina urinaria).²⁸

En conclusión, este estudio no demostró correlación entre los factores metabólicos y la función cognitiva en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, aunque sí reproduce la asociación de dislipidemia con enfermedad de pequeño vaso en pacientes diabéticos con deterioro cognitivo.

REFERENCIAS

1. Biessels GJ, Kerssen A, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. *PrimCare Diabetes* 2007;1:187-193.
2. Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Brocker P, Taillia H. The brain on the elderly diabetic patient. *Diabetes Metab* 2005;31:5S92-97.
3. Gallacher JE, Pickering J, Elwood PV, Bayer AJ, et al. Glucose regulation has greater impact on cognitive performance than macrovascular disease in men with type 2 diabetes: data from the Caerphilly study. *Eur J Epidemiol* 2005;20:761-768.
4. Qiao QW, Lyn PL, Hibberd P, Buell J, et al. Executive dysfunction in homebound older people with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:496-501.
5. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:345-351.
6. Mussell M, Hewer W, Kulzer B, Bergis K. Effects of improved glycemic control. *Diabet Med* 2004;21(11):1253-1256.
7. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2004; 27:5-10.
8. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapadaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *World Health Organization. Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:21-26.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
10. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pikiolidou MI, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2007;21:709-716.
11. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes*. 2005;54:1914-25.
12. Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Evaluation of the mini-mental state examination's internal consistency in a community-based sample of Mexican-American and European-American elders: results from the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:822-827.
13. Penley JA, Wiebe JS, Nwosu A. Psychometric properties of the Spanish Beck Depression Inventory-II in a medical sample. *Psychol Assess* 2003;15:569-577.

14. Marcotte TD, van Gorp W, Hinkin CH, Osato S. Concurrent validity of the Neurobehavioral Cognitive Status Exam subtests. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:386-395.
15. Morales González JM, González-Montalvo JI, Del Ser Quijano T, Bermejo Pareja F. Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Arch Neurobiol (Madr)* 1992;55(6):262-266.
16. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin* 2003;21:393-398.
17. Cuckierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469.
18. Arvantiakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;81:661-666.
19. Shcnaider Beerli M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004;63:1902-1907.
20. Hassing LB, Grant MD, Hofer SM, Pedersen NL, et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:599-607.
21. Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26:567-572.
22. Van den Berg E, Kloppenberg RP, Kessels R, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:470-481.
23. Liang XC, Guo SS, Hagino N. Current status of clinical and experimental researches on cognitive impairment in diabetes. *Chin J Integr Med* 2006;12:68-74.
24. Korf, ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* 2006;29:2268-2274.
25. van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, van Loon BJ, et al. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007;36:164-170.
26. Sonnen, JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol* 2009;66:315-322.
27. Manschot SM, Biessel GJ, de Valk H, Algra A, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2388-2397.
28. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, Koyama S, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007; 255:27-34.

Comportamiento clínico de la colitis ulcerosa crónica inespecífica en pacientes del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, y comparación con la bibliografía americana

Alex Arturo de la Cruz-Guillén,^{*} Tomás Cortés-Espinosa,^{**} Xochiquetzal Sánchez-Chávez,^{***} Jesús Gerardo López Gómez,^{***} Guadalupe Quintero Aguilar,^{***} Miriam Gabriela Reyes Zermeño,^{**} Mayra Virginia Ramos Gómez^{****}

RESUMEN

Antecedentes: los estudios previos realizados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sugieren que hay factores genéticos y ambientales que pueden llegar a influir en el comportamiento clínico de este padecimiento.

Objetivos: valorar las características clínicas y comparar el tratamiento en un grupo de pacientes mexicanos con colitis ulcerosa crónica inespecífica con los resultados obtenidos en poblaciones México-americanas, analizadas en otras latitudes, y determinar las diferencias entre los grupos.

Material y método: análisis descriptivo y retrospectivo efectuado en 85 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn. Se analizó el método diagnóstico, la extensión de la enfermedad, el tratamiento médico y quirúrgico y la mortalidad. Se compararon los resultados, se realizó el análisis estadístico y compararon los datos con los de la bibliografía.

Resultados: de 85 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 57.6% eran mujeres y 42.3% hombres. La mayoría de los pacientes mexicanos padecía colitis ulcerosa crónica. Se encontraron antecedentes familiares de colitis ulcerosa crónica inespecífica sólo en dos de estos casos. En extensión de la enfermedad se encontró que la colitis izquierda fue más frecuente en pacientes mexicanos que en México-americanos; sin embargo, la frecuencia de proctitis fue similar en ambos grupos. La mortalidad en pacientes mexicanos fue 7.3% *versus* 2.0% en los anglosajones. La mayoría de los pacientes mexicanos se trató con agentes biológicos no así los anglosajones. En el tratamiento quirúrgico hubo diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: las características de la presentación clínica de la colitis ulcerosa muestran que las poblaciones con factores genéticos similares, en condiciones ambientales diferentes, tienen ligeras diferencias, sobre todo la población mexicana, de colitis izquierda, mayor mortalidad y tratamiento con agentes biológicos. Nuestros resultados fortalecen la noción de factores ambientales que influyen en la presentación clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, población mexicana, población México-americana, ambiente.

ABSTRACT

Background: Previous studies done in patients affected with inflammatory bowel disease (IBD) have suggested the presence of genetic and environmental factors influencing the clinical behavior of this disease.

AIM: This work intended to evaluate, descriptively and retrospectively, the clinical behavior and treatments on a group of Mexican patients affected by IBD and compare our results with results published in similar studies carried out in Mexico-american patients, analyzed in other countries and determine differences between results.

Materials and methods: We did a descriptive and retrospective analysis in 85 patients diagnosed as Nonspecific Ulcerative Colitis and Chron's Disease. We analyzed: Method of diagnosis, extension of disease, medical and/or surgical treatment and mortality. We obtained results from Mexican population and compared them with results obtained from Mexico-american population published elsewhere.

Results: We obtained a population of 85 patients, 57.6% female and 42.3% male. Most of them were affected by ulcerative colitis. We found only familial history of disease in 2 cases. In relationship to extension of disease, we found a higher prevalence of left-sided colitis in Mexican patients than in Mexico-american population; however, the frequency of proctitis in both groups was similar. Related to medical treatment, we found that Mexican population was treated in a higher frequency with biological therapeutic agents than Mexico-american patients. Related to surgical treatment, we did not find statistical differences between groups.

Conclusions: Our study, which describes the principal characteristics and clinical behavior of IBD in Mexican population, shows that similar genetic and cultural population, in different environmental conditions, show slight differences, related principally left-sided colitis, higher mortality, and higher usage of biological agents. Our results support the role of environment on clinical characteristics of IBD.

Key words: Inflammatory bowel disease, Mexican population, Mexico-american population, environmental influence.

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye a la colitis ulcerosa crónica inespecífica y a la enfermedad de Crohn. Ambas involucran la inflamación crónica del tubo gastrointestinal y se asocian con distintos factores ambientales, genéticos e inmunológicos.^{1,2} El diagnóstico de estas enfermedades se basa en aspectos clínicos, radiológicos, histológicos y endoscópicos. Sólo 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal carecen de estas características que permitan clasificarlos como colitis ulcerosa crónica inespecífica o enfermedad de Crohn, por lo que se diagnostican como colitis indeterminadas.

La colitis ulcerosa crónica inespecífica se caracteriza por inflamación de la mucosa, que anatómicamente se extiende desde el recto sigmoides hasta la porción derecha del colon, que abarca la válvula ileocecal. Con frecuencia se clasifica como recto-sigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis, en donde además de la inflamación hay ulceraciones mucosas superficiales. La enfermedad de Crohn puede afectar diferentes sitios del tubo gastrointestinal; sin embargo, el sitio más común es el ileon terminal. A diferencia de la colitis ulcerosa crónica inespecífica, la enfermedad de Crohn puede involucrar varios segmentos del tubo gastrointestinal y la inflamación es, sobre todo, transmural.³

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se basa, principalmente, en la prescripción del ácido 5-aminosalicílico (mesalazina o mesalamina), que ha demostrado eficacia en colitis ulcerosa crónica inespecífica.⁴ Los esteroides son una alternativa cuando la primera línea de tratamiento no es útil. Debido a las implicaciones inmunológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal, los inmunomoduladores, como la 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato han demostrado cierta eficacia. Finalmente, el advenimiento de las terapias blanco ha permitido implantar los compuestos cuya acción biológica es capaz de inhibir la respuesta inflamatoria de forma específica, como la regulación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) mediante el uso de anticuerpos monoclonales, como infliximab.

A pesar de que se conoce el papel de ciertos genes en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal, como NOD2, CARD 15, ATG16L1 y el IRGM en Crohn e IL23, IL12B y STAT3 en colitis ulcerosa crónica inespecífica y en la enfermedad de Crohn,¹ las diferencias que pueden existir entre distintos grupos étnicos en cuanto a variabilidad del fenotipo, dada por estas modificaciones genéticas, no están bien determinadas. En algunos estudios se ha encontrado que la población afroamericana con colitis ulcerosa crónica inespecífica tiene mayor prevalencia de manifestaciones extraintestinales, como colangitis y artritis; sin embargo, otros estudios han fallado en demostrar esa correlación. Se ha demostrado que existen diferencias en la frecuencia de la enfermedad inflamatoria intestinal que corresponden a colitis ulcerosa crónica inespecífica o a enfermedad de Crohn. La población México-americana es la que de manera predominante tiene colitis ulcerosa crónica inespecífica, mientras los grupos afro-americano y anglosajón padecen sobre todo enfermedad de Crohn.⁵ En el caso específico de la población mexicana no existen estudios que comparen las características de la enfermedad inflamatoria intestinal con poblaciones con un contexto genético similar, pero diferente exposición ambiental, como los México-americanos y su contraparte mexicana.

Este trabajo tuvo como objetivo revisar las características clínicas más importantes de la enfermedad inflamatoria intestinal, de forma descriptiva y retrospectiva, en un grupo de pacientes mexicanos y comparar esos resultados con los hallazgos de otros estudios previos que evaluaron población México-americana;⁶ es decir, población con claras raíces mexicanas que vive en Estados Unidos.

* Médico gastroenterólogo, adscrito al Departamento de Gastroenterología. Hospital General Dr. Daniel Gurría Urgell, ISSSTE, Villahermosa, Tab.

** Médico adscrito al servicio del Departamento de Gastroenterología, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

*** Médico residente de Gastroenterología, Departamento de Gastroenterología, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**** Jefa de servicio de Gastroenterología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alex Arturo de la Cruz Guillén. Avenida 27 de febrero 1803, colonia Atasta. Villahermosa, Tabasco. Correo electrónico: delacruzalex77@hotmail.com
Recibido: 29 de octubre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: de la Cruz-Guillén AA, Cortés-Espinosa T, Sánchez-Chávez X, López-Gómez JG, Quintero-Aguilar G, Reyes-Zermeño MG, Ramos-Gómez MV. Comportamiento clínico de la colitis ulcerosa crónica inespecífica en pacientes del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, y comparación con la bibliografía americana. *Med Int Mex* 2011;27(3):224-230.

www.nietoeditores.com.mx

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en 85 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal valorados y tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, en la Ciudad de México, de enero de 1990 a septiembre de 2008. Por ser un estudio retrospectivo (no intervencionista) no fue necesaria la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes.

Para la recolección de los datos se diseñó un instrumento estándar que permitiera la obtención de todos los datos demográficos, características clínicas, evaluación diagnóstica y, a partir de este instrumento, se creó una base de datos que facilitara su análisis. El diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal se basó en los hallazgos clínicos, radiológicos, quirúrgicos, endoscópicos e histológicos convencionales. Los datos demográficos se tomaron del expediente clínico y de su análisis socioeconómico. El curso clínico y las características de la enfermedad, incluidas las manifestaciones extra-intestinales y los hallazgos radiográficos y endoscópicos, se obtuvieron de las valoraciones médicas realizadas por el facultativo tratante.

El estado étnico o racial de los individuos se tomó del expediente clínico, aunque esto no descarta los antecedentes raciales heterogéneos. Los datos obtenidos de la población mexicana se compararon con los de la bibliografía.⁶

Evaluación diagnóstica

La extensión de la enfermedad se definió con base en la afección de la región intestinal que determinó que se trataba de: proctitis, colitis izquierda o pancolitis (clasificación de Montreal).

En el caso del tratamiento médico se definió si los pacientes fueron tratados con ácido 5-aminosalicílico, corticoides, inmunomoduladores (ciclosporina y azatioprina) o agentes biológicos (infiximab). Si el tratamiento incluyó la cirugía, se definió si ésta fue proctocolectomía o colectomía con anastomosis ileorrectal.

Se determinaron las manifestaciones extraintestinales que se clasificaron como: osteomusculares, vasculares, oculares, hepático-biliares y tegumentarias.

Análisis estadístico

Los datos clínicos se obtuvieron de los expedientes clínicos. Los resultados se analizaron a partir de nuestros datos

crudos y de los datos publicados, con ayuda de la prueba de la ji al cuadrado y el programa “MINITAB”, con error tipo I de 5% ($\alpha=0.05$).

RESULTADOS

Se incluyeron al estudio 85 pacientes; su clasificación por género se muestra en la Figura 1. El 57.6% de los pacientes fue de sexo femenino y 42.4% del masculino. La edad de presentación tuvo una media de 40 años (de 14 a 67 años).

Presentación clínica

Los pacientes mexicanos evaluados tuvieron los síntomas habituales de esta enfermedad: rectorragia (100%); diarrea con moco (84%); dolor abdominal (84%); pujo o tenesmo rectal (73.5%); pérdida de peso (56.6%); hiporexia (45%) y fiebre (28.3%). (Figura 1).

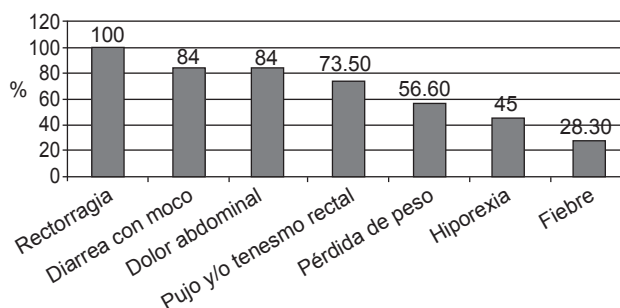


Figura 1. Manifestaciones clínicas en la población mexicana con colitis ulcerosa crónica inespecífica.

El grado de actividad de la enfermedad de los pacientes evaluados fue de moderado a severo, de acuerdo con la clasificación de Troulove y Witts. Desde el punto de vista endoscópico, el grado de severidad se calculó de acuerdo con la clasificación de la Clínica Mayo. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de entre 8 y 12 semanas.

En cuanto a las manifestaciones extraintestinales, se encontró que la población mexicana mostró alteraciones osteomusculares en 10%, vasculares en 5.8%, oculares en 5.8%, hepatobiliares en 4.4%, y alteraciones en la piel y los tejidos blandos en 4.4% (Figura 2). Las valoraciones por colonoscopia mostraron que la población mexicana tuvo 44.1% proctitis, 30.8% colitis izquierda y 22.05% pancolitis (Figura 3).

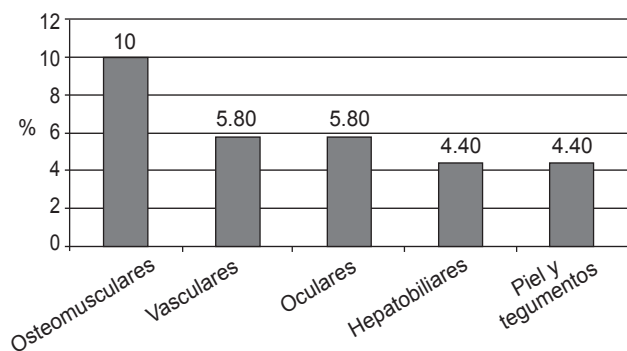


Figura 2. Manifestaciones extra-intestinales en población mexicana con colitis ulcerosa crónica inespecífica.

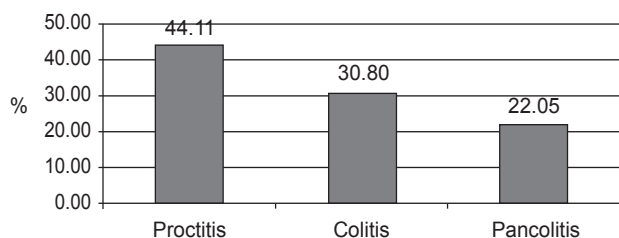


Figura 3. Hallazgos de colonoscopia en la población mexicana estudiada.

El tratamiento de los pacientes mexicanos mostró, globalmente, el siguiente comportamiento: 100% recibió ácido 5-aminosalicílico; 7% corticoides; 7.35% infliximab y 10.3% se trató quirúrgicamente (Figura 4).

Tratamiento médico

El 100% de los pacientes mexicanos inició su tratamiento con mesalazina-5-ASA, al igual que la totalidad de los México-americanos. No hubo diferencias estadísticamente significativas con 5-ASA (Salofalk®) en el estudio estadounidense porque todos, al inicio, recibieron este tratamiento (Figura 5).

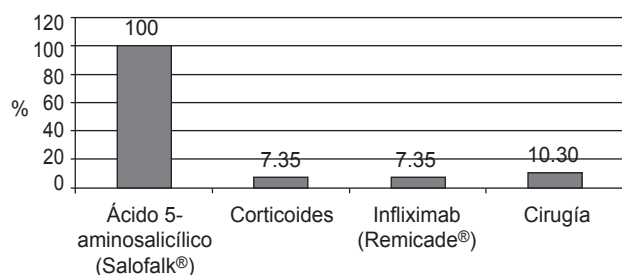


Figura 4. Tratamiento médico de la población mexicana estudiada.

Además, los pacientes que requirieron corticoides tuvieron frecuencias similares en ambos grupos de estudio. En el estudio estadounidense se observa el mismo porcentaje de inicio de esteroide, con una frecuencia de 15% para los mexicanos y de 13% para los México-americanos del estudio estadounidense. Al igual que con los esteroides, el porcentaje de poblaciones que requirió inmunomoduladores como medida terapéutica adicional, ciclosporina y azatioprina fueron 4% para los mexicanos y 8% para los México-americanos, sin diferencias estadísticas entre los grupos.

En cuanto a los biológicos, en el estudio estadounidense, a diferencia del nuestro, no se reportó el uso de agentes biológicos, a pesar de la actividad de la enfermedad, que se encontraba en fase moderada. En nuestro estudio se valoró el tratamiento con infliximab y se encontró que los pacientes mexicanos requirieron con mayor frecuencia biológicos, con 20% para los pacientes mexicanos y 0% para los México-americanos, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Se aclaró que infliximab se asoció con actividad severa de la enfermedad o con falla en los demás medicamentos. En los expedientes revisados no se encontraron reportes de prescripción de infliximab de primera intención.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico fue similar para ambos grupos, como consecuencia de la falta de respuesta terapéutica al infliximab para el grupo mexicano, y al esteroide en el grupo México-americano. Se realizó proctocolecomía en 5.8% de los mexicanos, con un porcentaje similar para los México-americanos. Con respecto a la colectomía con anastomosis ileo-rectal la frecuencia fue 4.4% para los mexicanos y 2% para los México-americanos, sin

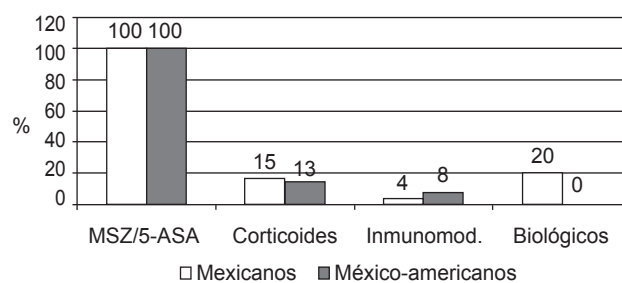


Figura 5. Tratamientos usados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Infiximab fue el agente biológico usado. * $p < 0.05$.

diferencias estadísticas entre los grupos (Figura 6). Las indicaciones para realizar procedimientos quirúrgicos en los pacientes mexicanos evaluados fueron, principalmente, falta de respuesta al tratamiento farmacológico con esteroides e infliximab.

Extensión de la enfermedad

Los pacientes mexicanos tuvieron, en general, mayor frecuencia de afección. El 44.1% de ellos mostró proctitis contra 32% de lo reportado para los México-americanos. Con respecto a la colitis izquierda, se encontró que los pacientes mexicanos mostraron una frecuencia de 30.8% contra 0% reportado en la población México-americana. Este último hallazgo mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Con respecto a la pancolitis, las poblaciones tuvieron un comportamiento similar: 22.5% en mexicanos vs 21% en México-americanos (Figura 7).

Mortalidad

La mortalidad fue de 7.3% en pacientes mexicanos vs 2.0% en México-americanos, según se reporta en la bibliografía estadounidense. En datos crudos, éstos corresponden a siete individuos mexicanos fallecidos. Estos pacientes fa-

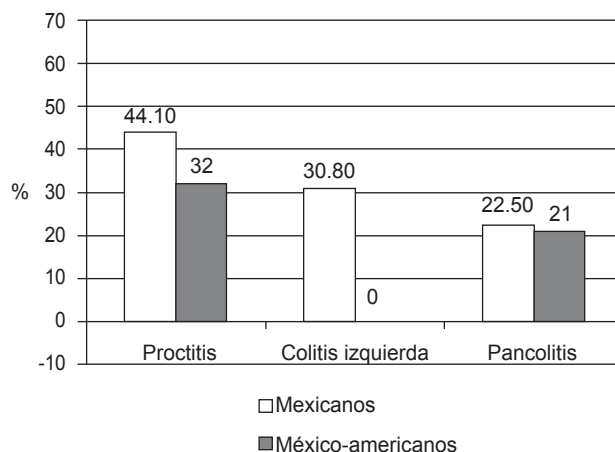


Figura 7. Extensión de la enfermedad. La colitis izquierda es más frecuente en mexicanos. * $p = 0.02$.

llecieron, principalmente, por complicaciones infecciosas y daño multiorgánico (incluidas alteraciones respiratorias y renales), contra dos fallecidos en la población México-americana, que fallecieron por afecciones infecciosas. A pesar de la diferencia numérica tan importante, no existieron diferencias estadísticas ($p > NS$) (Figura 8).

Antecedentes familiares

Sólo en dos casos hubo antecedente familiar de colitis ulcerosa crónica inespecífica. No se encontraron datos de antecedentes familiares en la población México-americana.

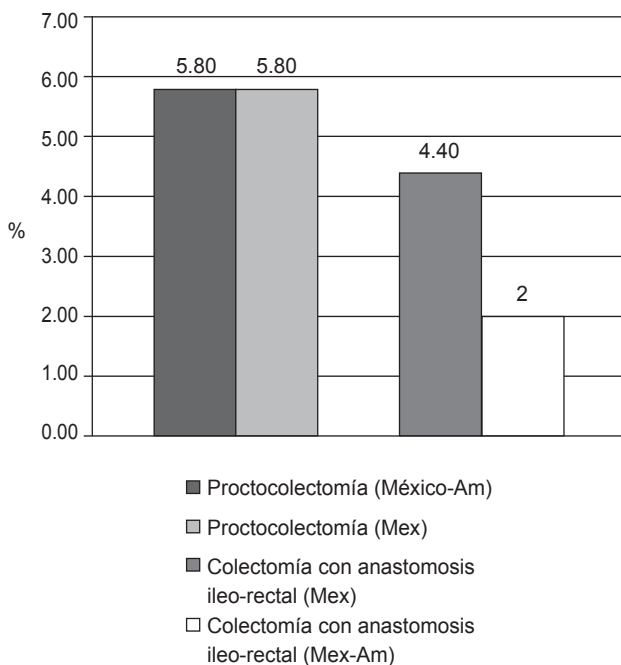


Figura 6. Tratamiento quirúrgico. Mex: Mexicanos; Mex-Am: Mexico-Americanos.

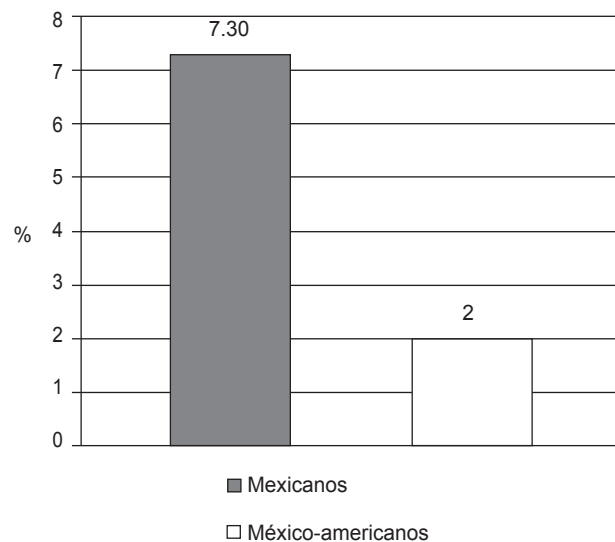


Figura 8. Mortalidad en pacientes mexicanos vs México-americanos. El análisis estadístico no evidenció diferencias entre los grupos.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó el comportamiento clínico, el tratamiento realizado a dos poblaciones genética y culturalmente similares, pero que viven en diferentes latitudes; la intención fue demostrar la importancia del ambiente en el comportamiento clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal. A la fecha, no se habían realizado estudios que compararan tal comportamiento entre estas dos poblaciones y los resultados obtenidos confirman la importancia de las exposiciones ambientales a múltiples factores sobre ciertas características clínicas y, por ende, en la forma de tratamiento.

Estas dos poblaciones muestran cómo el entorno, incluidos los cambios culturales, dietéticos y ambientales, pueden influir en los individuos; sin embargo, su realización de forma prospectiva, es logísticamente difícil, por lo que una comparación de estudios similares puede arrojar resultados interesantes.

Factores como la raza son importantes para la forma clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal; por ejemplo, los pacientes de raza blanca y negra muestran con mayor frecuencia enfermedad de Crohn, mientras que los México-americanos tienen con mayor frecuencia colitis ulcerosa. De la misma manera, se ha reportado que la historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente en blancos que en afro-americanos o en México-americanos.⁶ Sin embargo, los factores genéticos o étnicos asociados con estas diferencias se desconocen.

Aunque nuestro país muestre una raza mestiza típica, cultural y social, puede afirmarse que cuenta con características que la hacen distinta de cualquier otra región del mundo. De hecho, importantes estudios genómicos evidencian nuestra pluralidad y la presencia de subpoblaciones dentro poblaciones mestizas mexicanas, lo que hace aún más difícil el estudio de enfermedades complejas en nuestro país.⁷ Los estudios previos realizados con pacientes México-americanos hacen referencia a individuos nacidos en México y que migraron a Estados Unidos o que son hijos de padres mexicanos. Los pacientes mexicanos hacen referencia a una población diagnosticada con colitis ulcerosa crónica inespecífica que nació y vivió en México y que fue atendida en una institución de tercer nivel en la Ciudad de México. Se considera, entonces, que los pacientes incluidos en este estudio son representativos de la población mexicana. La mayoría de los pacientes fue

referida por médicos de segundo nivel o por gastroenterólogos externos a nuestra institución y seguidos durante mucho tiempo.

En el caso de la distribución de la enfermedad inflamatoria intestinal por género, se ha reportado mayor prevalencia de colitis ulcerosa crónica inespecífica en hombres que en mujeres, mientras que en la enfermedad de Crohn la relación es inversa.² Otros estudios han encontrado una relación más consistente en el caso de la enfermedad de Crohn, pero al parecer depende de la región geográfica estudiada y del grupo de edad.⁸ En este trabajo se encontró un porcentaje mayor de mujeres con colitis ulcerosa crónica inespecífica en comparación con hombres, lo que concuerda con hallazgos de otros grupos.⁶

Los hallazgos de nuestro estudio sugieren, también, que probablemente nuestra población cumple criterios de severidad en forma más frecuente que la población México-americana, dado principalmente por mayor mortalidad, elevada frecuencia de manifestaciones extra-intestinales y de complicaciones detectadas por colonoscopia, como la proctitis y la pancolitis, lo que pudiera sugerir formas clínicas más agresivas, menor acceso a tratamientos tempranos y apropiados. Igualmente, nuestro estudio mostró que la población mexicana tiene mayor extensión de la enfermedad, de tal manera que la colitis izquierda sólo se presentó en la población mexicana.

Otros estudios han mostrado que poblaciones como los afro-americanos tienden a tener menor incidencia de enfermedad de Crohn ileo-cólica y mayor frecuencia de manifestaciones articulares.⁹ Así mismo, en otros estudios se ha encontrado que los pacientes de raza negra tienen mayor enfermedad de Crohn con complicaciones tipo fístula que otras poblaciones.¹⁰

En nuestro medio y en el grupo étnico México-americano existe una baja incidencia de enfermedad de Crohn y cada vez se observa menor número de pacientes que requieren cirugía, tanto en nuestro centro como en pacientes México-americanos y, al igual que en la población México-americana, la mortalidad es baja. Esto probablemente esté asociado con mejor tratamiento médico y mejores esquemas de tratamiento; además de mejor entendimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los resultados acerca del tratamiento médico mostraron que los pacientes mexicanos fueron tratados con agentes biológicos (infliximab) de manera más elevada que la población México-americana, lo que sugiere nue-

vamente una enfermedad más agresiva. Una cuestión importante a plantear es que el estudio comparado se realizó en el año 2005, cuando aún no se había extendido la prescripción de agentes biológicos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que puede estar influyendo en estas diferencias reportadas. Estos nuevos fármacos tratan de bloquear de forma selectiva la respuesta inmune excesiva, que resulta dañina para la mucosa y son un avance muy importante en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica inespecífica, en las formas complicadas de la enfermedad, como la cortico-dependencia y la cortico-resistencia. Este tipo de medicamentos se reserva para los casos complicados y las indicaciones son muy precisas. De ellos destaca el infliximab, que es un anticuerpo quimérico contra el TNF- α que está indicado en pacientes con ambas enfermedades; es decir, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica inespecífica moderadas a graves que no responden al tratamiento convencional, basados en los resultados de los estudios ACT1, ACT2 en colitis ulcerosa crónica inespecífica y CLASSIC I y 2 en la enfermedad de Crohn.^{11,12} En México se han realizado esfuerzos importantes basados en evidencias clínicas, para difundir y aplicar de manera correcta este tipo de tratamientos, lo cual muy probablemente se refleje en mejor tratamiento y menores complicaciones en la población mexicana afectada por la enfermedad inflamatoria intestinal.¹³

La población México-americana tiene mayor seropositividad a p-ANCA; sin embargo, este dato se evalúa poco en nuestro medio y, por supuesto, no fue solicitado en nuestro grupo de estudio. Otros estudios han mostrado resultados variables con respecto a este factor.^{14,15} En conclusión, encontramos que poblaciones étnicamente similares, con tradiciones similares, antecedentes socio-culturales similares y en dos ambientes diferentes, pueden tener un comportamiento clínico distinto y, por lo tanto, requieren otras formas de tratamiento y que las consecuencias clínicas van a diferir de manera significativa. Por lo tanto, nuestros resultados recalcan la importancia de seguir estudiando los factores medioambientales que puedan afectar la presentación clínica de la enfermedad

inflamatoria intestinal, sobre todo en nuestra región y en nuestra población.

Agradecimientos

Este trabajo se desarrolló gracias al apoyo del personal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE (departamento de Gastroenterología).

REFERENCIAS

1. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:458-466.
2. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:1-20.
3. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-434.
4. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:354-377.
5. Nguyen GC, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012-1023.
6. Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2254-2261.
7. Silva-Zolezzi I, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:8611-8616.
8. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2: S2-3.
9. Simsek H, Schuman BM. Inflammatory bowel disease in 64 black patients: analysis of course, complications, and surgery. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:294-298.
10. Tang H, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet* 2005;76:268-275.
11. Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
12. Hanauer SB, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
13. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F. Mexican consensus on the use of agents anti-TNF-alpha in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:263-278.
14. Lawrance IC, Murray K, Hall A, Sung JJ, Leong R. A prospective comparative study of ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2186-2194.

Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual

Elena Casuso, Daniel Nan, José Luis Hernández, Oscar García Regata, Juan Alonso, Jesús González-Macías

RESUMEN

Antecedentes: la disfunción tiroidea se ha asociado con el uso de amiodarona.

Objetivo: analizar las características epidemiológicas y describir el tratamiento clínico de los pacientes con alteraciones tiroideas inducidas por este fármaco, en condiciones de práctica habitual.

Pacientes y método: estudio descriptivo retrospectivo (dos años) de pacientes con alteración de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas tras el inicio del tratamiento con amiodarona.

Resultados: iniciaron el tratamiento con amiodarona 1626 pacientes y en 61% no se realizó ningún control hormonal. De los 627 restantes, 155 tuvieron alguna alteración tiroidea (24.7%), 89 varones y 66 mujeres. La alteración tiroidea más frecuente fue el hipotiroidismo (9.7%), seguido del hipertiroidismo (8.1%) y hubo 31 disfunciones tiroideas subclínicas (4.9%). La arritmia más frecuente que motivó el inicio del antiarrítmico fue la fibrilación auricular (92%) y la enfermedad cardíaca de base más frecuente fue la miocardiopatía hipertensiva (54%). El 35% de los pacientes presentó síntomas característicos de disfunción tiroidea. La determinación de anticuerpos antitiroideos se solicitó a 56 pacientes (36%) y fue positiva en 13 (23%). La alteración tiroidea indujo al clínico a retirar la amiodarona en 81 casos (64%) y recibieron tratamiento 40% de los pacientes. Recuperaron la función tiroidea normal 54 pacientes (35%), mientras que 17% quedaron hipo o hipertiroides. Un paciente falleció por un coma mixedematoso.

Conclusiones: los clínicos no solicitan concentraciones de hormonas tiroideas a una alta proporción de pacientes tratados con amiodarona. Aunque la mortalidad debida a estos trastornos suele ser baja, pueden conllevar una importante morbilidad en pacientes con una cardiopatía previa, por lo que es recomendable la monitorización de la función tiroidea durante el tratamiento con el antiarrítmico.

Palabras clave: amiodarona, hipertiroidismo, hipotiroidismo, fibrilación auricular, morbilidad cardiovascular.

ABSTRACT

Background: Thyroid dysfunction has been associated with the use of amiodarone.

Objective: analyse the epidemiological features and to describe the clinical management of patients with amiodarone-induced thyroid dysfunction in everyday practice.

Material and Methods: Two-year retrospective descriptive study of patients with alterations in thyroid hormone levels after treatment with amiodarone.

Results: A total of 1626 patients started on amiodarone and in 61% of them no hormonal control was requested. Of the remaining 627 patients, any thyroid dysfunction was detected in 155 (24.7%), 89 men and 66 women. The most frequent thyroid alteration was hypothyroidism (9.7%), followed by hyperthyroidism (8.1%). There were 31 subclinical thyroid dysfunctions (4.9%). Atrial fibrillation was the most frequent arrhythmia (92%) that prompted the initiation of the antiarrhythmic agent, and the most frequent underlying cardiac disease was hypertensive cardiomyopathy (54%). Thirty-five percent of patients had typical symptoms of thyroid dysfunction. Anti-thyroid antibodies were requested in 56 patients (36%) and they were positive in 13 (23%). In 81 cases (64%), thyroid dysfunction prompted the clinician to withdraw amiodarone, and 40% of them did receive specific treatment. Fifty-four patients (35%) recovered normal thyroid function, whereas 17% remained hyper or hypothyroid. One patient died from myxedema coma.

Conclusions: Clinicians did not request serum thyroid hormone levels in a high proportion of patients on amiodarone. Although mortality due to these disorders used to be low, they can carry out an important morbidity in patients with a previous cardiomyopathy. Thus, monitoring thyroid function when on amiodarone is strongly recommended.

Key words: Amiodarone, hyperthyroidism, hypothyroidism, atrial fibrillation, cardiovascular morbidity.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander, España.

Correspondencia: Dr. José Luis Hernández Hernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander 39008, España. Correo electrónico: hernandezjluis@gmail.com

Recibido: 1 de noviembre 2010. Aceptado: marzo 2011.

Este artículo debe citarse como: Casuso E, Nan D, Hernández JL, García-Regata O, Alonso J, González-Macías J. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual. Med Int 2011;27(3):231-237.

www.nietoeditores.com.mx

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico de clase III muy utilizado en el tratamiento de las arritmias cardíacas de origen ventricular o supraventricular. Es uno de los agentes antiarrítmicos que ha demostrado su seguridad en pacientes con disfunción ventricular izquierda.¹ Sin embargo, su indicación no está exenta de efectos adversos, algunos de ellos potencialmente graves, como la toxicidad pulmonar, la hepatotoxicidad, la neuropatía periférica y las alteraciones de la función tiroidea.^{2,3}

La molécula de amiodarona tiene una gran semejanza estructural con las hormonas tiroideas. Cerca de 40% de su peso corresponde a yodo y el tratamiento crónico con este fármaco se asocia con aumento, de unas cuarenta veces, de las concentraciones plasmáticas y urinarias de yodo. Esta sobrecarga de yodo, por el efecto de complejos mecanismos de autorregulación, induce una disminución franca de la entrada de yodo en el folículo tiroideo y, por lo tanto, inhibe la producción de hormonas tiroideas. Es lo que se conoce como efecto Wolf-Chaikoff. En pacientes con tiroidopatía autoinmune previa se produce una incapacidad para salir de este bloqueo en la síntesis hormonal, y lo que aparece en consecuencia es un hipotiroidismo. Además de este mecanismo, la amiodarona tiene complejos efectos fisiopatológicos en la función tiroidea: por una parte inhibe las enzimas 5'-desyodinasas I y II, lo que impide la conversión de T4 en T3. También inhibe la entrada de la T4 dentro de las células y, por último, tiene un efecto citotóxico directo sobre los folículos tiroideos.^{2,4}

Aunque la mayor parte de los pacientes en tratamiento con amiodarona permanece eutiroides, sin embargo, como consecuencia de las interacciones descritas con la producción y síntesis de hormonas tiroideas, pueden aparecer alteraciones en la función del tiroides, que pueden mantenerse de forma subclínica o dar lugar a hiper o hipotiroidismo franco, sobre todo en pacientes crónicamente tratados con el antiarrítmico.^{5,6}

Los objetivos de este trabajo fueron: analizar las características epidemiológicas de los pacientes con disfunción tiroidea inducida por amiodarona y describir el tratamiento que los clínicos hacen de dichas alteraciones hormonales, en condiciones de práctica habitual en un hospital universitario de tercer nivel.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo (dos años) de pacientes con alteración de las concentraciones plasmáticas de

hormonas tiroideas tras el inicio del tratamiento con amiodarona. A través del registro informatizado del servicio de Farmacia Hospitalaria de nuestro centro se obtuvo el listado de pacientes que recibieron tratamiento con amiodarona durante su ingreso al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre enero de 2002 y diciembre de 2003. Este centro es un hospital terciario de 1100 camas que ofrece una cobertura sanitaria a un área de unos 350,000 habitantes en la provincia de Cantabria. Se incluyeron los pacientes independientemente de los servicios en los que fueron ingresados, tanto médicos como quirúrgicos.

Para el propósito del estudio se revisaron retrospectivamente los datos de laboratorio de todos los pacientes y se seleccionaron solamente los que tenían alguna determinación de concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas (TSH y T4 libre -T4L-) realizadas una vez iniciado el tratamiento con amiodarona, ya fuera de forma ambulatoria o durante un ingreso posterior y, de ellos, los que tenían tipo de alteración en dichas concentraciones. La determinación de las concentraciones de las hormonas tiroideas se realizó mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada en un Advia Centaur XP (Immunoassay System, SIEMENS), con un coeficiente de variación intraensayo <3% e interensayo <7%.

Se consideraron las siguientes categorías en función de las concentraciones séricas hormonales:

1. Normal. TSH y T4L dentro del intervalo normal. Los valores de referencia empleados fueron 0.35-5.50 mUI/mL para la TSH y 0.89-1.76 ng/dL para la T4L.
2. Hipertiroidismo franco: TSH < 0.35 mUI/mL y T4L > 1.76 ng/mL.
3. Hipertiroidismo subclínico: TSH < 0.35 mUI/mL y T4L normal.
4. Hipotiroidismo franco: TSH > 10 mUI/mL y T4L normal o baja.
5. Hipotiroidismo subclínico: TSH entre 5.50 y 10 mUI/mL y T4L normal.
6. Discordante: T4L aumentada y TSH normal o alta; o T4L baja con TSH normal o baja (no se identificó ningún caso de disfunción tiroidea secundaria a enfermedad hipotálamo-hipofisaria).

Se excluyeron los pacientes con hipo o hipertiroidismo previo al inicio del tratamiento con amiodarona.

En los pacientes con alguna disfunción tiroidea se analizaron: el tipo de cardiopatía de base, la arritmia que motivó

el inicio del fármaco, la indicación concomitante de otros fármacos con potencial acción sobre las hormonas tiroideas y la existencia de una tiroidopatía previa. En los casos de hipo e hipertiroidismo francos se anotaron las manifestaciones clínicas y los resultados de las pruebas complementarias (ecografía, gammagrafía y determinación de anticuerpos antitiroideos –anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina–). Se analizaron también las determinaciones hormonales posteriores a la detección de la disfunción tiroidea y hasta su resolución, los tratamientos recibidos y su duración. Finalmente, se anotaron las variables de la evolución clínica de los pacientes, incluidas la mortalidad y su relación con la disfunción tiroidea inducida por la amiodarona. El análisis descriptivo de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Iniciaron el tratamiento con amiodarona 1626 pacientes a su ingreso hospitalario en el periodo de estudio. De ellos, 1027 eran varones (63.2%) y 599 mujeres. La media de la edad fue de 72 ± 12 años. En 999 pacientes (61%) no se realizó ningún control de hormonas tiroideas después de iniciado el tratamiento.

De los 627 casos que disponían de al menos una determinación hormonal tras el inicio del antiarrítmico, 155 pacientes (24.7%) tuvieron alguna alteración tiroidea. De ellos, 89 eran varones y 66 mujeres con una media de edad de 73 ± 12 años. En cuanto a las alteraciones tiroideas que se objetivaron (Figura 1), la más frecuente fue el hipotiroidismo franco con 61 casos (9.7%), seguido del hipertiroidismo franco con 51 (8.1%). Además, se objetivaron 31 alteraciones hormonales subclínicas, 21 hipotiroidismos (3.3%) y 10 hipertiroidismos (1.6%). En 12 casos los resultados hormonales fueron discordantes (1.9%).

En cuanto a la indicación del tratamiento con amiodarona, en 92% de los casos ($n=143$) la arritmia más frecuente fue la fibrilación auricular seguida de la taquicardia ventricular (9 casos, 6%) y de otras arritmias en 2% de los pacientes (dos aleteos auriculares y una displasia arritmogénica del ventrículo derecho).

La enfermedad cardíaca de base más frecuente de estos pacientes fue la miocardiopatía hipertensiva, que se observó en 68 pacientes (54%), seguida de la cardiopatía isquémica en 35 (28%) y de la valvular en 20 (16%).

En 5% de los casos (ocho pacientes) se objetivó una tiroidopatía previa al inicio del tratamiento, siendo ésta en todos los casos un bocio multinodular. En ocho pacientes se comprobó el consumo de otros fármacos con potencial influencia sobre la función tiroidea (seis casos tratados con corticoides, uno con fenitoína y otro con haloperidol), pero en todos ellos el comienzo del tratamiento con la amiodarona fue posterior al inicio de dichos fármacos.

El 35% de los pacientes tuvo síntomas característicos de disfunción tiroidea (Cuadro 1). Las manifestaciones más frecuentes fueron: astenia (33 casos, 26%) y fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (22 casos, 17%), aunque en ningún caso se objetivó una fibrilación auricular “de novo”.

En cuanto a las pruebas complementarias (Cuadro 2), la ecografía se solicitó a 23 pacientes con disfunción tiroidea inducida por amiodarona, con incremento del tamaño glandular en 13 casos, un nódulo único en cinco y disminución del tamaño tiroideo en un paciente. Se realizó una gammagrafía tiroidea a 17 pacientes que fue patológica en todos ellos: en siete se objetivó una hipocaptación como consecuencia de una destrucción de la glándula, en ocho casos se objetivaron zonas de hipercaptación y, en los dos restantes se encontraron zonas mixtas hipo e hipercaptantes. La determinación de anticuerpos antitiroideos se solicitó a 56 pacientes (36%) y fueron positivos en 13 (23%): siete con hipotiroidismo y seis con hipertiroidismo.

La alteración tiroidea indujo al clínico a retirar la amiodarona en 81 casos (64%). Recibieron tratamiento con L-tiroxina 39 pacientes, metimazol 15, propiltiouracilo (PTU) 3, yodo 3, y se administraron corticoides o la combinación de un betabloqueador con metimazol o PTU, en un caso, respectivamente. Recuperaron la función tiroidea normal 54 pacientes (35%), mientras que 26 quedaron con hipo o hipertiroidismo, respectivamente (17%). Un paciente falleció por un coma mixedematoso y otro paciente requirió ingreso hospitalario por un hipotiroidismo que posteriormente se relacionó con el tratamiento con amiodarona.

DISCUSIÓN

Varios días después del inicio del tratamiento con amiodarona se elevan las concentraciones séricas de TSH que raramente alcanzan las 10 mUI/mL y que retorna a las concentraciones

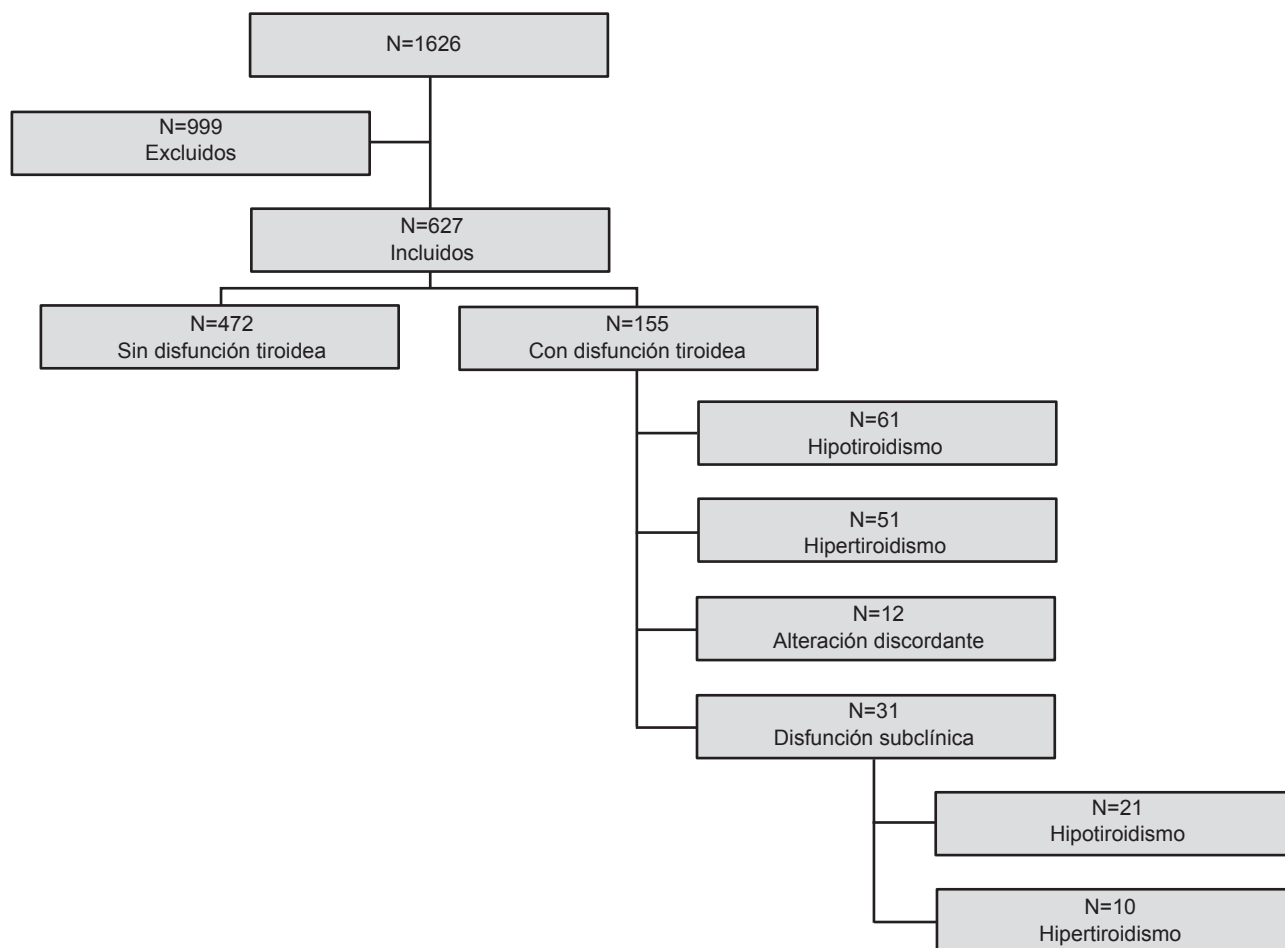


Figura 1. Distribución de los pacientes analizados en el estudio y las alteraciones tiroideas halladas.

basales en 4 a 8 semanas. También pueden producirse aumentos o descensos de las concentraciones de TSH durante cortos periodos en pacientes eutiroideos, que suele ser el reflejo de episodios subclínicos de hiper o hipotiroidismo.^{7,8} Para complicar más este escenario, los individuos con enfermedades no tiroideas pueden también manifestar alteraciones de estas hormonas, incluida la TSH. En este sentido, aunque el ingreso hospitalario no es el mejor momento para evaluar la función tiroidea, dada la influencia que sobre ella pueden tener los procesos agudos, sí puede representar una buena oportunidad para solicitar una primera determinación hormonal, sobre todo para compararla con las concentraciones de hormonas tiroideas durante el tratamiento crónico, que es lo realmente útil para detectar estas alteraciones y tratarlas adecuadamente. Se puede argumentar que en los pacientes

analizados en este trabajo, no se solicitaron las concentraciones hormonales durante el ingreso en el que se inició el tratamiento con amiodarona, debido al conocimiento de que no era el momento más apropiado. Sin embargo, esta hipótesis queda razonablemente descartada, al menos en la mayoría de los casos, por el hecho de que a 61% de los pacientes a los que se les prescribió este fármaco durante su ingreso hospitalario, no se les solicitó ninguna determinación de la función tiroidea, ni basal ni en ningún momento posterior al inicio del tratamiento, ni por los especialistas hospitalarios ni tampoco por sus médicos de atención primaria. Esto va en contra de la mayor parte de las recomendaciones que aconsejan, como mínimo, solicitar una determinación basal de TSH y de anticuerpos antitiroideos en los pacientes que comienzan con el antiaritmico.^{9,10}

Cuadro 1. Características epidemiológicas generales y manifestaciones clínicas de los pacientes con disfunción tiroidea inducida por amiodarona.

Características y manifestaciones	n
Varones	89
Edad (m±DS)	73 ± 12
Cardiopatía previa	
• Hipertensiva	68
• Isquémica	35
• Valvular	20
Indicación de la amiodarona	
• Fibrilación auricular	143
• Taquicardia ventricular	9
• Otras	3
Síntomas	
• Hipotiroidismo	
• Fatiga	34
• Aumento peso	8
• Somnolencia	7
• Bradipsiquia	7
• Estreñimiento	6
• Piel seca	3
• Sensibilidad al frío	3
• Mixedema	2
• Coma	1
• Hipertiroidismo	
• Arritmia	24
• Adelgazamiento	11
• Temblor	9
• Nerviosismo	9
• Debilidad muscular	8
• Intolerancia al calor	5
• Diarrea	4

La prevalencia de alteraciones en la función tiroidea en los pacientes a quienes se solicitaron hormonas es de cerca de 25%, similar a la descrita por otros autores.^{2,5,6} Si comparamos esta prevalencia con la de disfunción tiroidea en zonas geográficas con baja ingestión de yodo, como en la que está situada nuestra población, encontramos que las alteraciones tiroideas son más prevalentes entre los pacientes que siguen un tratamiento con amiodarona.^{11,12} En cuanto a la prevalencia de alteraciones tiroideas clínicas, ésta es ligeramente superior a la descrita en otras series en el caso del hipotiroidismo y ligeramente inferior en el caso del hipertiroidismo franco,^{2,5,6} si tenemos en cuenta que nos encontramos en una zona geográfica que clásicamente se caracterizaba por una ingestión deficitaria

Cuadro 2. Resultados de las pruebas complementarias solicitadas.

Prueba y resultado	n
Ecografía tiroidea	
• No se solicitó	132
• Normal	4
• Bocio multinodular	9
• Nódulo único	5
• Disminución del tamaño	4
• Aumento del tamaño	1
Gammagrafía tiroidea	
• No se solicitó	114
• Hipercaptación	8
• Hipocaptación	7
• Otros	2
Anticuerpos antitiroideos	
• No se solicitaron	99
• Negativos	43
• Ac antiperoxidasa (+)	8
• Ac antitiroglobulina (+)	2
• Ambos (+)	3

Cuadro 3. Tratamiento y evolución clínica de los pacientes con disfunción tiroidea por amiodarona.

Tratamiento y evolución	n
Tratamiento	
• Retiro de la amiodarona	81
• L-tiroxina	39
• Metimazol	15
• Propiltiouracilo (PTU)	3
• Yodo	3
• Corticoides	1
• β-Bloqueador + metimazol	1
• β-Bloqueador + PTU	1
Evolución clínica	
• Eutiroidismo	54
• Hipotiroidismo	26
• Hipertiroidismo	26
• Exitus relacionado	1

de yodo. Podríamos explicar estas diferencias con base en que quizá esa ingestión deficitaria de yodo ya no es tan importante en nuestra región, por lo que la prevalencia de estas alteraciones se acerca más a la de zonas con ingestión normal de yodo.

Los síntomas que originan estas alteraciones no son despreciables; los más comunes de la disfunción tiroidea. En el hipertiroidismo la manifestación más frecuente fue

la arritmia; muchos de los síntomas asociados pueden estar enmascarados por el bloqueo adrenérgico que induce el fármaco. En los casos de hipotiroidismo, lo más frecuentemente referido por los pacientes fue la astenia o la fatiga. Sin embargo, no debe olvidarse que todos estos pacientes tenían una cardiopatía de base que pudo contribuir a la aparición de ese síntoma.^{2,8,13} En una cuarta parte de los pacientes a los que se solicitó la determinación de anticuerpos antitiroideos, éstos fueron positivos, lo que presumiblemente implica mayor predisposición a las alteraciones tiroideas, sobre todo hipotiroidismo, como se ha descrito en series previas.^{10,14}

La amiodarona se retiró en 64% de los pacientes, a quienes se recomendó este tratamiento para tratamiento de la disfunción tiroidea, sobre todo en los casos de hipertiroidismo, que puede mantenerse junto con tratamiento con L-tiroxina en los casos de hipotiroidismo, siempre y cuando no sea posible sustituirlo por otro antiarrítmico.^{9,13,16-18} Además, hay que tener en cuenta que la vida media de eliminación de la amiodarona es de aproximadamente 100 días, por lo que los efectos del fármaco van a estar presentes hasta pasado un tiempo desde su retiro. En estos pacientes se requiere tratamiento farmacológico para restaurar la función tiroidea, además de retirar la amiodarona si es posible.^{4,19} En nuestra serie fue necesario administrar tratamiento hormonal sustitutivo a 39 pacientes con hipotiroidismo y 23 con hipertiroidismo requirieron tratamiento con distintas pautas terapéuticas. A pesar de estas intervenciones, sólo 35% recuperaron la función tiroidea. En ningún caso fue necesaria la cirugía para el control de los síntomas, de acuerdo con la mayor parte de los trabajos previos.²⁰

La mortalidad asociada con estas alteraciones fue baja. Sin embargo, conviene recordar que los pacientes que reciben amiodarona suelen tener una cardiopatía de base y, en ellos, una situación de hiper o hipofunción tiroidea puede descompensar su enfermedad cardíaca, empeorando considerablemente su pronóstico. Se han planteado varias formas de intentar disminuir los efectos adversos relacionados con la amiodarona. Hace poco se conocieron los datos del estudio CONVERT que pretendía averiguar si la administración de este fármaco durante periodos cortos reducía los efectos adversos sin disminuir su eficacia terapéutica. Contrariamente a lo esperado por los autores, la administración episódica de amiodarona en pacientes con fibrilación auricular persistente recurrente, com-

parado con la administración continua, aumentó el número de recidivas de la arritmia sin disminuir la morbilidad asociada con el fármaco.²¹ La introducción al mercado de la dronedarona, un nuevo derivado de la amiodarona libre de yodo y con un perfil farmacológico similar, puede resolver el problema de la disfunción tiroidea, como se desprende de los datos del estudio ATHENA publicados recientemente.²²

Nuestro estudio tiene como limitaciones su carácter descriptivo, la ausencia de un grupo control que no recibiera tratamiento con amiodarona y, sobre todo, el elevado número de pacientes a los que no se les solicitaron concentraciones séricas de hormonas tiroideas tras iniciar el fármaco y que no han sido analizados. Esto hace imposible conocer la prevalencia real de esta disfunción tiroidea en nuestro medio. Sin embargo, pensamos que su fortaleza radica en el hecho de que ofrece una perspectiva clara de la práctica clínica habitual en el tratamiento de estos pacientes, lo que puede servir para mejorar el cuidado de los mismos.

En resumen, la amiodarona es un fármaco muy prescrito en la práctica clínica diaria, aunque no está exento de efectos adversos, como la disfunción tiroidea, cuya prevalencia no es desdeñable. Aunque la mortalidad debida a estos trastornos suele ser baja, pueden conllevar una morbilidad importante en pacientes con una cardiopatía previa, por lo que es recomendable la monitorización de la función tiroidea antes del inicio y durante el tratamiento crónico con el antiarrítmico.

REFERENCIAS

1. Green HL, Graham EL, Werner JA, Sears GK, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1114-1128.
2. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarona on Thyroid function. *Annals of Internal Medicine* 1997;126-1:63-73.
3. Vasallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298:1312-1322.
4. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001;22:240-254.
5. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000;76:133-140.
6. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706-714.
7. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:269-278.

8. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormones and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-509.
9. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998;79:121-127.
10. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic Amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34.
11. Galofré JC, García-Mayor RV, Fluiters E, Fernández-Calvet L, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994;6:49-54.
12. Diez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:480-485.
13. Alyan O, Arda K, Ozdemir O, Acu B, et al. Differential diagnosis and clinical course of amiodarone induced thyroid dysfunction. *Med Sci Monit* 2003;9:117-122.
14. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM; SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:880-885.
15. Younis N, el-Houni A, Soran H, Jones IR. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Hosp Med* 2002;63:546-548.
16. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice guidelines subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med* 2000;160:1741-1748.
17. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002;105:1275-1277.
18. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: Results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2930-2933.
19. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:812-818.
20. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, Joris J, Hennen G. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: is there is a place for surgery? *World J Surg* 1993;17:622-626.
21. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, et al. CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. *JAMA* 2008;300:1784-1792.
22. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.

Detección temprana de infección por VHC en sujetos donadores de sangre rechazados por algún factor de riesgo que acuden al banco de sangre del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

Alex Arturo de la Cruz Guillén,* Miriam Gabriela Reyes Zermeño,** Mayra Virginia Ramos Gómez,** Sergio García Méndez,*** Guadalupe Quintero Aguilar,** Paulo Roberto Rojas Macuil,** Margarita Yvón Valdez Morales****

RESUMEN

Antecedentes: alrededor de 180 millones de personas en el mundo padecen infección crónica por virus de la hepatitis C. Este padecimiento es la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular y de indicación de trasplante hepático en Estados Unidos.

Objetivo: determinar la prevalencia de infección por virus de hepatitis C en donadores de sangre rechazados por algún factor de riesgo que acuden al banco de sangre del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, y comparar los resultados con la media nacional.

Material y métodos: estudio transversal realizado con 500 donadores de uno y otro sexo rechazados por algún factor de riesgo de infección por virus de hepatitis C registrados entre abril de 2008 y abril de 2009. A todos los sujetos de estudio se les aplicó un cuestionario. Previo consentimiento informado, a los sujetos rechazados con algún factor de riesgo se les realizó una prueba rápida de inmunoensayo para detección de virus de hepatitis C. Se aplicaron 500 cuestionarios a sujetos rechazados del banco de sangre entre quienes se identificaron 100 sujetos con factores de riesgo de infección por virus de hepatitis C a quienes se hizo una prueba rápida para detección del virus; con los resultados se realizó el análisis estadístico.

Resultados: la prevalencia de portadores del virus de hepatitis C fue de 1.0% (cinco pacientes), valor de $P = (0.4, IC95\% 0.902, 1.098)$, que representó 0.6% en hombres (tres pacientes) y 0.4% en mujeres (dos pacientes), con límites de edad de 25 y 64 años. El factor de riesgo predominante de virus de hepatitis C fueron las transfusiones efectuadas antes de 1992 (tres pacientes = 60%), cirugía y transfusión antes de 1992 (un paciente = 20%) y riesgo de trabajo (punción por aguja contaminada) un paciente = 20%.

Palabras clave: hepatitis C, donadores de sangre rechazados, factores de riesgo.

ABSTRACT

Background: about 180 million people worldwide are chronically infected by hepatitis C. This condition is the leading cause of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma and the main indications for liver transplantation in the United States.

Objective: To determine the prevalence of infection with hepatitis "C" in blood donors rejected by some risk factors that come to the blood bank's medical center of the November 20 federal ISSSTE and compare the results with the national average.

Material and Methods: We performed a cross-sectional study which included a total of 500 donors of both sexes declined by some risk factors for HCV occurred between April 2008 and April 2009 were applied a questionnaire and informed consent rejected those subjects with a factor risk is performed by a rapid immunoassay test for detection of HCV. Were a total of 500 questionnaires in subjects refused blood bank in which they detected a total of 100 subjects with risk factors for HCV with which they perform a rapid test for detection of viruses, the results have been obtained and perform statistical analysis.

Results: The prevalence of hepatitis virus carriers "C" was 1.0% (5 patients) value of $P (0.4, 95\% CI 0.902, 1.098)$, representing a 0.6% in men with a total of 3 patients and a 0.4% in women with a total of 2 patients, with ages ranging from 25 to 64 years. The predominant risk factor for HCV were transfusions before 1992 with a total of 3 patients (60%), surgery and transfusion before 1992, 1 patient (20%), risk of work (by contaminated needle puncture) 1 patient (20%).

Key words: hepatitis C, rejected donors of blood, factors of risk.

Se estima que en el mundo existen, aproximadamente, 180 millones de personas con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC). Es tal la trascendencia como problema de salud pública de esta infección, que en la actualidad en Estados Unidos es la principal causa de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y de indicación de trasplante hepático.¹

La hepatitis C es una infección por virus ARN de cadena sencilla; la infección por virus de hepatitis C es mucho más prevalente que la infección por VIH. El virus de hepatitis C se distribuye, predominantemente, a través de contacto con sangre infectada o productos sanguíneos. Antes de 1992 las transfusiones sanguíneas eran una de las principales causas de hepatitis C. A partir de esa fecha, los donadores de sangre comenzaron a ser tamizados para detectar anticuerpos anti-VHC. En la actualidad, las principales causas incluyen: compartir agujas o jeringas no esterilizadas de pacientes con hepatitis C, personas que se inyectan drogas, exposición ocupacional y transmisión materno-fetal y sexual.²

Datos recientes del CDC (Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, EUA) indican que 3.9 millones de personas han sido infectadas por el virus de la hepatitis C y se estima que aproximadamente 2.7 millones de individuos de este grupo padecen infección crónica. También se estima que de 8 mil a 10 mil personas morirán cada año por padecimientos hepáticos crónicos, como la hepatitis

C. Además, se espera que esta cifra se multiplique por cuatro en la próxima década.²

Los estudios clínicos más recientes han demostrado que los dos peginterferones disponibles actualmente, y aprobados por la FDA, son efectivos para el tratamiento de la población coinfectada (peginterferón alfa 2^a, en combinación con ribavirina).¹ La mayoría de los pacientes que buscan atención médica tiene hepatitis C crónica. La hepatitis C aguda raramente se diagnostica y casi siempre es asintomática.

El virus ARN puede ser detectable tan tempranamente como 1 o 2 semanas después de la exposición, pero los anticuerpos pueden tardar meses en aparecer. Los pacientes que depuran la infección rápidamente pueden nunca desarrollar anticuerpos o perder anticuerpos específicos anti VHC años o, incluso, décadas después de la depuración viral. Al parecer, los pacientes más jóvenes depuran más rápidamente el virus que las personas mayores. La mayoría de los pacientes que están actualmente infectados con hepatitis C crónica están en la cuarta, quinta y sexta décadas de la vida, con mayor prevalencia entre los grupos étnicos afroamericanos y México-americanos.²

El virus de la hepatitis C es el único virus del género hepacivirus de la familia flaviviridae. El genoma del virus está contenido en una nucleocápside rodeada por una cubierta que procede de la membrana del huésped y en la que se insertan las glicoproteínas codificadas por el virus; está constituido por una sola cadena de ARN de 9.6 kb con sentido positivo, que incluye una región 5 no codificadora, altamente conservada de 341 bases, un marco de lectura abierta único de 9033 a 9099 bases. El marco de lectura abierta codifica un precursor de poliproteínas de aproximadamente 3000 aminoácidos. Esta poliproteína es fragmentada por proteasas celulares y virales que dan lugar, al menos, a 10 polipéptidos con diversas funciones en la replicación y ensamblaje de los virus.¹⁵

La ruta de transmisión más importante es la transfusión de hemoderivados antes de 1992, y antes de conocerse este virus constituyó la forma más importante de transmisión de infección de virus de hepatitis C. En un trabajo realizado en varios estados del país esta vía se estimó en 62% y muestra cómo desciende al excluirse a la población hemo-transfundida antes de 1995.⁴

En la actualidad, en los países desarrollados el consumo de drogas intravenosas ocupa la prevalencia más alta de virus de hepatitis C, que se calcula entre 31 a 98%.⁵ Otras

* Médico adscrito al servicio de Gastroenterología, Hospital General Dr. Daniel Gurría Urgell, ISSSTE, Villahermosa, Tabasco.

** Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Jefe de servicio, Unidad de Banco de Sangre, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

**** Maestra en docencia, servicio preuniversitario, Universidad Autónoma de Chiapas.

Correspondencia: Dr. Alex Arturo de la Cruz Guillén. Av. 27 de febrero 1803, colonia Atasta, Villahermosa, Tabasco. Correo electrónico: delacruzalex77@hotmail.com

Recibido: 8 de noviembre 2010. Aceptado: marzo 2011.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Guillén AA, Reyes-Zermeño MG, Ramos-Gómez MV, García-Méndez S, y col. Detección temprana de infección por VHC en sujetos donadores de sangre rechazados por algún factor de riesgo que acuden al banco de sangre del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *Med Int Mex* 2011;27(3):238-243.

www.nietoeditores.com.mx

vías potenciales de infección para la adquisición del virus de hepatitis C son: el contacto sexual, los tatuajes, las perforaciones corporales, la transmisión materno-fetal, los trabajadores de la salud y los pacientes postrasplantados.

El Consenso Latinoamericano de Hepatitis C del año 2000 reportó en México la distribución de los factores de riesgo para infección por virus de hepatitis C en el siguiente orden de frecuencia: transfusiones (57%), ocupación de riesgo (7%), hemodiálisis (5%), aplicación de drogas intravenosas (2%), sexo inseguro (2%), tatuajes (1%) y desconocido (26%).³

La prevalencia de virus de hepatitis C crónica va de 87% en hemofílicos que recibieron factores de coagulación antes de 1987 a 0.16% en donadores de sangre voluntarios. Las pruebas comerciales de anticuerpos son extraordinariamente seguras para la vigilancia epidemiológica porque tienen cerca de 99% de sensibilidad y 99% de especificidad en adultos inmunocompetentes.

Las pruebas de tercera generación son más que adecuadas para establecer un diagnóstico de hepatitis C crónica en personas con factores de riesgo conocidos o pruebas de función hepática elevadas. En caso de resultados falsos positivos en un donador de sangre voluntario sin estos factores de riesgo debe realizarse una prueba de PCR confirmatoria y una prueba de inmunoblot recombinante (RIBA). Además, después de una prueba con aguja en un trabajador de la salud pueden transcurrir semanas para que los anticuerpos anti VHC se hagan positivos.

La prueba positiva más temprana debe ser un nivel de ARN VHC cualitativo. La medición por PCR es de fácil disponibilidad y es cuantitativa para medir el ARN VHC; generalmente por debajo de 50 UI/mL. La prueba de ARN VHC cualitativa puede ser útil para detectar a pacientes en diálisis, infectados por VIH y con accidentes recientes con aguja; sin embargo, la decisión de tratar al paciente debe hacerse con base en una prueba de ultrasensibilidad.²

Después que se sabe que un paciente tiene hepatitis C crónica, con un nivel de ARN VHC positivo cuantitativo, el siguiente paso es determinar el genotipo. Hay seis genotipos principales de virus hepatitis C, con al menos 50 subtipos. En el mundo Occidental la mayor parte de las infecciones son causadas por el genotipo 1 (tres cuartos de todos los casos en Estados Unidos), seguido de los genotipos 2 y 3. El genotipo 4^a está en Egipto, el genotipo 5 está en Sudáfrica y el genotipo 6 a 11 en países del Oriente medio.

Hasta ahora, el genotipo es el factor de mayor peso relacionado con el éxito del tratamiento para pacientes infectados por virus de la hepatitis C.²

Los diferentes genotipos pueden aparecer en cualquier parte del mundo. Existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica. Los genotipos 1^a, 1b, 2^a, 2b, 2c y 3^a constituyen 90% de todas las infecciones por el VHC en toda América, Europa, China, Rusia, Japón, Australia y Nueva Zelanda. Los genotipos 1^a y 1b son los causantes del 40% de todas las infecciones por virus hepatitis C en Estados Unidos. El genotipo 1b es especialmente prevalente en el Sur y Este de Europa y también en China y Japón.

El genotipo 3 es altamente prevalente en zonas de Nepal, Bangladesh, India y Pakistán. En Egipto existe una alta prevalencia del genotipo 4^a y tanto éste como otros subtipos del genotipo 4 pueden encontrarse con más frecuencia en África central. En Sudáfrica, el genotipo 5 es el causante de alrededor de 50% de las infecciones por virus hepatitis C y el genotipo 6 se encuentra especialmente en el sudeste asiático. Aunque el genotipo no tiene influencia en la historia natural de la enfermedad, es el factor que más influye en la respuesta al tratamiento antiviral. Así, pues, los genotipos 2 y 3 responden más rápidamente al tratamiento 2 a 3 veces superiores a los genotipos 1.¹²

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, descriptivo y observacional efectuado en 500 donadores de uno y otro sexo rechazados por algún factor de riesgo para virus hepatitis C (VHC) registrados entre abril de 2008 y abril de 2009. Todos respondieron un cuestionario y, previo consentimiento informado, los sujetos rechazados con algún factor de riesgo aceptaron se les realizara una prueba rápida de inmunoensayo para detección de VHC. Se reunieron 500 cuestionarios que respondió igual número de individuos rechazados por el banco de sangre, entre quienes se identificaron 100 sujetos con factores de riesgo para virus hepatitis C a quienes se realizó una prueba rápida para detección del virus. Se obtuvieron los resultados y se realizó el análisis estadístico. Se incluyeron al estudio 500 donadores rechazados del banco de sangre que tenían algún factor de riesgo para virus de hepatitis C, previo consentimiento informado y firmado por cada participante. El cuestionario solicitaba la siguiente información: nombre, sexo, edad, ocupación, lugar de nacimiento,

derechohabiente de alguna institución de salud, fecha y año de donación. Los factores de riesgo a estudiar fueron: transfusiones antes de 1992, cirugías antes de 1992 que requirieron transfusión, drogas, tatuajes, parejas sexuales múltiples, hijo de madre cirrótica, pareja con virus de hepatitis C, y otros a especificar por el propio donador. Se excluyeron del estudio todos los sujetos donadores que no cumplieran con los criterios de inclusión; en este caso, a todos los sujetos que no tuvieran factores de riesgo para infección por VHC. Se tomaron como criterios de eliminación los sujetos que no querían participar en el estudio o los que por motivos de diversa índole tenían que abandonar el estudio de investigación.

Una vez incluidos en el estudio se les realizó una prueba de detección del virus. Esta prueba de inmunoensayo se les aplicó solo a los que realmente tenían factores de riesgo para el virus de hepatitis C, esto con técnica estéril, bajo punción con lanceta y medidor de prueba, cuyos resultados se reportaron aproximadamente al minuto de la toma de la muestra. Los resultados positivos en pacientes de riesgo se trataron de manera confidencial y se les otorgó el resultado con copia del cuestionario y consentimiento informado para que fueran evaluados en la institución de la que eran derechohabientes para un tratamiento y seguimiento oportuno.

RESULTADOS

La prevalencia de portadores de virus de hepatitis C fue de 1.0% (5 pacientes) valor de $P = (0.4, IC95\% 0.902, 1.098)$, que representó 0.6% en hombres (3 pacientes) y 0.4% en mujeres (2 pacientes, Figura 1), con un rango de edad de 25 a 64 años (Figura 3). El factor de riesgo predominante para VHC fueron las trasfusiones antes de 1992 con tres pacientes (60%), cirugía y transfusión antes de 1992 un paciente (20%), riesgo de trabajo (punción por aguja contaminada) un paciente (20%) (Figura 4).

DISCUSION

En este estudio se observa que la prevalencia de infección por VHC en la población estudiada aún sigue siendo baja, en comparación con lo publicado en 2005 en el boletín de la revista *Salud Pública de México* donde la prevalencia era de 1.4% a nivel nacional. En nuestro estudio puede observarse que a pesar de que la hepatitis C es un problema

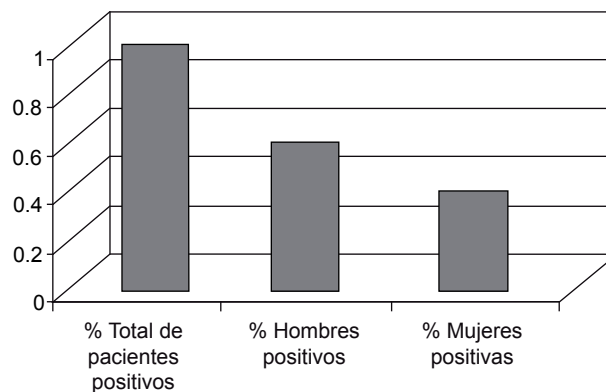


Figura 1. Porcentaje de pacientes positivos por sexo (0.6% H, 0.4% M).

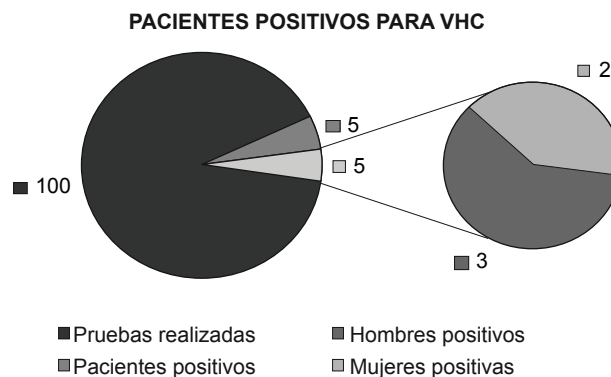


Figura 2. Prevalencia por sexo 1% (0.6% H, 0.4% M)

de salud pública la prevalencia en donadores rechazados en nuestro medio es baja (1%). Sin embargo, es importante recalcar que los cuestionarios aplicados a la población abierta fueron contestados y revisados sin determinar realmente el grado de fidelidad de cada persona; esto nos hace pensar que probablemente la prevalencia de VHC en nuestro medio puede ser mayor. La importancia de este estudio es que se realizó, exclusivamente, en población rechazada con factores de riesgo para VHC. Los factores de riesgo encontrados en este estudio son similares a lo descrito en la bibliografía internacional. En el grupo estudiado las transfusiones sanguíneas fueron la causa de la

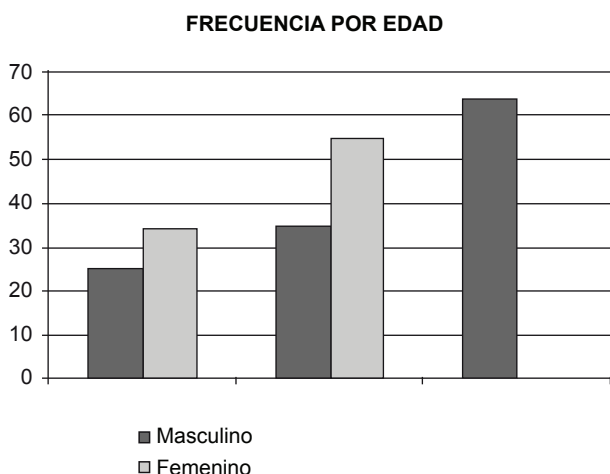


Figura 3. Prevalencia de VHC por edad, rango promedio (25.64 años)

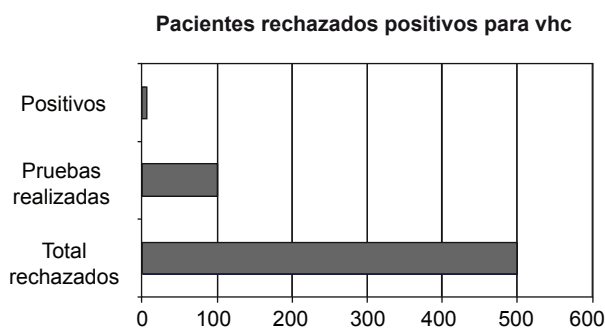


Figura 5. Total de pacientes en quienes se identificaron factores de riesgo.

PACIENTES

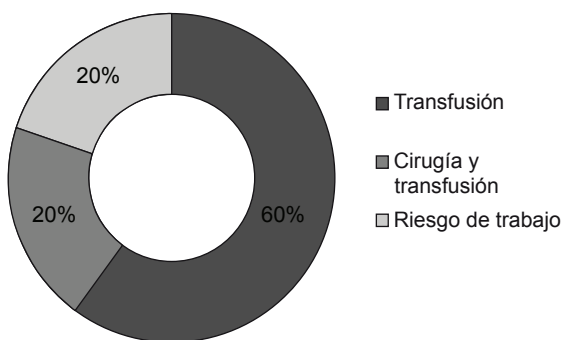


Figura 4. Porcentaje de pacientes por factor de riesgo.

infección en tres pacientes (60%), seguidas de las cirugías y transfusión antes de 1992 (un paciente, 20%). Por último, los riesgos de trabajo en personal de salud fueron nuestra tercera causa, con un paciente (20%). Uno de los éxitos de este estudio es que, afortunadamente, el banco de sangre del Centro Médico Nacional cada día hace valoraciones más exhaustivas a los donadores de sangre. Es necesario hacer más estudios de esta índole en todos los centros hospitalarios nacionales para determinar la prevalencia real en donadores de sangre rechazados con factor de riesgo para VHC ya que la población investigada no es representativa de la población general, por la importancia

Cuadro 1. Estadística final comparativa con la media nacional de prevalencia de infección por VHC

Media nacional de infección por VHC Encuesta Nacional 2005	Media del estudio en el CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, infección por VHC	Valor de P	IC al 95%
1.4 %	1%	0.4 NS	(0.902,1.098)

de la infección y de las complicaciones que ésta implica, principalmente la mortalidad a largo plazo, de no ser detectada a tiempo. Con estos datos podemos establecer una conclusión: los resultados arrojados en esta investigación sugieren una baja prevalencia de infección por VHC en sujetos donadores de sangre rechazados de banco de sangre en este centro médico, por lo que en comparación con la media nacional emitida en el 2005 no alcanza una significación estadística que rechace la hipótesis nula. La prevalencia encontrada en la población estudiada fue de 1%. La principal vía de transmisión fue la transfusión de sangre y sus derivados en tres pacientes (60%). No hubo diferencia significativa entre los otros factores de riesgo encontrados (cirugía y riesgo de trabajo [20% cada uno] referente a dos pacientes). Todos los pacientes fueron informados, con previo consentimiento con autorización del banco de sangre, de este Centro Médico Nacional. Es posible que de los 500 sujetos rechazados a quienes no se hizo la prueba para detección de VHC podrían tener el virus, porque la veracidad del cuestionario es responsabilidad de quien lo contesta.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Hepatitis C. (Accessed April 6, 2009.) http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html.)
2. Dieterich D, Peter K. Guías de manejo de hepatitis C. New York: Thompson PLM, 2006.
3. Hernández-Lugo MI, Contreras AM. Hepatitis C en el contexto de la donación sanguínea. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(2):3-6.
4. Vera de León L, Juárez Navarro JA, Díaz Gómez M, Méndez Navarro J, et al. Epidemiologic and situational panorama of hepatitis C in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70(1):25-32.
5. Alter MJ. Division of Viral and Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. Epidemiology of Hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1995;15:5-14
6. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, et al. PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827-1838.
7. Feldman M, Lawrence S, Friedman R, Lawrence J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 8th ed. New York: Elsevier, 2006.
8. Contreras AM. Anticuerpos a Hepatitis C: ¿verdadero o falso positivo? Nuevas estrategias de diagnóstico. *Rev Inv Clin* 2006;58(2):153-160.
9. Institutos Nacionales de Salud y Asociación Mexicana de Hepatología. National Concensus in hepatitis C. *Ann Hepatol* 2002;3:148-154.
10. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: and overview world. *Gastroenterology* 2007;13:2467-2478.
11. Stribling R, Sussman N, Vierling JM, Treatment of hepatitis C Infection. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35(2):463-486.
12. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003;7(1):127-137.
13. Garcia-Retortillo M, Forns X. Genomic variability and natural history of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(8):514-520.
14. Schiff's ER, Michael F, Willis C, et al. Diseases of the liver. Atlanta: Marban, 2007; 812.

Exactitud de las mediciones de adiposidad para identificar síndrome metabólico y sus componentes

Norma Ramos Ibáñez,* Luis Ortiz Hernández,* Lorena Ferreyra Corona*

RESUMEN

Antecedentes: los indicadores y puntos de corte para evaluar la adiposidad (índice de masa corporal, índice cintura-cadera y circunferencia de cintura) como un componente del síndrome metabólico derivan de estudios realizados en poblaciones europeas.

Objetivo: determinar la exactitud diagnóstica de diferentes indicadores de adiposidad (índice de masa corporal, circunferencia de cintura, índice cintura-cadera, índice de conicidad, índice cintura-estatura y tejido adiposo intra-abdominal) para identificar casos de síndrome metabólico en conjunto y por cada uno de sus componentes.

Material y método: estudio descriptivo y observacional efectuado con base en la evaluación de 100 adultos trabajadores de la Universidad Autónoma Metropolitana (50 hombres y 50 mujeres) de entre 20 y 45 años de edad. Los indicadores de adiposidad evaluados fueron: índice de masa corporal, circunferencia de cintura, índice cintura-cadera, índice de conicidad, índice cintura-estatura y tejido adiposo intra-abdominal. Las concentraciones de glucosa, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos e insulina se determinaron después de un ayuno de 12 horas. El síndrome metabólico se determinó con los criterios de la OMS y NCEP-ATPIII. Se utilizó la metodología de *receiver operating curves* para identificar los mejores indicadores de adiposidad.

Resultados: los mejores indicadores de adiposidad para identificar síndrome metabólico bajo el criterio de NCEP-ATPIII fueron: índice cintura-estatura, circunferencia de cintura, índice de masa corporal e índice cintura-cadera. Mientras que el índice de masa corporal, índice cintura-estatura, circunferencia de cintura y tejido adiposo intraabdominal tuvieron una exactitud moderada para evaluar el síndrome metabólico según criterios de la OMS. La prevalencia de síndrome metabólico fue de alrededor de 27%. La resistencia a la insulina fue el mayor problema metabólico (48%).

Conclusiones: el índice de masa corporal, de cintura cadera e índice cintura-estatura parecen ser indicadores adecuados para evaluar síndrome metabólico en la población adulta de México. El índice cintura-cadera no es recomendable para evaluar estas alteraciones metabólicas.

Palabras clave: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, adiposidad, índice de masa corporal, cintura, índice cintura-estatura.

ABSTRACT

Background: The indicators and cutoff points for assessing adiposity (body mass index, waist-hip ratio, and waist circumference) as a component of metabolic syndrome (MS) have been derived from European population studies. Therefore, it is required to establish what adiposity indicators are associated with MS and its components in Mexican population.

Material and Methods: It was evaluated 50 men and 50 women aged 20 to 45 years. Adiposity indicators assessed were body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-hip ratio (WHR), conicity index (CI), stature-waist index (SWI), intra-abdominal adipose tissue (IAAT). The concentrations of glucose, insulin, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were determined after fasting of 12 hours. The SM was determined by OMS and NCEP-ATPIII criteria. It was used the methodology of *receiver operating curves* to identify the best adiposity indicators.

Results: The prevalence of MS was about of 27%. The insulin resistance was the metabolic problem that was present in higher proportion (48%). The best adiposity indicators to identify MS according NCEP-ATPIII criteria were SWI, WC, BMI and WHR. Meanwhile BMI, SWI, WC and IAAT had a moderate accuracy to evaluate MS according to OMS criteria.

Conclusion: The BMI, WC and SWI appear to be appropriate indicators to evaluate MS in young adults population of Mexico. The WHR is no recommendable to evaluate these metabolic alterations.

Key words: Metabolic syndrome, insulin resistance, adiposity, BMI, waist circumference, stature-waist index.

* Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco. México, DF.

Recibido: 9 de diciembre 2010. Aceptado: abril 2011.

Correspondencia: Dra. Norma Ramos Ibáñez. Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco. Edificio H, tercer piso. Calzada del Hueso 1100, colonia Villa Quietud. México 04960 DF. Correo electrónico: nramos@correo.xoc.uam.mx

Este artículo debe citarse como: Ramos-Ibáñez N, Ortiz-Hernández L, Ferreyra-Corona L. Exactitud de las mediciones de adiposidad para identificar síndrome metabólico y sus componentes. Med Int Mex 2011;27(3):244-252.

www.nietoeditores.com.mx

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo (hiperglucemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad y obesidad abdominal) relacionados con la aparición de enfermedades cardiovasculares y diabetes.¹ Es un problema que se ha acrecentado en los últimos años. En México se ha reportado una prevalencia de 14 a 27%, en función del criterio diagnóstico que se utilice.² En trabajadores derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social se ha encontrado una prevalencia de casi 30%.³ De ahí la importancia de tener un diagnóstico oportuno de este problema de salud para evitar complicaciones futuras.

Diferentes instituciones han emitido criterios para evaluar el síndrome metabólico: a) la Organización Mundial de la Salud;⁴ b) el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (*National Cholesterol Education Program*) y el tercer informe del panel para el Tratamiento de Adultos (*Adult Treatment Panel*, NCEP-ATPIII);⁵ c) la Sociedad Americana de Endocrinólogos (*American Association of Clinical Endocrinologist*, AACE);⁶ d) el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR IRS)⁷ y e) Definición mundial de consenso de la Federación Internacional de Diabetes para el Síndrome Metabólico (*The International Diabetes Federation Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*, IDCF).⁸ Sin embargo, los criterios más utilizados son los de la OMS y los del NCEP-ATPIII. Cada uno de ellos establece los puntos de corte para diagnosticar síndrome metabólico con base en la evaluación de obesidad u obesidad abdominal, dislipidemias, presión arterial elevada, trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono y daño renal. No obstante, estos dos criterios difieren en el valor de algunos puntos de corte para diagnosticar síndrome metabólico, originando con ello que un individuo pueda resultar negativo bajo un criterio y positivo en otro.

Uno de los componentes de la definición de síndrome metabólico es la medición de la cintura. Para este indicador, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud⁹ sugirió el uso de puntos de corte derivados en población europea, de modo que la obesidad abdominal se identifica cuando el valor es mayor a 102 cm en los hombres y 88 cm en las mujeres. En países industrializados estos cortes son los que más se utilizan.¹⁰ Sin embargo, considerando diferencias étnicas, se ha sugerido que en poblaciones del centro y sur de América los cortes deben ser menores: 80 y 94 cm.¹¹ Aunque utilizar los mismos

puntos de corte a nivel mundial podría permitir comparar la prevalencia de obesidad abdominal entre diferentes poblaciones, al mismo tiempo es importante identificar si existen diferencias entre poblaciones respecto a la relación entre dimensiones antropométricas y desarrollo de enfermedades. Lo anterior pone en evidencia que en las mediciones de adiposidad se requiere determinar puntos de corte para cada población dado que los valores establecidos hasta ahora derivan de estudios en población europea.

Esta investigación tuvo como objetivo determinar la exactitud diagnóstica de diferentes indicadores de adiposidad (índice de masa corporal, circunferencia de cintura, índice cintura-cadera, índice de conicidad, índice cintura-estatura y tejido adiposo intra-abdominal) para identificar casos de síndrome metabólico en conjunto y por cada uno de sus componentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y observacional efectuado con base en la evaluación de 100 adultos trabajadores de la Universidad Autónoma Metropolitana (50 hombres y 50 mujeres) de entre 20 y 45 años de edad. Se decidió restringir la muestra a esas edades debido a que existen modificaciones en la composición y distribución de la grasa que afectan la relación entre las dimensiones antropométricas y las mediciones de grasa en el abdomen.¹² Se les midieron: peso corporal, estatura, circunferencia de cintura y cadera de acuerdo con estándares internacionales.¹³ Con las mediciones antropométricas correspondientes se estimaron: el índice de masa corporal ($\text{peso}/\text{estatura}^2$), índice cintura-cadera, índice de conicidad ($\text{circunferencia de cintura} / (0.109 \times \sqrt{\text{peso}/\text{estatura}})$) e índice cintura-estatura ($\text{peso}/\text{estatura}$).

El tejido adiposo intra-abdominal se estimó con el equipo de impedancia bioeléctrica segmentada de ocho puntos táctiles de electrodos InBody 720, de acuerdo con las indicaciones señaladas en el manual del usuario.¹⁴ Se ha reportado una alta correlación entre la medición del tejido adiposo intra-abdominal con este método y la obtenida por tomografía computada ($r=0.87-0.92$, $p<0.05$), con un error estándar de la estimación de $17.3-20.7\text{cm}^2$.^{15,16}

Las muestras de glucosa, insulina y perfil de lípidos se tomaron después de un ayuno de 12 horas. Las concentraciones de glucosa, colesterol y lipoproteínas se midieron con el método enzimático. La concentración de insulina se midió por quimioluminiscencia y los triglicéridos por el

método enzimático calorimétrico. La presión arterial también se tomó después de un ayuno de 12 horas de acuerdo con los procedimientos establecidos.¹⁷ En el Cuadro 1 se muestran los criterios utilizados para determinar síndrome metabólico en la población estudiada acorde con la OMS y NCEP-ATPIII.

Se estimaron las estadísticas descriptivas de las características antropométricas de la población estudiada. Para saber si existían diferencias entre sexos se estimó la prueba de la *t* de Student; en el caso de las proporciones se estimó la prueba de la *ji* al cuadrado. La exactitud diagnóstica de las diferentes mediciones e índices antropométricos (tejido adiposo intra-abdominal, circunferencia de cintura, índice de conicidad, índice cintura-cadera, índice cintura-estatura e índice de masa corporal) se estimó con el método de curvas ROC (*receiver operating characteristic*),¹⁸ que se generan al graficar en un plano cartesiano la sensibilidad (verdaderos positivos/positivos totales) de todos los puntos de corte posibles en el eje de las ordenadas en función de $1 - \text{especificidad}$ (verdaderos negativos/negativos totales) en el eje de las abscisas. La sensibilidad y especificidad de los diferentes indicadores antropométricos se estimaron con métodos de referencia para diagnóstico de: síndrome metabólico, hipertensión, resistencia a la insulina y concentraciones bajas de HDL. Una estadística de resumen de este método es el área bajo la curva, en la que los valores elevados indican mayor capacidad de discriminación de los puntos de corte. Una clasificación exacta corresponde a un área bajo la curva de 1.00 (por ejemplo, la prueba diagnóstica en estudio diferencia perfectamente entre los casos y los no-casos), mientras que una clasificación inadecuada está dada por valores de área bajo la curva de 0.50 (la prueba en estudio es incapaz de distinguir entre los casos y no-casos). Valores de área bajo la curva ≥ 0.90 indican una exactitud elevada, de 0.70 a 0.90 indican exactitud moderada, y de 0.50 a 0.70 indican exactitud baja. La determinación del punto de corte óptimo (por ejemplo, el que tiene máxima especificidad y sensibilidad) se estimó mediante la identificación del valor correspondiente a: $(1 - \text{sensibilidad})^2 + (1 - \text{especificidad})^2$. Con esta prueba se estima el punto del plano cartesiano más cercano a la coordenada (0, 1). En el Cuadro 1 sólo se presentan los resultados para los indicadores antropométricos cuyo intervalo de confianza al 95% del área bajo la curva incluyera el valor 0.50 (Cuadro 3), ya que en esos casos los indicadores no disciernen entre casos y no casos. Para conocer

si existían diferencias entre las áreas bajo la curva de los diferentes criterios antropométricos, se estimó la prueba de la *ji* al cuadrado. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS versión 19 y STATA versión 11.

RESULTADOS

La media de edad fue de 35 años; una cuarta parte de la población tuvo síndrome metabólico; la resistencia a la insulina y las concentraciones bajas de HDL fueron los hallazgos más comunes, seguidos por la hipertensión. Se identificaron pocos casos de hipertensión e hiperglucemia. Los promedios de circunferencia de cintura, índice cintura-cadera e índice cintura-estatura fueron más altos en los varones que en las mujeres (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios utilizados para definir síndrome metabólico.

Criterios de diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud

1. Regulación alterada de la glucosa o diabetes

Diabetes

Concentración de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL

2. Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg

3. Elevación de triglicéridos ≥ 150 mg/dL

y/o HDL-C < 35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dL en mujeres

4. Obesidad central. Índice cintura/cadera > 0.90 en hombres y > 0.85 en mujeres y/o IMC > 30 kg/m²

5. Resistencia a la insulina

HOMA (resistencia a la insulina ≥ 2.5)

Diagnóstico: Glucemia anormal en ayuno, intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina más otros dos componentes de los anotados.

Criterios diagnósticos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

1. Obesidad abdominal circunferencia de cintura

Hombres > 102 cm

Mujeres > 88 cm

2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dL

3. Colesterol HDL

Hombres < 40 mg/dL

Mujeres < 50 mg/dL

4. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg

5. Glucosa ayuno ≥ 110 mg/dL

Diagnóstico: \geq tres o más criterios

Fuente: elaborado a partir de las referencias 4 y 5. Los siguientes indicadores no fueron evaluados: Diabetes: 2 horas-poscarga ≥ 200 mg/dL. Intolerancia a la glucosa: 2 horas-poscarga ≥ 140 y < 200 mg/dL, glucemia anormal de ayuno ≥ 110 y < 126 mg/dL. Microalbuminuria: ≥ 20 mg/minuto. Resistencia a la insulina: Clamp euglucémico (resistencia a la insulina = 14 mg/dL).

Cuadro 2. Características descriptivas de la población estudiada

	Total	Mujeres	Hombres
n	100	50	50
	Media	Media	Media
Edad años (media)	35.3	35.3	35.3
Tejido adiposo intra-abdominal cm ² (media)	111.5	107.8	115.1
Circunferencia de cintura cm (media)	89.1	85.1 ^a	93.0 ^a
Índice de conicidad (media)	1.22	1.19 ^a	1.24 ^a
Índice cintura-cadera (media)	0.88	0.84 ^a	0.92 ^a
Índice cintura-estatura (media)	0.54	0.54	0.55
Índice de masa corporal	27.6	27.4	27.8
Síndrome metabólico – NCEP-ATPIII (%)	25	24	26
Síndrome metabólico – OMS (%)	28	26	30
Hipertensión – OMS (%)	8	4	12
Hiper glucemia – NCEP-ATPIII (%)	3	4	2
Resistencia a la insulina (%)	48	56	40
Bajo nivel de HDL – OMS (%)	38	38	38

Supra-índices iguales (^a $p \leq 0.05$) implican diferencias estadísticamente significativas.

Para identificar síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del NCEP-ATPIII, los mejores indicadores fueron el índice cintura-estatura (área bajo la curva 0.87), seguido por la circunferencia de cintura (área bajo la curva 0.84), el índice de confianza (área bajo la curva 0.84), el índice de masa corporal (área bajo la curva 0.82) y el índice cintura-cadera (área bajo la curva 0.80); mientras que el más deficiente fue el tejido adiposo intra-abdominal (área bajo la curva 0.78) (Cuadro 3). El área bajo la curva del tejido adiposo intra-abdominal fue mayor en los varones que en las mujeres para identificar síndrome metabólico con los criterios del NCEP-ATPIII (0.88 vs 0.69, respectivamente, $p < 0.050$). El índice de masa corporal, el índice cintura-estatura, el índice cintura-cadera y el tejido adiposo intra-abdominal tuvieron una exactitud moderada (área bajo la curva ~ 0.85) para identificar los casos de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la OMS; mientras que el índice de conicidad y el índice cintura-cadera fueron los índices con peor desempeño (área bajo la curva 0.74 y 0.69, respectivamente). La exactitud (área bajo la curva mayor de 0.77) de los indicadores para discernir los casos de hipertensión fue moderada, a pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los indicadores con área bajo la curva más altos fueron: el tejido adiposo intra-abdominal, la circunferencia de cintura y el índice cintura-estatura. Fue imprecisa (por ejemplo, el intervalo de confianza incluía el valor nulo de 0.50) la

estimación del área bajo la curva para la identificación de casos de hipertensión mediante el índice cintura-cadera. El índice cintura-cadera y el índice de conicidad no tuvieron exactitud (área bajo la curva 0.57 y 0.51, respectivamente) para identificar resistencia a la insulina; por el contrario, el índice de masa corporal fue el mejor indicador para identificar esa condición (área bajo la curva 0.78), seguido por el tejido adiposo intra-abdominal (área bajo la curva 0.73), el índice cintura-estatura (área bajo la curva 0.72) y la circunferencia de la cintura (área bajo la curva 0.69). Todos los indicadores antropométricos fueron deficientes para discriminar casos de hiper glucemia y bajas concentraciones de HDL: tanto en la población general como en cada sexo los intervalos de confianza para el área bajo la curva incluyeron el valor nulo de 0.50.

En el Cuadro 4 se muestran los puntos de corte óptimos para identificar síndrome metabólico y sus componentes mediante diferentes indicadores de adiposidad.

El punto de corte óptimo del tejido adiposo intra-abdominal para identificar síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la OMS y resistencia a la insulina fue de 115 cm², y para identificar casos de hipertensión arterial de 117 cm² (Cuadro 3). Los puntos de corte del tejido adiposo intra-abdominal fueron inferiores en mujeres que en hombres para identificar síndrome metabólico, según el NCEP-ATPIII. En mujeres fueron 110.5 cm² y en hombres 117.0 cm²; para resistencia a la insulina los valores fueron

Cuadro 3. Exactitud (área bajo la curva) de diferentes indicadores relacionados con adiposidad para identificar síndrome metabólico y sus componentes

	Criterio NCEP-ATPIII			Criterio OMS			Hipertensión (OMS)		
	T	M	H	T	M	H	T	M	H
Tejido adiposo intra-abdominal	0.78 ^c	0.69 ^a	0.88 ^a	0.86 ^{c,d}	0.82	0.92	0.82	0.77	0.82
Circunferencia de cintura	0.84	0.80	0.90	0.85 ^{e,f}	0.82	0.92	0.82	0.71	0.83
Índice de conicidad	0.84	0.86	0.84	0.74 ^{c,e,g,i,j}	0.73	0.81	0.77	0.75	0.77
Índice cintura – cadera	0.80	0.88	0.90	0.69 ^{d,f,h}	0.74	0.82	0.78	0.78	0.78
Índice cintura- estatura	0.87 ^c	0.83	0.91	0.87 ^{g,h}	0.83	0.91	0.82	0.76	0.86
Índice de masa corporal	0.82	0.75	0.89	0.89 ^{i,j}	0.84	0.93	0.81	0.75	0.84
	Hiperglucemia (ATP)			Resistencia insulina (OMS)			Bajo HDL (OMS)		
	T	M	H	T	M	H	T	M	H
Tejido adiposo intra-abdominal	0.42	0.23	0.86^b	0.73 ^{c,d,n}	0.74	0.79	0.59	0.65	0.54
Circunferencia cintura	0.45	0.33	0.76^b	0.69 ^{e,f,m}	0.71	0.80	0.57	0.65	0.51
Índice de conicidad	0.35^c	0.34	0.43^b	0.57^{c,e,g,h,i}	0.56	0.71	0.56	0.65	0.49
Índice cintura-cadera	0.47^c	0.56	0.61^b	0.51^{d,f,g,i,k}	0.51	0.71	0.57	0.66	0.55
Índice cintura-estatura	0.46^d	0.33	0.82^b	0.72 ^{h,i,j}	0.68	0.81	0.57	0.63	0.51
Índice de masa corporal	0.55^d	0.39	0.89	0.78 ^{j,k,l,m,n}	0.76	0.83	0.59	0.64	0.54

Abreviaturas: T, población total; H, hombres; M, mujeres. Supra-índices iguales (^a $p \leq 0.050$) implican diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. ^b Por el número reducido de casos no es posible estimar pruebas de significancia. Supra-índices iguales (de ^a a ⁿ $p < 0.050$) implican diferencias estadísticamente significativas entre índices antropométricos. En **negritas** se indican las áreas bajo la curva cuyo intervalo de confianza incluía el valor nulo (0.50).

90 cm² y 115 cm², respectivamente. Para la circunferencia de cintura, el punto de corte óptimo para discriminar síndrome metabólico, según NCEP-ATPIII, fue de 99 cm en hombres y 86 cm en mujeres, mientras que para el criterio de la OMS fueron de 93 y 82 cm respectivamente, para hipertensión fueron 97 y 89 cm, y para resistencia a la insulina de 91 y 81 cm. En mujeres, los valores de 0.51 a 0.58 en el índice cintura-estatura fueron los puntos de corte óptimos para identificar síndrome metabólico según el NCEP-ATPIII u OMS, hipertensión y resistencia a la insulina. En los varones, los cortes fueron de 0.54 a 0.63. Con el índice de masa corporal en las mujeres, los puntos de corte óptimos para identificar síndrome metabólico de acuerdo con el NCEP-ATPIII, OMS, hipertensión y resistencia a la insulina fueron 26, 30, 30 y 26, respectivamente; mientras que en los hombres los valores fueron 30, 28, 30 y 28.

DISCUSIÓN

En este trabajo se establecieron como objetivos: identificar los mejores indicadores de adiposidad para discernir casos de síndrome metabólico y sus componentes, y determinar los mejores puntos de corte de mediciones de adiposidad.

Conforme a los resultados, se identificó que la circunferencia de cintura, el índice cintura-estatura y el índice de masa corporal son los indicadores más exactos, y el menos exacto el índice de conicidad. En estudios previos, los indicadores de adiposidad central han mostrado una relación estrecha con alteraciones metabólicas, como: dislipidemias, hipertensión e hiperglucemia.^{19, 20} En este estudio sólo la circunferencia de cintura y el índice cintura-estatura fueron los de mejor desempeño.

En un estudio efectuado en varones coreanos se reportó que la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal discriminaban adecuadamente los casos de diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajas concentraciones de HDL y síndrome metabólico; mientras que en las mujeres la circunferencia de cintura fue mejor indicador que el índice de masa corporal para identificar diabetes, hipertensión y síndrome metabólico.²¹ En población china los indicadores antropométricos que mejor se asociaron con la probabilidad de hipertensión fueron: el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y el índice cintura-estatura; mientras que el índice cintura-cadera y el índice de conicidad fueron los que tuvieron la correlación más baja.²² De igual modo, en población mexicana se ha observado que ambos indicadores

Cuadro 4. Punto de corte óptimo para identificar síndrome metabólico y sus componentes

	Total			Mujeres			Hombres		
	PCO	S	E	PCO	S	E	PCO	S	E
Síndrome metabólico (NCEP-ATPIII)									
Tejido adiposo intra-abdominal	117.0	76	75	110.5	67	74	117.0	92	70
Circunferencia de cintura	91	80	71	86.6	92	79	99.3	85	92
Índice de conicidad	1.23	84	72	1.20	92	82	1.26	69	81
Índice cintura-cadera	0.90	76	77	0.86	83	89	0.94	92	78
Índice cintura- estatura	0.57	84	84	0.57	83	84	0.57	85	84
Índice de masa corporal	28.3	76	74	26.1	83	61	30.7	77	92
Síndrome metabólico (OMS)									
Tejido adiposo intra-abdominal	115.3	82	78	101.1	85	65	126.7	80	89
Circunferencia de cintura	90.6	82	74	82	92	68	93.3	93	80
Índice de conicidad	1.22	71	67	1.19	77	73	1.26	67	83
Índice cintura-cadera	0.93	50	82	0.84	77	76	0.94	80	77
Índice cintura-estatura	0.54	86	76	0.58	62	81	0.54	93	80
Índice de masa corporal	30.0	79	89	30.0	77	89	27.7	100	80
Hipertensión									
Tejido adiposo intra-abdominal	117.0	100	67	118.9	100	73	137.8	67	84
Circunferencia de cintura	90.6	88	62	89.6	100	71	97.2	83	75
Índice de conicidad	1.25	63	72	1.20	100	69	1.32	67	93
Índice cintura-cadera	0.89	88	64				0.99	67	93
Índice cintura- estatura	0.58	75	75	0.58	100	73	0.63	67	95
Índice de masa corporal	29.9	88	74	29.9	100	73	30.2	83	80
Resistencia a la insulina									
Tejido adiposo intra-abdominal	115	58	79	90.0	79	55	115.0	80	73
Circunferencia de cintura	91	60	75	82	64	68	91	80	77
Índice de conicidad							1.26	55	83
Índice cintura- cadera							0.94	60	84
Índice cintura-estatura	0.53	67	71	0.51	71	55	0.54	80	77
Índice de masa corporal	25.7	69	81	26.1	68	73	27.7	80	80
Bajo HDL									
Circunferencia de cintura				80	79	48			

PCO, punto de corte óptimo; S, sensibilidad; E, especificidad

discriminan adecuadamente los casos de diabetes e hipertensión.²³ En mujeres mexicanas el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura tuvieron mejor desempeño que el índice cintura-cadera y el índice de conicidad para identificar casos de pre-diabetes, pre-hipertensión, hipertrigliceridemia y síndrome metabólico.²⁴

En los adultos de la Ciudad de México estudiados se encontró que el punto de corte para identificar síndrome metabólico con la circunferencia de cintura fue 93 y 99 cm en hombres y 82 y 86 cm en mujeres. Sin embargo, para identificar un componente del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, el punto de corte óptimo fue 91 y 81 cm en hombres y mujeres, respectivamente,

que son cercanos a los cortes sugeridos por la Federación Internacional de Diabetes para población latina (90 y 80 cm, respectivamente).¹¹ En un análisis de la Encuesta Nacional de Salud se reportó que los mejores puntos de corte de la circunferencia de cintura para identificar diabetes e hipertensión fueron 92 a 96 cm en hombres y de 93 a 99 cm en mujeres;²³ sin embargo, en dicho análisis no se evaluó la relación con el síndrome metabólico. En mujeres mexicanas los valores de circunferencia de cintura que maximizaron la sensibilidad y especificidad para identificar componentes del síndrome metabólico oscilaron entre 89.3 y 91.2 cm.²⁴ La circunferencia de cintura tiene la ventaja de que, a diferencia de otros índices (por ejem-

plo, índice de conicidad, índice cintura-estatura, índice cintura-cadera o índice de masa corporal) no requiere de más mediciones; su medición requiere un instrumento de bajo costo y su interpretación es sencilla.

Los puntos de corte de índice de masa corporal fueron de entre 26.0 y 30.0 kg/m² en mujeres y entre 27.7 y 30.0 kg/m² en hombres para identificar síndrome metabólico. Otros autores²³ reportaron que los mejores puntos de corte para identificar hipertensión y diabetes en mexicanos son: de 26 a 27 kg/m² en hombres y de 27 a 28 kg/m² en mujeres. En mujeres mexicanas²⁴ el mejor punto de corte para identificar pre-diabetes, pre-hipertensión, hipertrigliceridemia y síndrome metabólico fue de 27.7 a 28.4 kg/m². Esto muestra que los valores considerados internacionalmente⁹ como riesgo (25 y 30 kg/m²) sí pueden usarse en población mexicana adulta para evaluar síndrome metabólico. Sin embargo, establecer como riesgo de síndrome metabólico los valores de sobrepeso podría ser conveniente para detectar más oportunamente algún problema metabólico. En este estudio se encontró que el índice de masa corporal fue el único indicador para discriminar casos de resistencia a la insulina; los puntos de corte fueron: 26.1 y 27.7 en mujeres y hombres, respectivamente. La prevalencia de resistencia a la insulina fue alta en esta investigación en comparación con la hiperglucemia, por lo que hace pensar que el índice de masa corporal debe ser tomado en cuenta usando valores menores a 30 kg/m² para establecer riesgo de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono y de posible diabetes tipo 2. En previas investigaciones con población brasileña se ha reportado que el punto de corte del índice de masa corporal es menor al encontrado en este estudio para validar el riesgo de resistencia a la insulina (24.8 kg/m², sensibilidad 71.4 y especificidad 63.1).²⁵

Otra de las mediciones de adiposidad que resultó adecuada para determinar el síndrome metabólico fue el índice cintura-estatura, cuyos puntos de corte fueron de 0.51 y 0.58 para mujeres y de 0.54 a 0.63 en hombres. En población brasileña se ha utilizado este indicador para identificar riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina, reportándose puntos de corte de 0.55 en mujeres (sensibilidad: 67.8% y especificidad: 65.9%) y de 0.51 en hombres brasileños (sensibilidad: 62.9% y especificidad: 65.1%).^{26,27} Los valores obtenidos en este estudio coinciden con los reportados para determinar la posible asociación con los problemas metabólicos.

En esta investigación, el índice cintura-cadera y el índice de conicidad no fueron mediciones adecuadas para asociarlas con síndrome metabólico. Sin embargo, el índice cintura-cadera se ha asociado con diabetes tipo 2, hipertensión y dislipidemias en población mexicana, con puntos de corte de 0.90 en población masculina y 0.85 en femenina.²⁸ El índice de conicidad es una medición que se usa para determinar la asociación de adiposidad central con alteraciones metabólicas. Pese a ello, se han mostrado resultados contradictorios. En algunos estudios sí se ha observado una asociación positiva con marcadores de riesgo cardiovascular,^{20,29} mientras que en otros se ha reportado que este índice no tiene relación directa con la incidencia o mortalidad por enfermedades cardiovasculares,³⁰ o, bien, sólo se ha observado una asociación positiva con la concentración de triglicéridos y la presión arterial en población rural, pero no en la urbana.³¹ Se ha desalentado el uso del índice cintura-cadera porque su correlación con mediciones directas de grasa visceral es menor a la observada con la circunferencia de cintura.³²

La acumulación de tejido adiposo, particularmente el intra-abdominal, se ha asociado con alteraciones que conforman el síndrome metabólico, de ahí la importancia de evaluar este compartimento. Se ha mostrado que las características metabólicas propias de este compartimento adiposo, como la alta actividad lipolítica y la mayor secreción de factor de necrosis tumoral, inhibidor de plasminógeno, angiotensinógeno e interleucina-6 favorecen la aparición de hiperglucemia, dislipidemias e hipertensión arterial.³³⁻³⁶ En este estudio, además de usar mediciones antropométricas para evaluar la adiposidad central, se estimó el tejido adiposo intra-abdominal a través del método de impedancia bioeléctrica segmentada. El análisis de la exactitud diagnóstica de esta medición mostró que no fue un indicador adecuado para detectar síndrome metabólico. Los puntos de corte asociados con síndrome metabólico, resistencia a la insulina e hipertensión encontrados en esta investigación (115 cm² y 117 cm²) son menores a los reportados en población euroasiática, donde el punto de corte para diagnosticar riesgo coronario fue de 139 cm² en hombres y 117 cm² en mujeres.³⁷ Mientras que valores ≥ 130 cm² se han asociado con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos en población caucásica.³⁸ Estos estudios han usado métodos más precisos y exactos para evaluar el tejido adiposo intra-abdominal, como la resonancia magnética y la tomografía computada, lo que

sugiere que para poder establecer puntos de corte más precisos para detectar síndrome metabólico es necesario usar estos equipos. A pesar de que el método de impedancia bioeléctrica segmentada se ha validado con tomografía computada para estimar tejido adiposo intra-abdominal,^{15,16} es necesario validarlo en población mexicana.

Una limitante de esta investigación fue el tamaño de la muestra, reducido para algunos indicadores, lo cual no permitió estimar el área bajo la curva, además de no cubrir todos los límites de edad de la etapa adulta (más de 46 años). Sin embargo, debido a que existen diferencias por edad respecto a la acumulación de grasa en el abdomen,¹² conviene realizar estudios en rangos de edad específicos. Pese a ello, estos hallazgos se consideran importantes para poder establecer un diagnóstico más preciso del síndrome metabólico en población mexicana con indicadores prácticos de adiposidad. Otra limitación de este estudio es su naturaleza transversal, lo cual ha sido una debilidad de la mayor parte de las investigaciones respecto al tema. Por ello, se requiere que se realicen estudios de cohorte que permitan identificar si las dimensiones antropométricas predicen la aparición de enfermedades crónicas.

En conclusión, este estudio examinó detalladamente los indicadores de adiposidad más comúnmente usados y su capacidad de discriminar los componentes del síndrome metabólico. Se confirmó que los indicadores de adiposidad internacionalmente recomendados, como la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal, son adecuados para detectar síndrome metabólico. El índice cintura-cadera utilizado anteriormente para identificar riesgo cardiovascular, no debe utilizarse por tener menor capacidad predictiva para alteraciones metabólicas.

REFERENCIAS

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645.
2. Aguilar-Salinas CA. Adiposidad abdominal como factor de riesgo para enfermedades crónicas. *Salud Publica Mex* 2007;49:6.
3. Padierna-Luna JL, Ochoa-Rosas FS, Jaramillo-Villalobos B. Prevalence of metabolic syndrome in health employees. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45(6):593-599.
4. Alberti KGZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation; Available from: http://www.staff.ncl.ac.uk/philip/home/who_dmg.pdf.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.
6. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26(4):1297-1303.
7. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28(5):364-376.
8. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2009; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
9. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic Geneva: World Health Organization, 2000.
10. Mason C, Katzmarzyk PT. Waist circumference thresholds for the prediction of cardiometabolic risk: is measurement site important? *Eur J Clin Nutr* 2010;64(8):862-867.
11. Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):42-61.
12. Xiao SM, Lei SF, Chen XD, Liu MY, et al. Correlation and prediction of trunk fat mass with four anthropometric indices in Chinese males. *Br J Nutr* 2006;96(5):949-955.
13. Kinanthropometry ISAK. International standards for anthropometric assessment. Australia 2001.
14. Co B. User Manual for body composition analyzer InBody 720.
15. Demura S, Sato S. Prediction of visceral fat area in Japanese adults: proposal of prediction method applicable in a field setting. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(6):727-735.
16. Demura S, Sato S. Prediction of visceral fat area at the umbilicus level using fat mass of the trunk: The validity of bioelectrical impedance analysis. *J Sports Sci* 2007;25(7):823-833.
17. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999. Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
18. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 2007;96(5):644-647.
19. Gustat J, Elkasabany A, Srinivasan S, Berenson GS. Relation of abdominal height to cardiovascular risk factors in young adults: the Bogalusa heart study. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):885-891.
20. Yasmin, Mascie-Taylor CG. Adiposity indices and their relationship with some risk factors of coronary heart disease in middle-aged Cambridge men and women. *Ann Hum Biol* 2000;27:239-248.
21. Lee SK. Should waist circumference be used to identify metabolic disorders than BMI in South Korea? *Eur J Clin Nutr* 2010;64(11):1373-1376.
22. Zhou Z, Hu D, Chen J. Association between obesity indices and blood pressure or hypertension: which index is the best? *Public Health Nutr* 2009;12(8):1061-1071.

23. Sanchez-Castillo CP, Velazquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11(3):442-451.
24. Neufeld LM, Jones-Smith JC, Garcia R, Fernald LC. Anthropometric predictors for the risk of chronic disease in non-diabetic, non-hypertensive young Mexican women. *Public Health Nutr* 2008;11(2):159-167.
25. Pitanga FJ, Lessa I. Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the city of Salvador--Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(1):26-31.
26. Almeida RT, Almeida MM, Araujo TM. Abdominal obesity and cardiovascular risk: performance of anthropometric indexes in women. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):345-350.
27. Vasques AC, Rosado LE, Rosado GP, Ribeiro Rde C, et al. Predictive ability of anthropometric and body composition indicators in the identification of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(1):72-79.
28. Berber A, Gomez-Santos R, Fanghanel G, Sanchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(12):1794-1799.
29. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, et al. Anthropometric predictors of coronary heart disease in Chinese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:734-740.
30. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000;10(7):424-431.
31. Venkatramana P, Reddy PC. Association of overall and abdominal obesity with coronary heart disease risk factors: comparison between urban and rural Indian men. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(1):66-71.
32. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol* 2006;35(1):83-92.
33. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S71-77.
34. Ding J, Visser M, Kritchevsky SB, Nevitt M, et al. The association of regional fat depots with hypertension in older persons of white and African American ethnicity. *Am J Hypertens* 2004;17(10):971-976.
35. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68(11):975-981.
36. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouveia Ferreira SR, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res* 2002;10(12):1203-1206.
37. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, et al. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(8):1018-1025.
38. Pablos-Velasco PLM. Significado clínico de la obesidad abdominal. *Endocrinol Nutr* 2007;54:6.

La pH-metría y la manometría esofágica como estudios útiles en Medicina Interna

Víctor Huggo Córdova Pluma,^{*} Cesar Augusto Vega López,^{**} Edgar Alain Esparza Aguilar,^{***} Oscar Antonio Abreu Ramos^{****}

RESUMEN

La pH-metría y la manometría esofágicas son dos de los estudios más solicitados para diagnóstico de los padecimientos esofágicos. En este campo existen enfermedades tan frecuentes como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y tan poco comunes como la acalasia. Es necesario conocer estos estudios para poder diagnosticar, evaluar y tratar apropiadamente a nuestros pacientes. En esta revisión se expone: qué son, en qué consisten, cómo se realizan y cuáles son los elementos de interpretación de estos estudios. Se revisan los lineamientos y guías más generales que en la práctica clínica dicta la American Gastroenterological Association en relación con estas dos pruebas diagnósticas, útiles para el registro del grado de acidez, presiones y motilidad esofágica.

Palabras clave: pH-metría esofágica, manometría esofágica, monitoreo intraesofágico, enfermedad por reflujo gastro-esofágico, esofagitis erosiva, esofagitis no erosiva.

ABSTRACT

The esophageal pH-metry and manometry are two of the most requested medical examinations in the diagnosis of esophageal illness. In this field there are diseases as frequent as the Gastroesophageal Reflux Disease, and as unusual as the Achalasia. It is mandatory to know these both examinations to be able to diagnose, assess and treat adequately our patients. In the present review we state what they are, the technical issues involved, performance, and interpretation issues of these both studies. In the same way, we will review the most general statements and guidelines published in the clinical practice by the American Gastroenterological Association in relation to these diagnosis tests, useful to record the acidity level, and the pressure record in the esophagus.

Key words: esophageal pH-metry, esophageal manometry, intraesophageal monitoring, gastro-esophageal reflux disease, erosive esophagitis, nonerosive esophagitis

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

** Departamento de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal.

*** Residente de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal, curso de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

**** Residente de Cirugía General del Hospital Ángeles del Pedregal, curso de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma. Fuentes 17, esquina Av. San Fernando. Jefatura de Posgrado y Vinculación. Facultad de Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México, DF. Correo electrónico: huggoc@hotmail.com
Recibido: 18 de octubre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Esparza-Aguilar EA, Abreu-Ramos OA. La pH-metría y la manometría esofágica como estudios útiles en Medicina Interna. Med Int Mex 2011;27(3):253-269.

En los últimos 25 años ha habido una importante evolución en los métodos de estudio del tubo digestivo. En esta revisión nos enfocamos, principalmente, en dos de los estudios más frecuentemente solicitados en la práctica médica para la evaluación del segmento esofágico, como la pH-metría y la manométrica esofágica. En este campo, nuestra habilidad para valorar la función esofágica y evaluar a los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico se ha vuelto mucho más eficiente y certera, volviéndola también más cómoda para el paciente. Del mismo modo, los enfermos con dolor torácico atípico, con disfagia no obstructiva y otros síntomas extraesofágicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico pueden representar un verdadero enigma clínico y diagnóstico que deberá estudiarse. Las mejoras actuales en las pruebas de función esofágica permiten medir la presión

intraluminal y la coordinación de la actividad presora de los músculos del esófago de manera exacta y, de ese modo, proveer una valoración cuantitativa y cualitativa de estas presiones, así como su coordinación y motilidad. Respecto al monitoreo ambulatorio del pH, éste se ha vuelto una herramienta verdaderamente necesaria en la evaluación de los pacientes con reflujo gastroesofágico, más ahora que está bien establecido que hasta 70% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico cursan con una enfermedad de tipo no erosiva: enfermedad por reflujo no erosiva, y en la que demostrar el reflujo ácido de forma objetiva queda en manos de este estudio. Igualmente, desde el año 2003 ha venido tomando fuerza una nueva modalidad de pH-metría, la del tipo inalámbrico con cápsula Bravo (Medtronic, Shoreview, Minnesota) de la que hablaremos más adelante de forma breve en este texto.

La pH-metría esofágica

El monitoreo del reflujo gastroesofágico es un estudio que se ha renovado continuamente desde sus inicios. Los primeros experimentos realizados con la finalidad de detectar y medir el reflujo gastroesofágico se dieron en el decenio de 1960. Al comienzo, los pH-metros eran tan grandes que existía la necesidad de que el paciente permaneciera de forma fija y se internara 24 horas en el hospital.¹ Se utilizaba un electrodo de pH de vidrio de gran tamaño para poder monitorear el pH intraesofágico de forma continua. Los primeros investigadores que dedicaron un gran esfuerzo a este estudio y propusieron un método de interpretación de los datos obtenidos fueron Johnson y DeMeester. Las primeras pruebas con un monitoreo realmente ambulatorio se presentaron hace alrededor de 25 años.² Al inicio, estos estudios se utilizaron para estudiar la fisiología del reflujo;^{3,4} sin embargo, actualmente la pH-metría esofágica es más bien un método de evaluación de los síntomas (esofágicos) del paciente cuya finalidad es medir la cantidad y el grado de ácido que refluye hacia el esófago, y hacer evidente la correspondencia de esos síntomas con una exposición patológica al ácido.

Cuestiones técnicas

El pH lo definió en 1909 el químico danés Sorensen, como el logaritmo negativo de la concentración molar de iones hidrógeno. Esto es, una medida de la acidez o basicidad de una solución. Para realizar la medición del pH esofágico se requiere, primeramente, de unos electrodos de pH, que

idealmente deberán ser pequeños, firmes a modo que permanezcan en la posición deseada durante todo el estudio, con un tiempo de respuesta corto entre el pH de 7 y el pH de 1, y ser mínimamente afectado por la temperatura. La sonda o catéter para detectar el pH deberá ser fácil de calibrar, desechable o fácil de esterilizar para evitar la transmisión de agentes patógenos.^{5,6} Existen electrodos monopolares y de combinación para uso intraesofágico; el primero requiere un electrodo de referencia cutáneo (al paciente) externo, y el segundo ya cuenta con otro electrodo incorporado de referencia. Los electrodos de vidrio para uso múltiple y los ISFET por sus siglas en inglés (transistor efector de campo sensible al ión), son los mejores para la medición del pH de los líquidos corporales. En los electrodos, la medición del pH depende de la generación de un potencial eléctrico en la interfase líquido-vidrio que sea proporcional al radio de la concentración de H⁺ sobre ambos lados de la cubierta de vidrio. Existen electrodos de antimonio monocristalino, que son de propiedades físicas menos buenas que los de vidrio; sin embargo, son más pequeños y más baratos.^{7,8} Respecto al equipo de registro, los primeros registros ambulatorios se obtuvieron con grabadoras de cinta magnética portátiles, tipo cassette.⁹ Posteriormente, se han venido usando grabadoras digitales.¹⁰ Los pH-metros actuales han revolucionado el monitoreo del pH, y han permitido el análisis computarizado de los datos, haciendo el registro mucho más sencillo, y permitiendo procesar una gran cantidad de datos en pocos minutos. El *software* de estos aparatos le permite al paciente registrar si se encuentra de pie, acostado y durante su alimentación, y marcar el momento preciso en que percibe los síntomas de reflujo, ya sea que se trate de pirosis, regurgitación o náusea, para posteriormente hacer la mejor correlación con los registros de pH. En cuanto al posicionamiento del electrodo de pH, éste de forma general se coloca a 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, con la finalidad de prevenir que el electrodo entre al estómago durante el estudio, debido a movimientos del paciente. Para esto, la manera más exacta para la localización del esfínter esofágico inferior es mediante su determinación previa por manometría esofágica; sin embargo, ya que este último estudio no está tan ampliamente disponible como el monitoreo de pH, se ha recurrido a otras técnicas para determinar el punto de colocación del electrodo, como ubicar el punto de cambio del pH conforme el electrodo se retira del estómago, o colocarlo con referencia a la

unión gastroesofágica o escamo-columnar determinada por endoscopia, justo a cinco centímetros por arriba de esta unión. Sin embargo, estas últimas técnicas no están recomendadas.^{11,12} También existen instrumentos que permiten la localización del esfínter esofágico inferior por medio de un transductor de presión que se coloca sobre la sonda de pH y permite valorar la zona de alta presión del esfínter esofágico inferior.¹³ El electrodo de pH debe calibrarse cuidadosamente ya que pequeños errores en la calibración pueden llevar a resultados ampliamente inexactos. Las sondas se calibran en soluciones estándar de pH conocido, compatibles con el tipo de electrodo. La calibración debe realizarse con un *buffer* ácido (pH entre 1 y 4) y un *buffer* neutro (pH 7).

Respecto a los alimentos y fármacos

La sensibilidad del estudio se incrementa si se realiza con una dieta normal y sin ninguna restricción, o efectuando lo más posible las actividades de la vida cotidiana, a pesar del catéter. Todos los medicamentos que afecten la motilidad esofágica y la producción de ácido gástrico deberán evitarse antes del procedimiento. Los antiácidos que funcionan por neutralización del ácido gástrico deben suspenderse 24 h antes del estudio. Los medicamentos procinéticos se suspenderán, al menos, 72 h antes del monitoreo. Los bloqueadores de los receptores H₂ se discontinúan 48 h antes y los inhibidores de bomba de protones una semana antes del estudio. En cuanto a la actividad física, el ejercicio promueve el reflujo gastroesofágico y generalmente se detecta más reflujo en los pacientes externos que en los hospitalizados.¹⁴ Existen estudios que vinculan al sedentarismo con menor registro de reflujo, lo que disminuye la confiabilidad del estudio.¹⁵ Por todo lo anterior, se le sugiere al paciente que durante la prueba lleve una dieta sin ninguna restricción y realice sus actividades físicas normales o ejercicio si está acostumbrado a practicarlos.¹⁶ Al paciente que se le realiza este estudio, se le pide que lleve un “diario” donde registre, de su puño y letra, las horas en las que estuvo comiendo, qué fue lo que ingirió y si tuvo algún síntoma, como una segunda forma de tratar de establecer una relación de causa-efecto con sus síntomas.

El monitoreo del pH correctamente realizado durante 24 h tiene una alta sensibilidad como prueba diagnóstica.¹⁷⁻²⁰ Algunos investigadores han tratado de acortar este tiempo de estudio para que éste sea menor de 24 h utilizando un monitoreo de pH de periodo postprandial corto (3 h), en

una posición de pie para el diagnóstico de ERGE.²¹⁻²⁵ Contrario a lo sugerido, muchos pacientes limitan sus actividades por el hecho de traer la sonda puesta, e incluso limitan su alimentación por la incomodidad que les genera la sonda en la faringe. Autores en desacuerdo con esta intención argumentan que el monitoreo durante 24 horas permite el estudio de patrones circadianos de reflujo y el monitoreo de los efectos de la actividad física. La recientemente introducida cápsula Bravo puede ayudar a sortear estas dificultades.

Interpretación del estudio

Los síntomas clínicos más indicativos de reflujo son la pirosis, regurgitación y ronquera al despertarse. A menudo también aparecen después de la ingestión de alimentos (especialmente los grasos).²⁶ La combinación de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico con cambios endoscópicos es altamente específica (97%) para GERD al confirmarse con una prueba de pH-metría;²⁷ sin embargo, debe recordarse que hasta más de 70% de los pacientes con síntomas de reflujo típico no tienen lesiones identificables de reflujo por endoscopia;²⁸⁻³¹ es decir, son pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva. También hay que mencionar que la combinación de síntomas de reflujo típico y mejoría con el tratamiento farmacológico tiene una mala especificidad para reflujo patológico.³² Los pacientes que no responden al tratamiento a menudo tienen otra causa distinta de sus síntomas, pero esa falta de respuesta al tratamiento médico no siempre excluye al reflujo como una posibilidad. Además, incluso ante la aplicación de la terapia más efectiva para enfermedad por reflujo gastroesofágico, algunos pacientes continúan con reflujo ácido.³³

El umbral de pH menor de 4 es el elemento discriminador más útil entre reflujo gastroesofágico fisiológico (normal) y patológico (anormal). Este es el nivel de corte al que han llegado los investigadores después de realizar distintos estudios para establecer el punto más idóneo.^{10,18,19,34,35} De este modo, el pH menor de 4 debe utilizarse para definir el inicio de un episodio de reflujo patológico. El final de éste se define como un ascenso en el pH que cruza este nivel de umbral predeterminado. En la Figura 1 se puede apreciar una gráfica positiva para reflujo y varios elementos detallados en el texto. Este umbral de corte se escogió porque: **A.** A nivel de este pH es cuando la mayoría de los sujetos sanos comienza a experimentar pirosis. **B.** Es el

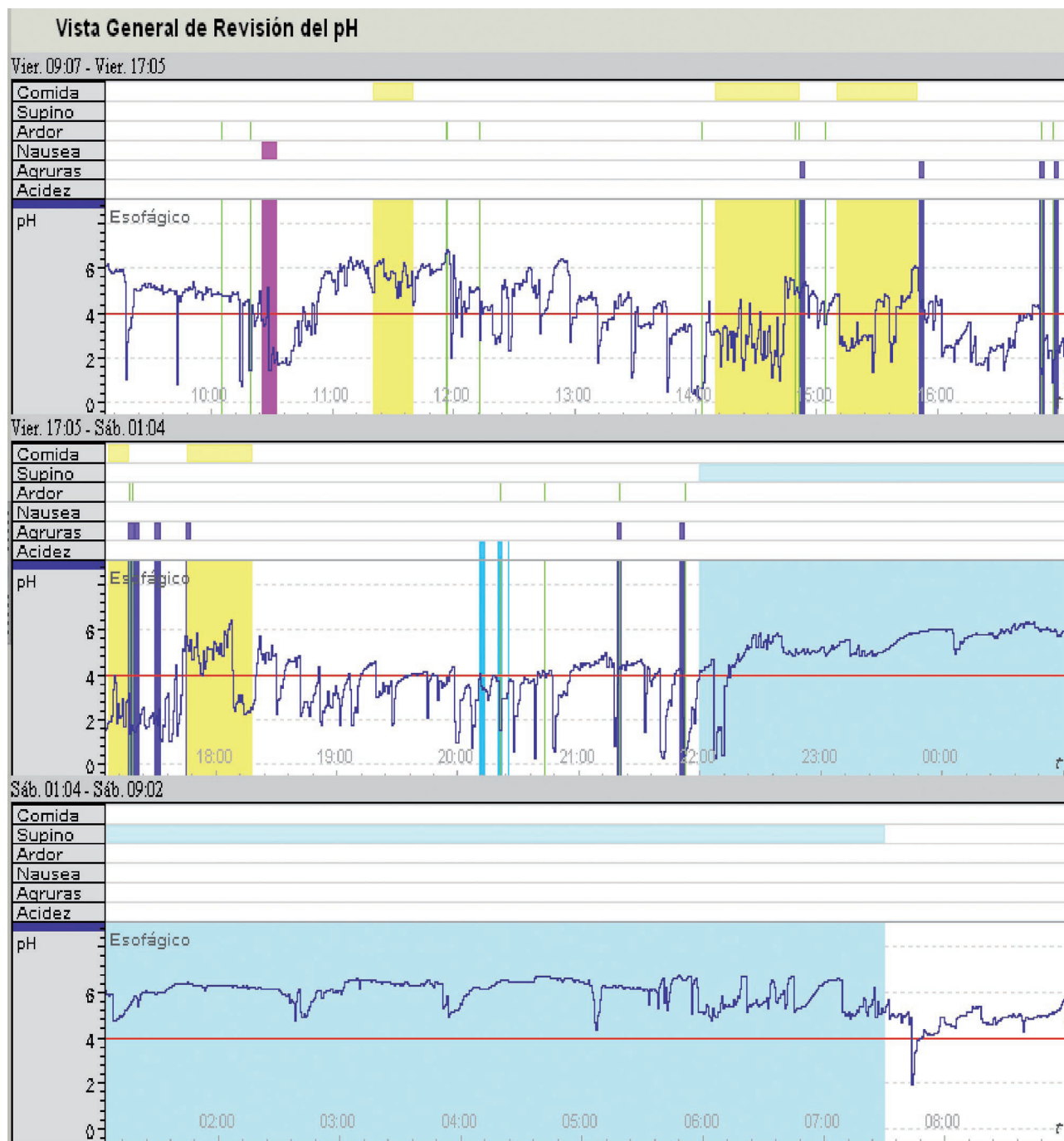


Figura 1. En este estudio de pH-metría se observa cómo el registro (trazado azul) se plasma sobre un fondo blanco que indica el tiempo en que el paciente se encuentra de pie, y un fondo azul claro que corresponde al decúbito, las barras amarillas delimitan los periodos de alimento. Y en colores verde claro, magenta, violeta y agua el paciente marcó los eventos de ardor, náusea, agruras y acidez, respectivamente. Puede apreciarse una buena correlación de los eventos sintomáticos (marcados por el paciente) y los momentos en los que el pH desciende por debajo de 4. La fracción total de tiempo con $\text{pH} < 4$, el Índice de Síntomas y la Probabilidad de Asociación al Síntoma, fueron todos positivos para enfermedad por reflujo gastroesofágico en este paciente.

nivel al que se activa la enzima digestiva pepsina (que es un contribuyente clave para producir esofagitis) y C. En los sujetos normales sin enfermedad por reflujo gastroesofágico, el pH esofágico es mayor de 4 para una media de 98.5% del periodo monitorizado de 24 horas.

En cuanto a los parámetros o componentes del reflujo ácido utilizados para valorar el reflujo gastroesofágico, existen seis componentes principales arrojados por el estudio de pH metría. Los valores normales de éstos se derivaron, originalmente, de 50 sujetos asintomáticos control. Se debe hacer notar que no es necesario tener todos los parámetros en rango anormal para decir que un paciente tiene enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estos parámetros o componentes son:

- A) El porcentaje de tiempo total con pH < 4.0 (se mide en porcentaje y se considera normal hasta 4.45%) también se llama fracción total de tiempo con pH < 4 (se llama fracción total porque está compuesta de dos elementos: la fracción de tiempo con el paciente de pie, y la fracción de tiempo con el paciente en decúbito) o tiempo de exposición al ácido esofágico o índice de reflujo.^{36,37}
- B) La fracción (porcentaje) de tiempo con pH < 4 estando de pie.
- C) La fracción (porcentaje) de tiempo con pH < 4 estando acostado.
- D) La cantidad de episodios de reflujo ácidos en 24 horas (los que tienen pH < 4), que se cuantifican como normales hasta 46.9.³⁸
- E) Cantidad de episodios de reflujo prolongados (aquellos \geq a 5 minutos), considerándose normales hasta 3.5 en 24 horas.³⁹
- F) La duración del episodio de reflujo más prolongado. Este parámetro se mide en minutos y es normal hasta 19.8.⁵

Debido a que en muchos pacientes estudiados no todos los seis componentes eran uniformemente anormales, se desarrolló el índice compuesto, que se basa en las desviaciones estándar de cada uno de los seis componentes. Su fórmula le da determinado peso a cada componente del registro de pH acorde con la dependencia y confiabilidad de la medición. Este índice compuesto (puntuación DeMeester) se considera normal hasta un valor < 14.7 al 95° percentil. Es uno de los índices clásicos más usados; sin embargo, más adelante veremos los nuevos sistemas numéricos utilizados, que son aún más confiables y certeros.

Cuadro 1. Valores normales para la exposición del esófago a un pH < 4.

Componente	Media	DS*	95%**
Fracción de tiempo con pH < 4 (total %)	1.51	1.36	4.45
Fracción de tiempo con pH < 4 (erguido %)	2.34	2.34	8.42
Fracción de tiempo con pH < 4 (supino %)	0.63	1.0	3.45
Número de reflujo ácidos (reflujos/24 h)	19.00	12.76	46.9
Cantidad de reflujo ácidos prolongados (reflujos/24 h)	0.84	1.18	3.45
Reflujo ácido más prolongado (minutos)	6.74	7.85	19.8

*DS = desviación estándar.

**95° percentil de los valores normales para cada componente.

Se han agregado otros parámetros propuestos, como la duración media de reflujo durante el sueño, el número de reflujo por hora, el índice oscilatorio, etc. Ya se comentó que todos estos parámetros deben medirse con el paciente dormido, despierto, en ayunas (preprandial), durante las comidas y en el postprandio (120 minutos después de las comidas). Como puede apreciarse, diversos autores han aportado datos numéricos, medidas y desviaciones estándar, así como diferentes índices, evidenciando la dificultad para poder definir un patrón de normalidad en el reflujo gastroesofágico, y a partir de ello perfilar lo anormal. Se ha sugerido que estas diferencias observadas entre los distintos índices publicados pueden deberse, en buena medida, a los diversos modelos de aparatos de pH-metría que se encuentran en el mercado.

El índice de reflujo es el parámetro más importante y, para algunos autores, el único con validez en la práctica diaria. Se considera la variable mejor discriminadora *per se* para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Además, puede darnos una idea general del trazo y de qué tan severo es el reflujo. Y puede servir para clasificar a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en leve (IR < 10%), moderada (IR 10 – 20%) y severa (IR > 20%).

Es muy importante tomar en cuenta que los rangos normales para un grupo no siempre son aplicables a un paciente específico. En determinadas situaciones es más importante el hecho de que un evento clínico de reflujo (pirosis, dolor, tos) coincida en su presentación con el evento registrado como reflujo gastroesofágico en la pH-metría, que el estudio global en sí.

Esta asociación temporal entre la aparición de reflujo y de síntomas (correlación síntomas-reflujo) es particularmente importante en pacientes con síntomas atípicos.

Se han ideado varios sistemas numéricos o índices para valorar el reflujo; la mayoría se calcula con el mismo *software* del pH-metro, a partir de los mismos parámetros que ésta detecta. Estos sistemas numéricos son:

1. El *Índice de Síntomas* (IS),⁴⁰ diseñado por Wiener y sus colaboradores es la fracción (%) de episodios de reflujo sintomáticos, que se considera positiva cuando alcanza 50%. Este tiene una distribución bimodal, el Índice de Síntomas es alto (> 75%) en 98% de los pacientes con pirosis o dolor torácico y reflujo patológico, pero es bajo (< 25 %) en 81% de los pacientes con un estudio de pH-metría normal. La falacia del Índice de Síntomas es que no toma en cuenta el número de episodios de reflujo.

$$\frac{\text{Número de reflujo-Episodios de síntomas relacionados}}{\text{Número total de episodios sintomáticos}} \times 100\% = \text{IS}$$

2. El *Índice de Sensibilidad al Síntoma*. Para superar las limitantes del Índice de Sensibilidad se desarrolló el Índice de Sensibilidad al Síntoma, definido como el porcentaje de episodios de reflujo asociados con el síntoma,⁴¹ que se considera positivo cuando es de 10% o más. Sin embargo, este índice falla en tomar en consideración el número total de episodios sintomáticos, haciendo inútil su uso y es de valor limitado.

$$\frac{\text{Cantidad de síntomas-Episodios asociados a reflujo}}{\text{Cantidad total de episodios de reflujo}} \times 100\% = \text{ISS}$$

3. La *Probabilidad de Asociación al Síntoma* (PAS) es un cálculo propuesto por Weusten y colaboradores,⁴² es mucho más complejo; sin embargo, aparentemente el más certero. Este sistema divide el trazo en segmentos de dos minutos y detecta si un síntoma y ácido están presentes durante cada segmento de dos minutos. El análisis utiliza una tabla de eventualidad de los cuatro posibles resultados para cada segmento (ácido [+] síntoma [+]; ácido [+] síntoma [-]; ácido [-] síntoma [+]; o ácido [-] síntoma [-]), y considera que un valor de 95% representa una asociación positiva entre los síntomas y el ácido esofágico. El *software* del pH-metro provee este dato.

En la Figura 1 se puede apreciar un estudio de pH-metría esofágica positivo para enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El monitoreo del pH esofágico convencional de 24 horas tiene una sensibilidad de 77 a 100%, y todavía se considera el patrón de referencia para diagnosticar enfermedad por reflujo gastroesofágico.^{17,34,43-46} Sin embargo, como hemos explicado, los valores normales de exposición al ácido se han registrado en alrededor de una cuarta parte de los pacientes que, por todo lo demás, tienen esofagitis por reflujo típica y en alrededor de un tercio enfermedad por reflujo no erosiva.⁴⁷⁻⁵¹ También se sabe que la clasificación de exposición al ácido, normal o patológica, cambia en una minoría de pacientes a los que se practica el estudio de pH-metría por segunda ocasión.^{52,53} Con la gran velocidad con la que se están desarrollando las nuevas técnicas de pH metría inalámbrica Bravo⁵⁴⁻⁵⁷ y la pH-metría por impedancia, muy pronto otro estudio podría ser el patrón de referencia, aunque depende de que estas nuevas técnicas logren superar sus desventajas.⁵⁸ En la actualidad, la American Gastroenterological Association (AGA),⁵⁹ en sus lineamientos respecto al manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, manifiesta que el monitoreo de pH inalámbrico tiene mayor sensibilidad a los estudios con catéter para detectar la exposición patológica al ácido en el esófago debido a su periodo extendido de registro (48 h) y también ha demostrado una exactitud de registro superior al compararla con algunos catéteres. La pH-metría Bravo no está exenta de efectos colaterales y complicaciones.^{60,61,62} En la actualidad, la moneda está en el aire respecto a la pH metría convencional con catéter y la pH metría Bravo.

Aplicaciones de la pH metría en la practica clínica

La eficacia probada de los inhibidores de bomba de protones ha puesto al tratamiento de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico que acuden con síntomas típicos y atípicos (dolor torácico no cardiaco, singulto, laringitis o tos crónica) en manos de los médicos generales; sin embargo, no es infrecuente encontrar pacientes que no han recibido un adecuado tratamiento debido a problemas diagnósticos. No es raro valorar pacientes con laringitis de repetición tratados con analgésicos en aerosol de forma crónica, o con broncodilatadores. Es necesario que los especialistas repasemos los lineamientos sugeridos y los promovamos.

Las guías de la AGA⁶³ respecto al uso clínico del registro del pH esofágico sugieren:

1) El registro del pH esofágico está indicado para documentar la exposición anormal (patológica) (Cuadro 2) de ácido en el esófago^{64,65} en un paciente con endoscopia negativa (sin lesiones erosivas) en quien se considera para cirugía antirreflujo. El estudio debe realizarse después de haber suspendido su régimen de fármacos antisecretores, por lo menos durante una semana.

2) El registro del pH esofágico se indica para evaluar a pacientes después de una cirugía antirreflujo^{66,67} en quienes se sospecha que han vuelto a padecer reflujo anormal (una semana después de suspender los medicamentos antisecretores).

3) La pH metría esofágica se indica para evaluar pacientes con hallazgos endoscópicos normales o equívocos y síntomas de reflujo resistentes al tratamiento con inhibidores de bomba de protones^{4,68} (previa suspensión de fármacos antisecretores durante al menos una semana si es que el estudio se realiza con la finalidad de confirmar la exposición excesiva al ácido o mientras esté tomando su régimen de fármacos antisecretores, si es que lo que se busca es valorar la correlación síntoma-reflujo).

4) El registro de pH esofágico puede indicarse para detectar reflujo resistente en pacientes con dolor torácico,⁶⁹ después de una evaluación cardiológica normal.

5) La pH metría esofágica podría indicarse para evaluar pacientes con manifestaciones otorrinolaringológicas sospechosas (laringitis, faringitis, tos crónica)^{70,71} de enfermedad por reflujo gastroesofágico después que sus síntomas no desaparecen luego de al menos cuatro semanas de tratamiento con inhibidores de bomba de protones. Este estudio debe hacerse mientras el paciente continúa tomando su régimen de fármacos antisecretores para documentar el correcto apego al tratamiento.

6) El registro del pH puede indicarse para documentar enfermedad por reflujo concomitante en un adulto asmático,⁷² no alérgico, sospechoso de tener asma inducida por reflujo (el estudio se hace después de suspender el tratamiento antisecretor durante una semana). Aunque una prueba positiva no demuestra relación causa-efecto.

7) El registro del pH esofágico no está indicado para detectar o verificar esofagitis por reflujo¹⁸ (éste es un diagnóstico endoscópico).

8) La pH-metría esofágica convencional no está indicada para evaluar reflujo alcalino.⁷³

La manometría esofágica

Hace más de 125 años (1883), Kronecker y Meltzer realizaron la primera manometría esofágica^{74,75} en el departamento de Fisiología de la Universidad de Berlín. Para esto, utilizaron un sistema de balón lleno de aire a modo de transductor de presión en un intento de comenzar a estudiar las presiones esofágicas. Al inicio, estos científicos trataron de realizar sus experimentos en un perro, pero al darse cuenta que el experimento no funcionaba correctamente, decidieron ser ellos mismos sus propios voluntarios. Desafortunadamente, el aparato desplegab respuestas retardadas a los rápidos cambios de presión del esófago, rindiendo datos inexactos. Aun así, el estudio se introdujo a la práctica clínica para el año de 1894. En 1940 Ingelfinger y Abbot⁷⁶ se encontraron con problemas similares al intentar con un balón lleno de agua; posteriormente (1950) se trató con catéteres llenos de agua conectados a transductores externos. En 1967 se utilizaron sistemas que administraban una infusión constante de pequeñas cantidades de agua, demostrándose que esta infusión constante de agua dentro del catéter podía⁷⁷ superar la presión

Cuadro 2. Prevalencia de síntomas en pacientes con exposición normal y anormal al ácido esofágico

<i>Síntomas reportados por los pacientes con sospecha de alteraciones esofágicas</i>	<i>Valores normales con exposición al ácido esofágico (%) (n=138)</i>	<i>Valores anormales con exposición al ácido esofágico (%) (n=166)</i>
Pirosis	66 (48)	112 (68)
Regurgitación de ácido	66 (48)	100 (60)
Dolor retroesternal	84 (61)	95 (57)
Náusea	44 (32)	63 (38)
Dolor faríngeo	21 (15)	32 (19)

Tomada y modificada parcialmente de: Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 1990;335(8683):205-208.

basal ejercida por el esfínter esofágico inferior sobre la superficie del catéter instalado en el esófago. Hasta que se logró obtener⁷⁸ una buena correlación entre las medidas de presión y fuerza del esfínter esofágico inferior con este sistema, y definida así en la actualidad la manometría esofágica como un procedimiento especializado que se utiliza para evaluar la presión del esfínter esofágico inferior y superior, la amplitud de las contracciones del cuerpo esofágico, así como la secuencia de peristalsis. Este estudio se ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas, y en los últimos años el sistema *Medicare* reembolsa más de 14,000 manometrías esofágicas al año,⁷⁹ además de considerarse el patrón de referencia para la valoración de la actividad motora esofágica. Sin embargo, algunos autores⁸⁰ aún ponen en duda su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las alteraciones esofágicas.

Cuestiones técnicas

La manometría se realiza más en pacientes con síntomas sugerentes de algún trastorno motor esofágico, casi siempre en quien ya se ha descartado una lesión estructural por endoscopia o esofagograma. Desafortunadamente, a pesar de existir una gran cantidad de datos hay pocos estudios bien diseñados que valoran la utilidad clínica real de muchas de las anomalías manométricas descritas en la bibliografía. Además, las diferencias en el proceder técnico del estudio entre los diferentes laboratorios y la variabilidad en la interpretación, incluso entre los llamados expertos,⁸¹ hacen aún más difícil elaborar procedimientos estrictos para llegar a valores bien establecidos en la práctica clínica. Como tal, gran parte de la evidencia clínica útil se basa en estudios observacionales y en la opinión de los expertos. Es indudable que la manometría esofágica es un estudio clínicamente útil que frecuentemente provee nueva información que suele cambiar el diagnóstico y tratamiento del paciente para bien, en especial cuando se practica en conjunto con otros estudios coadyuvantes.⁸²⁻⁸⁶

A últimas fechas existen dos tipos de sistemas de registro manométrico: los basados en un sistema de perfusión de agua (que utilizan una bomba de infusión neumo-hidráulica),^{87,88} y los más modernos basados en transductores de estado sólido.⁸⁹ Ambos tienen puntos a favor y en contra, y optar por alguno de los dos depende más bien de cómo son vistos estos puntos fuertes y débiles.

El catéter de motilidad esofágica está marcado a lo largo de su superficie a manera de regla, con indicación de

las marcas a los 0, 5, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20 cm y más. En dirección distal (hacia la punta del catéter) y proximal (lugar donde se conecta con los registradores de presión). La marca del centímetro 0 debe corresponder con un punto específico en el catéter cercano a su extremo distal (punta). En los catéteres de infusión de agua, el puerto de infusión más distal (o transductor) debe corresponder con el punto 0, y en los catéteres de estado sólido éste corresponde con el transductor más distal (aunque éste no siempre es el caso). La distancia entre los puertos de infusión o transductores debe conocerse; generalmente corresponde en estos catéteres a 5 cm, de tal modo que el puerto de infusión o transductor más distal corresponde a la marca 0, el segundo a la marca de los 5 cm, el tercero a los 10 cm y el cuarto a los 20 cm. De este modo, cuando se coloca la sonda en el paciente a través de la nariz puede cuantificarse perfectamente a qué distancia a partir de la nariz se encuentra el punto cero del catéter (que está muy cerca de la punta del catéter). Los sistemas actuales basados en computadoras extrapolan las mediciones y muestran la distancia a la que se encuentran los transductores o puertos a partir de la nariz del paciente sobre la pantalla de la computadora, así como el grado de presión detectado (en mmHg) en cada punto. Cada puerto de infusión corresponde al orificio de salida de un conducto de aproximadamente 0.8 mm de diámetro por donde se infunde líquido. Los modernos transductores de estado sólido son de dos tipos: 1) unidireccional, los que miden la presión solo en una dirección y 2) circunferencial, donde la presión se mide a partir de todos los lados y automáticamente promediada dentro del transductor y que tienen utilidad especial para medir las presiones en los dos esfínteres y la hipofaringe, puesto que estas zonas tienen presiones asimétricas.^{90,91} Estos modernos transductores han reemplazado a la mayor parte de los sistemas por infusión de agua; además, proveen una tecnología que es mucho más amigable para el técnico. Estos sistemas son capaces de registrar con exactitud la dinámica de las presiones esofágicas cualitativa y cuantitativamente, permitiendo estudios precisos de las presiones del esfínter esofágico inferior y superior, presión de relajación o residual, y de las presiones del cuerpo esofágico, su duración y si se desea su velocidad.

Antes de realizar el estudio, es necesario calibrar el catéter. En la calibración se aplica una presión conocida a los transductores que se compara con la que aparece

en la pantalla. Los sistemas de estado sólido se calibran colocando los transductores dentro de un manómetro de mercurio a 0 y 100 mmHg ó 0 y 50 mmHg. Los sistemas de infusión se calibran purgando el catéter con agua e infundiéndola igualmente hacia los transductores. El cero se prueba sosteniendo el catéter de forma horizontal al mismo nivel de los transductores. Elevar el catéter de forma horizontal 50 cm por arriba del nivel de los transductores incrementa a 37 mmHg que podrá observarse en la pantalla. Una prueba sencilla para evaluar el sistema consiste en tocar gentilmente los transductores u ocluir cada orificio en el catéter mientras se observa la respuesta en la pantalla.

El estudio debe realizarse, exclusivamente, con el paciente en decúbito dorsal para obtener las mediciones que corresponden al esfínter esofágico inferior y al cuerpo esofágico, puesto que la mayoría de los valores normales son resultado de estudios realizados en esta posición. Los valores considerados actualmente normales se obtuvieron a partir de un estudio efectuado en 1987 en 95 adultos voluntarios,⁹² y son los valores utilizados hasta la fecha en la mayoría de los laboratorios. De hecho, ya se tiene bien contemplado que el número de contracciones efectivas es más frecuente en los estudios que se realizan con el paciente en posición erguida.⁹³

Realización del estudio y valores normales

Antes de efectuar el estudio debe hacerse una acuciosa historia clínica, pues quienes tienen disfunciones esofágicas suelen tener síntomas que fácilmente pueden confundir a los revisores si es que no se tiene, al menos, la sospecha del padecimiento que probablemente se detectará con el estudio. Entre los padecimientos que pueden confundir al técnico en el momento de realizar el estudio se encuentran: acalasia, estómago intratorácico, hernias hiatales grandes, divertículos esofágicos y el divertículo de Zenker, y los pacientes a quienes se les han practicado cirugías extensas del esófago, si es que no son previamente detectados por otros estudios, o cuando menos sospechados clínicamente.⁹⁴⁻⁹⁷ Siempre que se evalúa a un paciente con alguno de los padecimientos mencionados, debe tenerse en mente que es común obtener registros desconcertantes, y estar preparado para interpretar lo mejor posible los hallazgos.

También debe señalarse que el procedimiento suele tener “mala fama” entre los pacientes; muchos de ellos acuden al consultorio manifestando que les han referido

que el estudio no es agradable, que genera dolor y muchas náuseas. Está en las manos del médico, la enfermera y el técnico tranquilizar al paciente y comentarle que sólo es necesario colocarle una sonda, y después de ello sólo tendrá que deglutir cuando se lo indiquen, y dar tragos de agua cuando sea necesario. Si en algún momento el paciente siente náusea se sugiere pedirle que deje caer sus hombros y respirar profundo a modo de relajación. También ayuda pedirles que sostengan el conector del catéter con una mano y un vaso con agua en la otra mano para distraerlos un poco. Siempre debe procederse primero a explicarles en qué consiste el estudio, cuál es su finalidad y cómo se realiza. El paciente debe sentarse en la mesa de exploración y proceder a colocarle la sonda de la manera habitual, previa lubricación con gel y tratando de colocarla lo más gentilmente posible.

La habilidad de colocar la sonda de la forma menos traumática puede hacer la diferencia entre un buen y un mal estudio. Puede sentirse algo de resistencia a la altura del esfínter esofágico inferior en los pacientes con acalasia. De inicio, trataremos de colocar el punto cero de la sonda a unos centímetros del esfínter esofágico inferior, pues ésta será la primera zona a evaluar. Para esto, quizá ya se haya medido por endoscopia el punto en la unión esofagogástrica o escamo-columnar, y si no es así, de cualquier forma podrá localizarse con precisión gracias a este estudio. El catéter debe avanzarse hasta unos 3 a 4 cm dentro del estómago. Ver en la pantalla el paso del catéter resultará muy útil en este punto. Si estamos haciendo bien las cosas, el transductor más distal mostrará un incremento en la presión conforme pase primeramente hacia el esfínter esofágico inferior, y posteriormente un descenso de presión al pasarlo. Una vez colocada correctamente la sonda en ese sitio hay que pedirle al paciente que se acueste, para dar inicio al estudio.

El estudio se lleva a cabo secuencialmente y, paso a paso, primero evaluando el esfínter esofágico inferior, después el músculo liso del cuerpo esofágico, posteriormente el esófago proximal y el esfínter esofágico superior, si está indicado. Un estudio sistemático permitirá la correcta evaluación de la presión del esfínter esofágico inferior, localizar el borde inferior y el superior del mismo, determinar su longitud, su presión residual, la fuerza, presiones y función generadas a cada punto del cuerpo esofágico distal y, en último punto, la evaluación del esófago proximal y finalizar con el esfínter esofágico superior si la situación clínica lo amerita.

El estudio se realiza marcando la posición en la que se encuentran los transductores y registrando las presiones que estos detectan. Es prudente comenzar pidiendo al paciente que de un respiro profundo para verificar que el transductor más distal se encuentra en el estómago. Las presiones en la cavidad abdominal aumentan con la inspiración y bajan con la expiración (porque entra y sale del área del esfínter esofágico inferior). A esto se le denomina: punto de inversión respiratoria (PIR); es decir, el punto al que el transductor cruza el diafragma hacia el tórax. De modo contrario, las presiones registradas en el tórax (que se ubican en el esfínter), bajan con la inspiración y suben con la expiración. Después de ubicar correctamente estos puntos puede comenzarse a sacar la sonda poco a poco y se le va pidiendo al paciente que de tragos de agua (de 5 mL) a cada centímetro que se va sacando. De este modo se podrán registrar todas las presiones generadas en el esófago a cada centímetro del mismo. Este proceso se denomina mapeo manométrico esofágico. Hay que iniciar el retiro del catéter un centímetro a la vez, marcando en la pantalla cada movimiento de retiro (siempre que el catéter cambia de posición al salir, este movimiento deberá marcarse en la pantalla). Secuencialmente, lo primero que observaremos es el aumento en la presión, conforme el transductor entra al esfínter esofágico inferior. Justo este momento cuando el transductor más distal se encuentra en el esfínter esofágico inferior, el resto de los transductores se encontrarán 5, 10 y 15 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, respectivamente, en el esófago distal (parte inferior del cuerpo esofágico).

Los transductores a 5 y 10 cm del esfínter esofágico inferior siempre se ubican en un área de músculo liso. En cuanto al transductor ubicado a 15 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, dependiendo de la longitud del esófago de cada paciente, éste se encontrará en una zona de músculo liso cuando el esófago es largo, o en una zona de presión baja (espacio donde existe una combinación de músculo liso y músculo esquelético, localizado cerca del arco aórtico y llamado área de presión baja) cuando el esófago es corto.⁹⁸ Hay que dar tragos de agua de 5 mL, espaciados cada centímetro que se saca la sonda para valorar la relajación del esfínter esofágico inferior y los patrones de relajación en el esófago distal (se les debe pedir a los pacientes que no deglutan entre cada trago solicitado para no alterar las ondas que se captan en la pantalla); no debe pasarse por alto, al evaluar la presión

de relajación del esfínter esofágico inferior, cuyo valor se registra al relajarse el mismo después de un trago de agua. Conforme se saca la sonda, el médico se va dando cuenta de las estructuras, como el borde proximal o superior del esfínter esofágico inferior, que es el punto en el que el transductor cae completamente fuera del esfínter esofágico inferior y se encuentra claramente en el esófago (este es el punto más idóneo para la colocación de las sondas de pH). Al proceder de este modo llega el momento de evaluar el esófago proximal, retirando el catéter centímetro a centímetro hasta localizar la zona de alta presión del esfínter esofágico superior con el transductor proximal, alrededor de 18 a 28 cm más arriba del esfínter esofágico inferior. La mayoría de los trastornos de la motilidad esofágica suceden en el músculo liso distal. La motilidad esofágica proximal sólo debe estudiarse en pacientes con alteraciones músculo-esqueléticas o de la colágena, como la escleroderma. Al localizar la posición del esfínter esofágico superior se podrá calcular la longitud del cuerpo esofágico. Al hacer un mapa y determinar la posición de los diferentes transductores en el esófago distal y proximal, se logra un entendimiento integrado de lo que se ve y a qué nivel se localiza. Los valores normales utilizados actualmente ya están debidamente establecidos (Cuadro 3). La obtención de registros manométricos de alta fidelidad requiere un entendimiento completo de cómo opera el sistema manométrico, así como la atención cuidadosa a la técnica. Los registros de mala calidad, inevitablemente, llevan a interpretaciones erróneas.

Los siguientes son algunos puntos que es necesario conocer para poder interpretar adecuadamente una manometría esofágica:

a) La zona de alta presión a nivel de la unión esofágico-gástrica fisiológicamente es una zona asimétrica con una longitud entre 2 y 4 cm atribuida al efecto compuesto del esfínter esofágico inferior y la crura derecha circundante del diafragma.^{99,100,101}

b) El tono intrínseco del esfínter esofágico inferior es una propiedad del músculo liso en sí mismo y su inervación autonómica.^{102,103} La presión intra-abdominal, la distensión gástrica, las hormonas, varios alimentos, y los medicamentos alteran su presión intrínseca, la cual típicamente va de 10 a 45 mmHg. La longitud normal del esfínter esofágico inferior es de 3 a 5 cm. Su relajación se valora como la diferencia entre el nadir de relajación y la presión gástrica.

Cuadro 3. Criterios de función esofágica normal y alteraciones de la motilidad primaria*

Patrón de motilidad	Presión de descanso del esfínter esofágico inferior (10-45 mmHg)	Presión residual del esfínter esofágico inferior (≤ 8 mmHg)	Ondas peristálticas efectivas (≥ 30 mmHg)	Ondas peristálticas inefectivas ^a (<30 mmHg)	contracciones (no peristálticas) simultáneas (>30 mmHg)
Normal	10-45 mmHg	≤ 8 mmHg	≥ 7 mmHg	≤ 2 ondas	≤ 1 contracción
Acalasia	Normal ≤ 45 mmHg Anormal >45 mmHg	>8 mmHg	0	0	10 contracciones
Espasmo difuso del esófago	Normal ≤ 45 mmHg Anormal >45 mmHg	Normal ≤ 8 mmHg Anormal >8 mmHg	1-8 ondas	≤ 2 ondas	>1 <10 contracciones 0
<i>Esófago hipercontráctil</i>					
Esfínter esofágico inferior hipertensivo	>45 mmHg	≤ 8 mmHg			
<i>Esófago en cascanueces</i>			7 – 10 ondas ^b	≤ 2 ondas	≤ 1 contracción
<i>Esófago hipocontráctil</i>					
Esfínter esofágico inferior hipotenso	<10 mmHg	≤ 8 mmHg			
Motilidad esofágica inefectiva			0-7 ondas	3-10 ondas	≤ 1 contracción

^a Tres u 8 cm por arriba del esfínter esofágico inferior.

^b Promedio de amplitud de 10 tragos (20 contracciones 3 y 8 cm arriba del esfínter esofágico inferior) > 180 mmHg.

*Modificada de la referencia 94.

c) El cuerpo esofágico es un tubo con una capa muscular circular interna, y una capa longitudinal externa.

d) La peristalsis primaria es la que se inicia con la deglución y es evidente poco después que la contracción esofágica atraviesa el esfínter esofágico superior y progresa distalmente a velocidad de 2-4 cm por segundo. La peristalsis secundaria es la que puede ser provocada a cualquier nivel del esófago en respuesta a la distensión luminal y progresa a partir del punto de estímulo distal. El efecto mecánico de la peristalsis es una onda de extracción que ordeña el esófago y permite su depuración.¹⁰⁴ Uno de los mayores elementos de análisis es la integridad de la peristalsis esofágica.

e) Los elementos musculares del esfínter esofágico superior son: el cricofaríngeo, el esófago adyacente y el constrictor inferior adyacente. Su evaluación manométrica es difícil ya que es muy corto (1 cm) y es una zona anatómica compleja que se mueve ampliamente (2-3 cm) durante la deglución, mientras que el sensor puede moverse sólo 1 cm.^{105,106}

Aplicación clínica de los estudios de manometría

La última evaluación general que emitió la AGA respecto a la manometría esofágica se publicó en el año 2005,¹⁰⁷

y es un resumen y actualización de las guías emitidas en 1994.¹⁰⁸ En esos lineamientos se describe que la utilidad de la manometría esofágica en la práctica clínica reside en tres campos:

1. Definir de forma exacta la función motora esofágica.
2. Definir la función motora anormal y
3. Delinear un plan de tratamiento basado en las anomalías motoras.

La disfagia es el síntoma que, en ausencia de obstrucción, más a menudo se asocia con una anomalía manométrica, y con la razón más común para realizar una manometría. Más de 50% de los pacientes estudiados por disfagia tendrán una alteración. La acalasia es un trastorno cuyo término significa “falla para relajarse”, y describe la característica predominante de este trastorno; un esfínter esofágico inferior que no se relaja adecuadamente. Hasta la fecha, su causa exacta se desconoce, aunque se han sugerido causas degenerativas, autoinmunes, e infecciosas. Patológicamente se encuentra una respuesta inflamatoria en parches en el plexo mioentérico de Auerbach, con numerosos eosinófilos, y células cebadas, sustento de la sospecha del origen inmunológico. El diagnóstico deberá sospecharse inicialmente en alguien que presenta disfagia a sólidos y líquidos con regurgi-

tación de saliva. En este padecimiento la manometría esofágica es la prueba clave para establecer el diagnóstico.¹⁰⁹⁻¹¹³ (Figura 2). Igualmente, debemos recordar que éste es el trastorno motor esofágico con las opciones de tratamiento más claras, y por lo tanto un diagnóstico en el que estamos interesados en hacer correctamente. El espasmo esofágico difuso (espasmo esofágico distal) es un diagnóstico donde frecuentemente terminan los pacientes

catalogados como con dolor torácico de origen no cardíaco. Esta es una tendencia que debemos tratar de evitar en lo posible.^{114,115,116} El esófago hipercontráctil, que abarca el esófago en cascanueces, el esfínter esofágico inferior hipertensivo y la presión del esfínter esofágico inferior residual elevada rara vez se asocian con alteraciones clínicas del tránsito del bolo alimenticio, al igual que el espasmo esofágico difuso se asocia, más bien, con

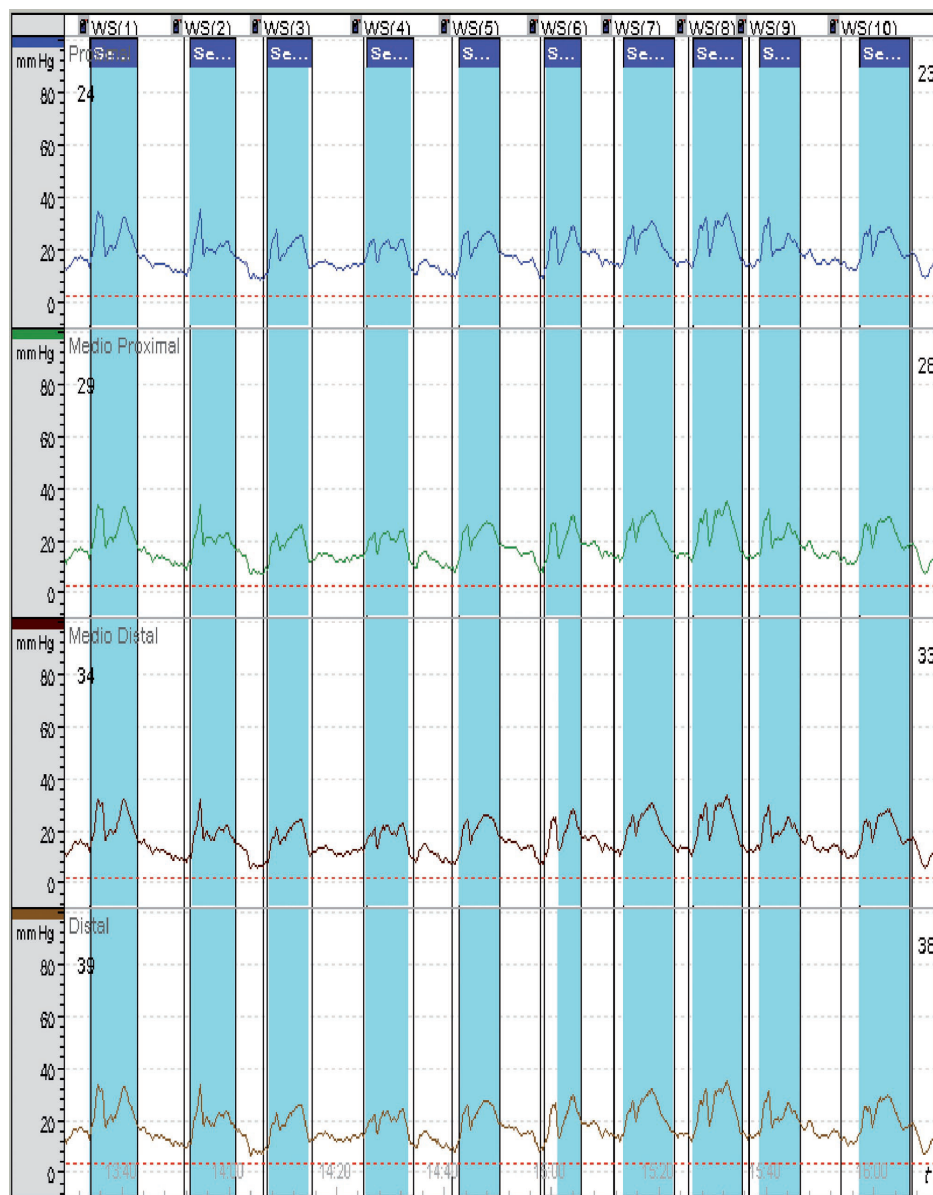


Figura 2. En esta imagen se aprecia un trazo de manometría esofágica, tal como se observa en la pantalla al momento de realizar el estudio. En esta paciente se pueden apreciar el transductor distal, medio distal, medio proximal y proximal, ubicados a 39, 34, 29 y 24 cm (zona del tercio distal) de la nariz respectivamente. Se observan ondas en general de baja amplitud (< 30 mmHg) simultáneas (a todos los niveles) con morfología en espejo. A esta paciente se le diagnosticó acalasia clásica.

dolor torácico no cardiaco, y también debemos tener en mente que estos trastornos pueden ser vistos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico,^{117,118} la manometría también está indicada para establecer estos diagnósticos. En cuanto al papel de la manometría en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, muchos investigadores han demostrado alteraciones manométricas asociadas con enfermedad por reflujo gastroesofágico,^{119,120} pero desde un punto de vista diagnóstico la utilidad de cada una de ellas es limitada por aspectos de sensibilidad o especificidad. En relación con el rol de la manometría en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la realidad actual es que: 1) los parámetros manométricos son malos predictores de la respuesta a la terapia y 2) La terapia farmacológica actual para mejorar la función peristáltica o la presión de la unión esofagogástrica es muy limitada.^{121,122} Sin embargo, hay autores que en relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico consideran que todo paciente apto para cirugía de reflujo debería tener un estudio de manometría para descartar escleroderma y acalasia, ya que si se practica una cirugía antirreflujo en un paciente con estos diagnósticos es muy probable que desarrolle disfagia de muy difícil tratamiento.

Existe controversia en cuanto a la aplicación de la manometría esofágica en la evaluación de pacientes con dolor torácico; sin embargo, algunos investigadores la consideran de utilidad.¹²³⁻¹²⁶ Es claro que un diagnóstico específico de una causa esofágica para el dolor torácico no cardiaco se puede llegar a hacer en algunos pacientes y aunque es raro que el paciente demuestre una motilidad esofágica anormal concurrente con el dolor torácico, esto resolvería contundentemente la asociación. Así que, actualmente, las guías recomiendan la manometría esofágica después de que la enfermedad por reflujo gastroesofágico ha sido descartada ya sea por una prueba terapéutica con terapia antisecretora, endoscopia, o prueba de pH en conjunto con prueba de respuesta ante estímulo (administrar ácido intra-esofágico, inyección de edrofonio, o distensión con balón). Las anormalidades de motilidad más comunes en pacientes con dolor torácico son: esófago en cascanueces y motilidad esofágica inefectiva.

Las anormalidades manométricamente evidentes de peristalsis y de la función del esfínter esofágico inferior pueden estar asociadas con enfermedades sistémicas que afectan el músculo liso o el sistema nervioso autónomo.

El patrón de disfunción evidente en escleroderma y otras enfermedades de la colágena es de peristalsis disminuida o ausente en la mitad distal o dos tercios del esófago, y presión del esfínter esofágico inferior disminuida o ausente con función preservada en el tercio proximal del esófago y el esfínter esofágico superior.^{127,128}

Otros padecimientos en los que se pueden observar alteraciones de la motilidad esofágica son: la enfermedad de Chagas, la diabetes (debido a su neuropatía autónoma), la amiloidosis, y el mixedema.^{129,130}

REFERENCIAS

1. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969;56(12):912-914.
2. Falor WH, Hansel JR, Chang B, et al. Outpatient 24-hour esophageal monitoring by pH telemetry. *Gastroenterology* 1980;78:1163-1168.
3. Vakil N, Veldhuyzen van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease (GERD) a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900-1920.
4. Sontag SJ. Rolling review: gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(3):293-312.
5. Emde C, Garner A, Blum AL. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations. *Gut* 1987;28(9):1177-1188.
6. McLauchlan G, Rawlings JM, Lucas ML, et al. Electrodes for 24 hours pH monitoring--a comparative study. *Gut* 1987;28(8):935-939.
7. Duroux P, Emde C, Bauerfeind P, et al. The ion sensitive field effect transistor (ISFET) pH electrode: a new sensor for long term ambulatory pH monitoring. *Gut* 1991;32(3):240-245.
8. Weusten BL, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, et al. Spatiotemporal characteristics of physiological gastro-oesophageal reflux. *Am J Physiol* 1994;266(3 Pt 1):G357-362.
9. Branicki FJ, Evans DF, Ogilvie AL, et al. Ambulatory monitoring of oesophageal pH in reflux oesophagitis using a portable radiotelemetry system. *Gut* 1982;23(11):992-998.
10. Evans DF. Twenty-four hour ambulatory oesophageal pH monitoring: an update. *Br J Surg* 1987;74(3):157-161.
11. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Esophageal 24-h pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode? *Am J Gastroenterol* 1990;85(11):1463-1467.
12. Mattox HE 3rd, Richter JE, Sinclair JW, et al. Gastroesophageal pH step-up inaccurately locates proximal border of lower esophageal sphincter. *Dig Dis Dgsi* 1992;37(8):1185-1191.
13. Singh S, Price JE, Richter JE. The LES locator: accurate placement of an electrode for 24-hour pH measurement with a combined solid state pressure transducer. *Am J Gastroenterol* 1992;87(8):967-970.
14. Schofield PM, Bennett DH, Whorwell PJ, et al. Exertional gastro-oesophageal reflux: a mechanism for symptoms in

- patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6585):1459-61.
15. Fass R, Hell R, Sampliner RE, et al. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999;44(11):2263-2269.
 16. Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. Functional evaluation in esophageal disease. *Front Gastrointest Res* 1994;22:71-108.
 17. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A, et al. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1994;39(1):199-205.
 18. Vitale GC, Cheadle WG, Sadek S, et al. Computerized 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring and esophagogastroduodenoscopy in the reflux patient. A comparative study. *Ann Surg* 1984;20(6):724-728.
 19. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987;28(9):1145-1150.
 20. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, et al. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;93(1):85-90.
 21. Fink SM, McCallum RW. The role of prolonged esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *JAMA* 1984;252(9):1160-1164.
 22. Grande L, Pujol A, Ros E, et al. Intraesophageal pH monitoring after breakfast + lunch in gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1988;10(4):373-376.
 23. Galmiche JP, Guillard JF, Denis P, et al. Etude du pH oesophagien en periode postprandiale chez le sufet normal et au course du syndrome de reflux gastro-oesophagien: Interet diagnostique d'un score de reflux acide. *Gastroenterol Clin Biol* 1980;4:531-539.
 24. Jørgensen F, Elsborg L, Hesse B. The diagnostic value of computerized short-term oesophageal pH-monitoring in suspected gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(3):363-368.
 25. Ottington Y, Ampelas M, Voigt JJ, et al. Comparison de trios methods d'eenregistrement du pH oesophagien dans le diagnostique du reflux gastro-oesophagien acide. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:609-615.
 26. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335(8683):205-208.
 27. Tefera L, Fein M, Ritter MP, et al. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Am Surg* 1997;63(10):933-936.
 28. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):131-137.
 29. Longo JD, Orlando RC. Nonerosive reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53(2):127-141.
 30. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease-current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):303-314.
 31. DeVault KR. Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23 suppl 1:33-9.
 32. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140(7):518-27.
 33. Katzka DA, Paoletti V, Leite L, et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996;91(10):2110-2113.
 34. Dhiman RK, Saraswat VA, Mishra A, et al. Inclusion of supine period in short-duration pH monitoring is essential in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1996;41(4):764-772.
 35. Cheadle WG, Vitale GC, Sadek SA, et al. Computerized ambulatory esophageal pH monitoring in 50 asymptomatic volunteer subjects. Results and clinical implications. *Am J Surg* 1988;155(3):503-508.
 36. Kim GH, Huh KC, Lee YC, et al. Normal ambulatory 24-hour esophageal pH values in Koreans -a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2008;23(6):954-958.
 37. Pehl C, Keller J, Merio R, et al. Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität; Arbeitsgruppe für gastrointestinale Funktionsstörungen und Funktionsdiagnostik der Osterreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. [Esophageal 24 hour-pH metry. Recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and the Study Group for Gastrointestinal Functional Disorders and Function Diagnostics of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology] *Z Gastroenterol* 2003;41(6):545-556.
 38. Spencer J. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(suppl 1):24-29.
 39. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62(4):325-332.
 40. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988;83(4):358-361.
 41. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86(2):160-164.
 42. Weusten BLAM, Roelofs JMM, Akkermans LMA, et al. The symptom association probability: An improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-1745.
 43. Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four-hour esophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology* 1981;80(5 pt 1):957-961.
 44. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87(9):1102-1111.
 45. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989;34(1):71-78.
 46. Masclee AA, de Best AC, de Graaf R, Cluysenaer OJ, et al. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(3):225-230.
 47. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, Voderholzer WA, et al. Diagnostic value of histology in non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1996;39(2):151-154.

48. Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J, Vantrappen G. How well can quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease? *Dig Dis Sci* 1995;40(6):1317-1324.
49. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110(6):1982-1996.
50. Olden K, Triadafilopoulos G. Failure of initial 24-hour esophageal pH monitoring to predict refractoriness and intractability in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86(9):1142-1146.
51. Quigley EMM: 24-hour pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: Already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1071-1075.
52. Jhonsson F, Joelsson B. Reproducibility of ambulatory oesophageal pH monitoring. *Gut* 1988;29:886-889.
53. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci*. 1988;33(9):1127-1133.
54. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):740-749.
55. Pandolfino JE, Kwiatek MA. Use and utility of the Bravo pH capsule. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):571-578.
56. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Prolonged pH monitoring: Bravo capsule. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15(2):307-138.
57. Pandolfino JE. Bravo capsule pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):8-10.
58. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, et al. Patients with functional heartburn are more likely to report retrosternal discomfort during wireless pH monitoring. *Gastrointest Endosc*. 2005 Dec;62 (6):834-841.
59. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1383-1391.e5
60. Prakash C, Jonnalagadda S, Azar R, et al. Endoscopic removal of the wireless pH monitoring capsule in patients with severe discomfort. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(5):828-32.
61. Food and Drug administration. MAUDE database. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.cfm> Accessed 20/01/2009
62. de Hoyos A, Esparza EA, Loredo ML. Cold and Hot Snare Endoscopic Techniques for Removal of the Bravo pH Monitoring Capsule. *Digestion*. 2009;79(1):14-16.
63. Kahrilas PJ, Quigley EMM. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981-1996.
64. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-1386.
65. Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Jansen EH, Tuynman HARE et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastro-esophageal reflux disease (abstr). *Gastroenterology* 1995;198:A137.
66. Spechler SJ, Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. *N Engl J Med* 1992;326:786-792.
67. Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher G, DeMeester TR et al. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1994;220:472-481.
68. Bell NJV, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:118-124.
69. Editorial (No hay autores listados). The oesophagus and chest pain of uncertain cause. *Lancet* 1992;339:583-584.
70. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis.' *Gastroenterology* 1991;100: 305-310.
71. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104:1321-1322.
72. Nagel RA, Brown P, Perks WH, Wilson RS, et al. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in morning dipper asthmatics. *BMJ* 1988;297:1371-1373.
73. Pelligrini CA, DeMeester TR, Wernley JA, Johnson LF, et al. Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1978;135:177-184.
74. Kronecker H, Meltzer SJ. Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung. *Arch Ges Anat Physiol* 1883;7(Suppl):328-332.
75. Meltzer SJ. Recent experimental contributions to the physiology of deglutition. *NY State J Med* 1894;59:389-392.
76. Ingelfinger FJ, Abbot WO. Intubation Studies of the Human Small Intestine: Diagnostic Significance of Motor Disturbances. *Am J Dig Dis Sic* 1940; 7:468-474.
77. Winans CS, Harris LD. Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology* 1967;52(5):773-778.
78. Cohen S, Harris LD. Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal sphincter strength. *Gastroenterology* 1970;58(2):157-162.
79. Ali MA, Lacy BE. Esophageal manometry and pH monitoring: gastroenterologists' adherence to published guidelines. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(7):584-590.
80. Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1077-1089.
81. Nayar DS, Khandwala F, Achkar E, Shay SS, et al. Esophageal manometry: assessment of interpreter consistency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(3):218-224.
82. Katz PO, Menin RA, Gideon RM. Utility and standards in esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):620-626.
83. Lacy BE, Paquette L, Robertson DJ, et al. The Clinical Utility of Esophageal Manometry. *J Clin Gastroenterol* 2009.
84. Mehendiratta V, Dimarino AJ, Cohen S. Clinical Utility of Selective Esophageal Manometry in a Tertiary Care Setting. *Dig Dis Sci* 2008.
85. Rangunath K, Williams JG. A review of oesophageal manometry testing in a district general hospital. *Postgrad Med J* 2002;78(915):34-36.
86. Hart PA, Arora A, Francis DL. Utility of software analysis of esophageal manometry studies in patients with aperistalsis. *Dis Esophagus* 2009;22(1):80-83.
87. Stef JJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Linehan JH, et al. Intraluminal esophageal manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures. *Gastroenterology* 1974;67(2):221-230.
88. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, et al. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977;73(1):23-27.

89. Takeuchi S, Tohara H, Kudo H, Otsuka K et al. An optic pharyngeal manometric sensor for deglutition analysis. *Biomed Microdevices* 2007;9(6):893-899.
90. Castell JA, Dalton CB, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in humans. *Am J Physiol* 1990;258(2 Pt 1):G173-178.
91. Pursnani KG, Oeffner C, Gideon RM, Castell DO. Comparison of lower oesophageal sphincter pressure measurement using circumferential vs unidirectional transducers. *Neurogastroenterol Motil* 1997;9(3):177-180.
92. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blackwell JN, et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci* 1987;32(6):583-592.
93. Tutuian R, Elton JP, Castell DO, Gideon RM, et al. Effects of position on oesophageal function: studies using combined manometry and multichannel intraluminal impedance. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15(1):63-67.
94. Gideon RM. Manometry: technical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(2):243-255.
95. Tutuian R, Castell DO. Esophageal function testing: role of combined multichannel intraluminal impedance and manometry. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(2):265-275.
96. Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15(6):591-606.
97. Cho YK, Choi MG, Park JM, Oh JH, et al. Evaluation of esophageal function in patients with esophageal motor abnormalities using multichannel intraluminal impedance esophageal manometry. *World J Gastroenterol* 2006;12(39):6349-6354.
98. Meyer GW, Austin RM, Brady CE, Castell DO. Muscle anatomy of the human esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(2):131-134.
99. Liu J, Parashar VK, Mittal RK. Asymmetry of lower esophageal sphincter pressure: is it related to the muscle thickness or its shape? *Am J Physiol* 1997;272(6 Pt 1):G1509-1517.
100. McLean TR, Bombeck CT, Nyhus LM. Preservation of lower esophageal sphincter asymmetry after acid-induced abolition of the high-pressure zone. *Am Surg* 1986;52(8):418-422.
101. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999;44(4):476-482.
102. Goyal RK, Sangree MH, Hersh T, Spiro HM. Pressure inversion point at the upper high pressure zone and its genesis. *Gastroenterology* 1970;59(5):754-759.
103. Holloway RH, Blank EL, Takahashi I, Dodds WJ, et al. Electrical control activity of the lower esophageal sphincter in unanesthetized opossums. *Am J Physiol* 1987;252(4 Pt 1):G511-21.
104. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94(1):73-80.
105. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Logemann JA, et al. Upper esophageal sphincter function during deglutition. *Gastroenterology* 1988;95(1):52-62.
106. Dire C, Shi G, Manka M, Kahrilas PJ. Manometric characteristics of the upper esophageal sphincter recorded with a microsleeve. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1383-1389.
107. John E. Pandolfino, Peter J. Kahrilas AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128:209-224.
108. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994;107:1865-1884.
109. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001;358:823-828.
110. Birgisson S, Richter JE. Achalasia: what's new in diagnosis and treatment? *Dig Dis* 1997;15 Suppl 1:1-27.
111. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994;18(4):327-337.
112. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3406-3412.
113. Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, Hogan WJ et al. Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia. *Gastroenterology* 1986;90(4):924-929.
114. Sperandio M, Tutuian R, Gideon RM, Katz PO et al. Diffuse esophageal spasm: not diffuse but distal esophageal spasm (DES). *Dig Dis Sci* 2003;48(7):1380-1384.
115. Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC et al. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987 Apr;106(4):593-597.
116. Dalton CB, Castell DO, Hewson EG, Wu WC et al. Diffuse esophageal spasm. A rare motility disorder not characterized by high-amplitude contractions. *Dig Dis Sci* 1991;36(8):1025-8.
117. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001;49(1):145-51.
118. Katzka DA, Sidhu M, Castell DO. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):280-4.
119. Coenraad M, Masclee AA, Straathof JW, Ganesh S et al. Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis? *Am J Gastroenterol* 1998;93(7):1068-72.
120. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93(6):916-919.
121. Patti MG, Perretta S, Fisichella PM, D'Avanzo A et al. Laparoscopic antireflux surgery: preoperative lower esophageal sphincter pressure does not affect outcome. *Surg Endosc* 2003;17(3):386-389.
122. Mughal MM, Banciewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1990;77(1):43-45.
123. Garcia-Pulido J, Patel PH, Hunter WC, Douglas JE, et al. Esophageal contribution to chest pain in patients with coronary artery disease. *Chest* 1990;98(4):806-810.
124. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating noncardiac chest pain. *Am J Med* 1991;90(5):576-583.
125. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, et al. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982;196(4):488-498.

126. de Caestecker JS, Blackwell JN, Brown J, Heading RC. The oesophagus as a cause of recurrent chest pain: which patients should be investigated and which tests should be used? *Lancet* 1985;2(8465):1143-1146.
127. Cohen S, Fisher R, Lipshutz W, Turner R, et al. The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. *J Clin Invest* 1972;51(10):2663-2668.
128. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-205.
129. Costigan DJ, Clouse RE. Achalasia-like esophagus from amyloidosis. *Dig Dis Sci* 1983;28:763-766.
130. Chritensen J. Esophageal manometry in mixedema. *Gastroenterology* 1967;52:1130-1132.

Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular

Héctor García-Alcalá, * Eduardo Meaney-Mendiolea, ** Germán Vargas-Ayala, *** Miguel Escalante Pulido, **** Jorge Aldrete-Velasco¹

RESUMEN

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que se caracteriza, entre otras alteraciones cardiometabólicas, por hiperglucemia y complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. El tratamiento de la diabetes mellitus debe reducir las cifras de la glucemia en ayuno y posprandial a valores casi normales, a fin de disminuir la frecuencia y la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. En este artículo se revisan los mecanismos de absorción intestinal de los carbohidratos y se discute el papel de diversos fármacos hipoglucemiantes y anti diabéticos en el tratamiento de la hiperglucemia, principalmente el de la acarbose, un inhibidor de las α glucosidasas que ha demostrado revertir la intolerancia a la glucosa y retrasar la diabetes, al reducir significativamente la hiperglucemia posprandial y la resistencia a la insulina, independientemente de la edad y género del paciente. Se concluye que este fármaco debe considerarse entre los de primera elección en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y la prevención de la diabetes mellitus, a la vez que uno de los fármacos administrados en monoterapia o en combinación con otros agentes anti diabéticos para el tratamiento de la enfermedad establecida.

Palabras clave: acarbose, diabetes mellitus, intolerancia a carbohidratos, glucemia posprandial.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized, among other cardiometabolic anomalies, by hyperglycemia and the development of micro and macrovascular outcomes in the long range. Treatment of Diabetes mellitus has to reduce fast and postprandial glycemia to near to normal values in order to diminish the frequency and progression of micro and macrovascular complications. This paper reviews the mechanisms of carbohydrate intestinal absorption, and it is discussed the role of several hypoglycemic and anti diabetic drugs, mainly acarbose, an inhibitor of α -glucosidases, which has proved to reverse glucose intolerance and to delay the development of DM, reducing significantly both, fasting and postprandial glycemia, as well as improving insulin resistance, independently of age and gender. It is concluded that acarbose is among the first choice drugs used in the management of glucose intolerance and in the prevention of Diabetes mellitus, as well as one of the main drugs, used in monotherapy or in combination with other pharmacology agents, in the treatment of the established disease.

Key words: acarbose, diabetes mellitus, carbohydrate intolerance, postprandial glycemia

* Médico internista y endocrinólogo. Exdirector de la Escuela de Medicina de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla, México.

** Cardiólogo, Doctor en Ciencias, jefe de la Unidad Cardiovascular del Hospital Regional Primero de Octubre, ISSSTE y de la Unidad Cardiometabólica de la Escuela Superior de Medicina del IPN. Expresidente de la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC) y de la Asociación Nacional de Cardiólogos al Servicio de los Trabajadores del Estado (ANCISSTE). Miembro de la Academia Nacional de Medicina e Investigador Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores (CONACyT).

*** Especialista en Medicina Interna certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna de México. Miembro Colegiado por el Colegio de Medicina Interna de México. Member of Inter-American Society of Hypertension. Jefe del servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán SSSDF. Profesor de pregrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor asociado al curso universitario de la especialidad de

Medicina Interna con sede en el Hospital General Ticomán. Investigador Nivel I por el Sistema Nacional de Investigadores (CONACyT).

**** Departamento de Endocrinología, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.

¹ Médico internista colegiado. Ex secretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México. Director General de Paracelsus.

Correspondencia: draldretej@hotmail.com

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

Este artículo debe citarse como: García-Alcalá H, Meaney-Mendiolea E, Vargas-Ayala G, Escalante Pulido M, y col. Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular. Med Int Mex 2011;27(3):270-280.

www.nietoeditores.com.mx

El problema de la diabetes mellitus tipo 2 en México y el mundo

La diabetes mellitus tipo 2 es un padecimiento crónico caracterizado por un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, que se manifiesta principalmente como hiperglucemia, debida a la deficiencia relativa de insulina secundaria a un defecto de su secreción en las células β del páncreas, por aumento de la resistencia periférica al efecto de la hormona, o a la combinación de ambos factores.^{1,2}

La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública en México y en el mundo. La prevalencia mundial para el año 2030 se ha estimado en 4.4%.³

Si en el tiempo actual la enfermedad afecta a 200 millones de personas en el mundo, esta cifra se elevará a 333 millones para el año 2025, alcanzando la mayor población de pacientes con diabetes jamás vista (más de 50%) en países en desarrollo.⁴

De los 200 millones de pacientes con diabetes en el mundo, 60 millones se distribuyen en el continente americano; de ellos, 6.5 millones corresponden a mexicanos, 35% de los cuales desconoce que la padece. De no tomarse las medidas preventivas adecuadas, estas cifras se duplicarán para el año 2025, alcanzando 12.6 millones de pacientes con diabetes mellitus en el país.⁴ En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), la prevalencia de diabetes mellitus por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, mayor en mujeres (7.3%) que en hombres (6.5%); en el grupo de 50 a 59 años de edad la proporción llegó a 13.5% y en el grupo de 60 a 69 años de edad, la prevalencia fue de 19.2%.⁴

El incremento de la diabetes mellitus va de la mano con el aumento extraordinario de sobrepeso y obesidad en nuestra sociedad. En México, junto con los factores genéticos, el sobrepeso y la obesidad son los principales factores de riesgo para diabetes mellitus y sus complicaciones. La ENSANUT 2006 encontró que aproximadamente 30% de la población mayor de 20 años de edad (mujeres, 34.5%; hombres, 24.2%) padece obesidad y que el sobrepeso y la obesidad afectan a casi 70% de la población entre 30 y 60 años de edad (71.9 de las mujeres y 66.7 de los hombres).⁴ Como se ha demostrado en diversos estudios, existe una relación directa entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de carácter heterogéneo y multifactorial que comprende anomalías clínicas o genéticas.^{5,6} En México, junto con la proclividad heredada de nuestro tronco ancestral amerindio de padecer obesidad abdominal, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (la teoría del *genotipo ahorrador*), los hábitos de nutrición malsanos tan extendidos en nuestra población explican el aumento de la incidencia de estas enfermedades en los últimos tiempos. Un claro ejemplo es el hecho de que el consumo promedio de frutas y vegetales se ha visto reducido en 29.3% y, por el contrario, se incrementó en 37.2% el consumo de refrescos embotellados.⁷

Fisiopatología de la absorción de carbohidratos y de la hiperglucemia posprandial

La génesis de la diabetes mellitus tipo 2 no puede atribuirse a un solo mecanismo fisiopatológico, ya que además de la combinación de factores genéticos y ambientales que promueven la resistencia a la insulina (que por sí sola no es suficiente para inducir la aparición de diabetes mellitus tipo 2),^{5,6,8} es necesaria la coexistencia de un defecto considerable de la función secretora de las células β del páncreas.⁹

La insulina es una hormona con múltiples funciones orgánicas. En la mayor parte de las células (excepto en las neuronas y los hepatocitos, donde la glucosa se difunde libremente a través de las membranas), la insulina se une a un receptor transmembranal de la superfamilia de la tirosina cinasa y facilita la entrada de la glucosa mediante la activación de una proteína transportadora (GLUT). También en ciertos tejidos estimula la gluconeogénesis y la glucólisis, la captación de aminoácidos y la síntesis y degradación de proteínas. En el metabolismo de los lípidos, la insulina estimula en el hígado y en el tejido adiposo la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, así como la lipólisis. En mayor concentración, la hormona participa en el desarrollo y la diferenciación celulares, además de que interviene en el equilibrio hidroelectrolítico, en la función endotelial y en la supervivencia o apoptosis celular.^{10,11,12}

Los carbohidratos son, junto con los ácidos grasos, las principales fuentes de energía proveniente de una dieta convencional. Aunque la mayor parte de los tejidos utiliza ácidos grasos y glucosa como los combustibles ordinarios, las neuronas sólo utilizan glucosa.¹³ Por ello, el organismo tiene variados mecanismos que forman glucosa a partir de grasas, cetonas y aminoácidos, a fin de mantener hasta

el extremo el metabolismo celular de las neuronas. Los alimentos contienen carbohidratos simples (monosacáridos como glucosa, fructosa y galactosa o disacáridos como la sacarosa y la lactosa) y complejos (polisacáridos como el almidón). Los monosacáridos se absorben rápidamente en la mucosa gastrointestinal. Pero los disacáridos y los polisacáridos necesitan ser degradados por diversas enzimas antes de que puedan ser absorbidos a través de la mucosa. En el interior del organismo, las principales formas de los carbohidratos son la glucosa y el glucógeno (un polímero de la glucosa), este último es la molécula de reserva, almacenándose principalmente en el músculo, donde se utiliza para la formación de hexosas que aprovecha en el mismo tejido muscular durante la actividad física vigorosa y en el hígado, donde su función principal es la generación de glucosa para el torrente sanguíneo. En la digestión de los carbohidratos participan numerosas enzimas gastrointestinales y pancreáticas, por ejemplo, las amilasas de origen salival y pancreático, que actúan sobre los oligosacáridos (almidones) para su fragmentación en disacáridos. Después, en el intestino, las enzimas α -dextrinasas, maltasa, sacarasa y lactasa actúan sobre α -dextrinas, maltosa, sacarosa y lactosa respectivamente, descomponiéndolas en monosacáridos: glucosa, fructosa y galactosa que son transportados por las α -glucosidasas a las vellosidades del intestino delgado donde se lleva a cabo la absorción, fenómeno debido a la acción de las enzimas amilasa y maltasa, encargadas de la absorción de glucosa y la formación de glucógeno. La digestión y absorción de los carbohidratos se produce entre una a dos horas después de la ingestión. Las α -glucosidasas se encuentran a lo largo de todo el intestino delgado; sin embargo, en la población que ingiere una dieta occidental éstas sólo se encuentran activas en la porción superior de éste.¹⁴

La absorción intestinal de los nutrientes tiene un efecto directo sobre la secreción de insulina, la hormona clave en el metabolismo de los carbohidratos. La secreción de insulina se realiza de manera basal continua y en forma pulsátil o en bolos. Los sitios de acción de la insulina son los tejidos muscular, graso y hepático, donde la insulina actúa para permitir la entrada de glucosa a las células.¹⁵ En la resistencia a la insulina se tiene una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona.¹⁰ Durante un tiempo, las células β pancreáticas intentan compensar la resistencia a la insulina con mayor producción de la misma. Por una serie de mecanismos

complejos la célula β se va deteriorando, reduciendo su capacidad para producir insulina. Los estados conocidos como glucemia anormal de ayuno (GAA), intolerancia a los carbohidratos (ITC) y finalmente diabetes mellitus tipo 2, son estadios sucesivos de este largo proceso de interacción entre la resistencia a la insulina y la producción pancreática de la hormona, donde la obesidad abdominal y la proclividad hereditaria a la diabetes, en la mayoría de los sujetos, son los factores determinantes en la evolución de esta patología disglucémica.

Estado posprandial

En un páncreas competente, la carga de carbohidratos secundaria a la ingestión de alimentos produce un pico de secreción de insulina que normaliza la glucemia en el periodo posprandial inmediato (menos de 140 mg/dL dos horas después del comienzo de la comida). La obesidad abdominal es causa directa de resistencia a la insulina debido a la síntesis en el tejido adiposo de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que inhiben en los tejidos la acción de la hormona. Ante esta situación, el metabolismo de la glucosa se caracteriza, al principio, por una tolerancia disminuida a la misma, lo que da como resultado hiperglucemia posprandial y alteración de la glucosa en ayuno con leve hiperglucemia, fenómeno conocido como “estado prediabético”.^{16,17}

Hay considerable evidencia clínica y experimental que indica que tanto en forma aguda como crónica, la hiperglucemia daña directamente a la célula β .¹⁸ En forma crónica, la hiperglucemia ejerce un efecto negativo sobre la función de la célula β e induce múltiples anomalías, tales como el aumento de la sensibilidad de la célula pancreática a la glucosa, lo que se traduce en mayor liberación de insulina, una reducción de la respuesta al estímulo para liberar insulina y una depleción gradual de los depósitos de insulina.^{19,20} La hiperglucemia crónica altera diversos factores de transcripción en la célula pancreática (transcripción anormal del gen de la insulina).²¹ La hiperglucemia por sí misma inicia procesos de inflamación vascular y apoptosis. Se han descrito por lo menos cinco mecanismos²² que explican el daño tisular de la hiperglucemia: 1) la activación de la proteincinasa C (PKC), 2) el aumento del flujo de la vía metabólica de la hexosamina, 3) la mayor producción de productos avanzados de glicación (AGEs), 4) la estimulación de la vía de los polioles, y 5) en el endotelio, la hiperglucemia activa el factor nuclear

kappa B (NF- κ B),²³ agente de transcripción múltiple, que activa varias vías proinflamatorias en los vasos. Sin embargo, en fechas recientes se ha demostrado que todos estos mecanismos dependen de un mecanismo común: la sobreproducción de superóxido en la cadena mitocondrial de transporte de electrones, que al parecer inhibe la dehidrogenasa del 3-fosfato de gliceraldehído (GAPDH), una enzima catalítica que interviene en la glucólisis pero también en múltiples funciones celulares y en eventos como la apoptosis y la progresión de ciertos cánceres.²⁴ Se sabe que la acrecentada producción de superóxido, la primera especie reactiva de la cadena de oxidación tisular, cuando sobrepasa los mecanismos antioxidantes naturales, genera sucesivamente compuestos reactivos que dañan todas las biomoléculas y son cada vez más lesivos a los tejidos, un fenómeno conocido como nitroxidación.^{25, 26}

El estado prediabético tiene una gran importancia clínica, ya que en esta etapa es cuando se inician las complicaciones macroangiopáticas, pudiendo presentarse hasta 10 años antes de manifestarse la enfermedad, periodo en el que es factible prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2.²⁷

Es importante identificar a los pacientes que se encuentran en estas etapas prediabéticas, pues al comenzar de manera apropiada el tratamiento adecuado de la intolerancia a la glucosa e hiperglucemia posprandial, se puede prevenir o por lo menos retrasar la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, además de prevenir las consecuencias de las comorbilidades de la obesidad abdominal y el hiperinsulinismo, asociados con diversos mecanismos de daño sistémico en general y cardiovascular en particular.²⁸

Las mejores herramientas terapéuticas para prevenir o retrasar la aparición de la diabetes mellitus son los cambios en el estilo de vida (la dieta y la práctica frecuente de ejercicio dinámico). Existe evidencia del efecto terapéutico que estas modificaciones en el estilo de vida tienen sobre la prevención o retraso en la aparición de la diabetes mellitus.^{29,30} Es infortunado el hecho de que el apego a estas medidas saludables no dura mucho tiempo, lo que obliga a recurrir a intervenciones farmacológicas con el fin de obtener resultados similares a los que logran las intervenciones higiénico-dietéticas.

Prevención cardiovascular en diabetes mellitus

La principal causa de muerte en el paciente con diabetes mellitus son las complicaciones macrovasculares, ma-

nifestadas por trastornos como: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia arterial periférica. Dado que la atención de las mismas es muy costosa, su prevención es una de las metas esenciales del tratamiento de la diabetes mellitus.³¹

Al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 la enfermedad se encuentra ya en estados avanzados y suele acompañarse de complicaciones. Estas alteraciones se presentan, incluso, desde las etapas prediabéticas e incluyen, además de la resistencia a la insulina, un estado inflamatorio sistémico, un ambiente protrombótico, disfunción endotelial, aterogénesis acelerada, hipertensión arterial, disfunción ventricular izquierda y neuropatía autonómica como responsables, entre otros, del incremento del riesgo cardiovascular.³¹

La prevención cardiovascular se fundamenta en la reducción o anulación de los llamados factores de riesgo modificables, como: la dislipidemia, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la disglucemia, la obesidad abdominal, el daño renal, el tabaquismo y el sedentarismo.^{31,32}

En cuanto al descontrol glucémico, se ha visto que por cada incremento de 1% en los valores de hemoglobina glicada (HbA1c), existe un incremento establecido del riesgo cardiovascular. La hiperglucemia posprandial tiene mayor correlación con las complicaciones cardiovasculares y provee mayor información sobre el pronóstico y el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con glucemias normales en ayuno.³² En ese sentido, la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y de las consecuencias ligadas a la hiperglucemia está basada en reducción de las cifras de glucemia en ayuno y posprandial y a las concentraciones de HbA1c hasta las cifras observadas en sujetos sanos.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Entre los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus está obtener el mejor control glucémico posible (en ayuno y posprandial), lo que puede resultar una meta difícil, pero no inalcanzable, en el largo plazo.

También es importante prevenir la aparición y retardar la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares con un adecuado control metabólico y de los factores de riesgo adicionales, como hipertensión arterial y dislipidemia.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico desempeña un papel muy importante en el control del paciente con diabetes mellitus e implica modificaciones en el estilo de vida. El adecuado apoyo nutricional debe tener como objetivo mantener, en la medida de lo posible, cifras normales de glucosa, presión arterial y lípidos séricos, así como un peso corporal cercano a lo ideal.³³ Como parte del tratamiento integral del paciente con diabetes mellitus es necesario incluir un régimen de actividad física individualizado y factible de acuerdo con la disponibilidad, grado de capacidad física, la edad, el compromiso y las comorbilidades de cada paciente. Pero, en general, es aconsejable adoptar una dieta con aporte calórico necesario para alcanzar o mantener el índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m², baja en carbohidratos simples y en grasa animal, rica en fibra, proteína vegetal y con prudentes cantidades de grasa polinsaturada y monoinsaturada, de animales marinos y vegetales. En ese mismo sentido, la práctica de ejercicio físico moderado de tipo dinámico (carrera, caminata, bicicleta, gimnasia “aeróbica”, natación, danza, etc.) por lo menos durante 30 minutos diarios la mayor parte de los días de la semana, tiene un poderoso efecto en la prevención de la diabetes mellitus y las complicaciones cardiovasculares de los estados prediabéticos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la actualidad se dispone de una variedad de alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Entre los fármacos disponibles se encuentran los secretagogos de la insulina (sulfonilureas y meglitinidas); los inhibidores de las α -glucosidasas (acarbosa), los sensibilizadores de la insulina (biguanidas y tiazolidinedionas),³⁴ los inhibidores de la DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina), los agonistas de las incretinas (exenatide), hormonas neuroendocrinas, amilina (pranlintide), inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) e insulinas exógenas.

Los mecanismos de acción de estos fármacos son variados; sin embargo, el objetivo será mantener las cifras de glucemia en ayuno lo más cercanas a lo normal, aunque desde el punto de vista fisiopatológico el control de las cifras posprandiales tiene mayor beneficio en predicción y prevención de la diabetes mellitus.

Son diversos los aspectos que deben ser analizados para elegir correctamente el agente antidiabético a utilizar. De hecho, existen algunos que ejercen su principal función al reducir la hiperglucemia posprandial mediante un mecanismo de acción con efecto directo en la absorción de los carbohidratos. Estos agentes son los inhibidores de las α -glucosidasas, los análogos de las incretinas y la amilina.

Los inhibidores de las α -glucosidasas actúan retardando la absorción de glucosa en el intestino delgado, disminuyendo el estímulo para la producción de insulina y, por lo tanto, reduciendo las excursiones de la glucosa posprandial y la hiperinsulinemia.

Los análogos de las incretinas se basan en la acción de las hormonas con el mismo nombre, principalmente el GLP1 (*glucagon like peptide 1*), que estimulan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón, la hormona pancreática contrarreguladora de la insulina; el pramlintide es un análogo sintético de la amilina, una hormona que ayuda a aumentar el efecto de la insulina, además de retardar la absorción de carbohidratos en el intestino al retardar el vaciamiento gástrico.

A pesar de este vasto arsenal de fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, muchos pacientes no logran la meta normoglucémica,³⁵ situación que no es privativa del paciente mexicano, ya que en los pacientes estadounidenses esto sólo se logra en 37%. Muchos factores pueden ser los responsables de esta falta de alcance de la meta terapéutica, incluyendo el hecho de la selección inadecuada del fármaco antidiabético (monoterapia o terapia combinada), o que el tipo de terapia reduzca, por efectos adversos o costos, el apego al tratamiento. Por ello, el apego y el éxito del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 o su prevención, es una responsabilidad compartida entre el médico y el paciente.

Es importante considerar la fisiopatología en la aparición de la diabetes tipo 2, que implica un trastorno en la capacidad de las células β para producir insulina, favoreciendo la intolerancia a la glucosa durante un largo periodo (entre 7 y 10 años) antes de que se manifieste la diabetes mellitus tipo 2. Este punto se caracteriza por cifras de glucosa posprandiales por arriba de lo normal, favoreciendo el inicio temprano de enfermedad cardiovascular por la activación de sustancias proinflamatorias y procoagulantes, con incremento en la formación y liberación de especies reactivas de oxígeno, demostrando con ello la

importancia del papel que desempeña la hiperglucemia en la mortalidad de la enfermedad.²⁷

Para la mayoría de los médicos, las cifras elevadas de glucosa posprandial no son suficiente argumento para modificar la ruta terapéutica en el paciente con intolerancia a la glucosa o el que tiene diabetes mellitus. Aun en las áreas de atención de los eventos agudos de la enfermedad, la determinación de glucosa en ayuno continúa siendo el principal parámetro para el control de la misma, sin tomar en cuenta los niveles de la glucosa posprandial a pesar de lo recomendado en la mayoría de los estudios. La glucosa posprandial es la principal responsable de las complicaciones e inclusive es la que determina, en su mayor porcentaje, los valores de HbA1c, por lo que es importante tomar en cuenta ambos valores (en ayunas y posprandial) para la elección del tratamiento farmacológico.³⁶

En nuestro país, en la medicina institucional y privada, la glibenclamida es el agente hipoglucemiante o antidiabético más prescrito. En menor proporción se indican: metformina, seguida de insulina, acarbosa y raramente análogos de las incretinas u otros inhibidores de DPP-IV.^{34,37}

SEGURIDAD DE LOS HIPOGLUCEMIANTES

A pesar de los efectos adversos reportados (algunos de tipo grave), como la hipoglucemia (el efecto adverso más común de estos medicamentos), las sulfonilureas continúan siendo el tipo de hipoglucemiante más prescrito.^{34,37} Independientemente de lo anterior, se les ha relacionado con efectos cardiovasculares como la inhibición del fenómeno del precondicionamiento que utiliza el miocardio para defenderse de sucesivos ataques de isquemia y que es mediado por el mismo receptor *SU* ligado al canal de K_{ATP} ³⁸ por lo que es necesario que a los pacientes que reciben este tratamiento se les instruya adecuadamente sobre el reconocimiento y las medidas preventivas para ello. En un estudio donde se comparó el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas y metformina, se vio que aquellos con monoterapia con sulfonilureas presentaron un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, seguidos de los pacientes tratados con combinación de sulfonilureas y metformina, a diferencia de aquellos con monoterapia con metformina.³⁹

En el caso de los sensibilizadores de la insulina, las biguanidas pueden condicionar trastornos gastrointesti-

nales y, en algunos casos, se ha reportado acidosis láctica (principalmente con la fenformina), por lo que están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal. Las tiazolidinedionas se deben utilizar con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas e insuficiencia cardiaca por la tendencia a la exacerbación de esta última y a la retención hídrica. Particularmente, hay sólidas evidencias que señalan el efecto deletéreo de la rosiglitazona, no sólo en la génesis de insuficiencia cardiaca, sino de mortalidad cardiovascular y de infartos de miocardio.⁴⁰

ACARBOSA EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS

De los fármacos mencionados para el control de la diabetes mellitus tipo 2 destaca la acarbosa, que no sólo es una opción de tratamiento establecida, sino que además puede prevenirla en algunos pacientes.⁴¹ La acarbosa es un inhibidor competitivo de las α -glucosidasas localizadas en el borde de cepillo de la mucosa intestinal. En condiciones normales estas enzimas son las responsables de la hidrólisis de los carbohidratos complejos (almidón y otros oligosacáridos) en azúcares simples absorbibles (monosacáridos, sobre todo glucosa). El efecto de la acarbosa consiste en retrasar la digestión de los oligosacáridos en el intestino delgado, de manera que la liberación y absorción de glucosa sea más prolongada, resultando en una reducción directa de la hiperglucemia posprandial. En una revisión de Cochrane de 30 estudios con poco más de 5,000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con monoterapia con acarbosa, se demostró que el tratamiento reducía la carga de glucosa plasmática a la hora en 41.4 mg/dL (2.3 mmol/L), así como las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glicada.⁴²

En estudios de 24 semanas donde se compararon diversas monoterapias, se observaron reducciones de HbA1c similares para glibenclamida, metformina y acarbosa (0.9, 1.0 y 1.1%, respectivamente).^{43, 44}

La historia natural de la diabetes implica incremento en la resistencia a la insulina y pérdida de la reserva pancreática, por tanto, los tratamientos que estimulan la liberación de insulina fallan con el tiempo. No obstante, el mecanismo de acción de la acarbosa limita la sobrecarga de las células beta pancreáticas y su eficacia se mantiene a largo plazo, sin fallas secundarias.⁴⁵

A pesar de contar con el fármaco desde hace dos décadas, su volumen de prescripción no es todo lo amplio que debería (posiblemente por desconocimiento de su mecanismo de acción y por sus efectos secundarios molestos, aunque no graves). Este fármaco se considera una de las alternativas más viables para buen control de la diabetes mellitus tipo 2 (Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, Guías de la Asociación Americana de Diabetes [ADA], y de la Federación Internacional de la Diabetes [IFD], entre otras).^{2,38}

Los efectos adversos más comunes que puede llegar a originar son gastrointestinales: flatulencia, distensión abdominal y diarrea. La mayoría de esos efectos disminuye con el tiempo. En un estudio de seguimiento posmercado a 12 semanas efectuado en 27,803 pacientes con diabetes, se encontró que 13.7% reportaron flatulencia y 2.2% diarrea; 83% de ellos no reportaron ningún efecto adverso.⁴⁶ Sus efectos gastrointestinales se asocian con su mecanismo de acción: al llegar los carbohidratos no hidrolizados al intestino grueso, su fermentación lleva a la producción de ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno y bióxido de carbono. Conforme el tratamiento con acarbosa continúa, la actividad de las α -glucosidasas en la porción distal del intestino delgado aumenta, y los efectos adversos disminuyen. Inclusive, la exposición de la porción terminal del intestino delgado a carbohidratos no digeridos, aumenta la liberación de GLP-1.

ACARBOSA EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 deben pasar por una etapa de intolerancia a la glucosa antes de desarrollar diabetes. Aunque la intolerancia a la glucosa no se ha asociado con las complicaciones específicas de la diabetes, sí lo hace con mayor riesgo de padecerla y tener enfermedad cardiovascular.⁴⁷ Varios estudios han mostrado que la progresión de la intolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 va de 1.5 a 7.3% por año, dependiendo del grupo étnico y la región.⁴⁸ La intolerancia a la glucosa ocurre cuando la célula β pancreática no puede compensar la resistencia a la insulina existente en el organismo y se manifiesta como hiperglucemia posprandial.

Bajo la premisa de que cualquier intervención terapéutica en sujetos con intolerancia a la glucosa, ya sea

disminuyendo la resistencia a la insulina o protegiendo a las células β , previene o retrasa la progresión de la intolerancia a la glucosa hacia diabetes mellitus tipo 2, se realizó el estudio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-insulin-dependent diabetes mellitus*),⁴¹ ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con asignación al azar de pacientes con intolerancia a la glucosa que recibieron acarbosa (n=714) o placebo (n=715) durante un tiempo promedio de tres años. El principal desenlace fue la diabetes. Al finalizar el estudio se encontró que la intervención farmacológica con acarbosa en los pacientes con intolerancia a la glucosa retrasaba la progresión a diabetes mellitus, reduciendo el riesgo en 25% a 3.3 años, independientemente de la edad, género e IMC. Asimismo, la posibilidad de regresar a una tolerancia normal de glucosa fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron acarbosa ($p<0.0001$). Esta reducción en el riesgo es similar a la observada con metformina (31%) en el estudio *US Diabetes Prevention Program (DPP)*⁴⁹ y con cambios en el estilo de vida (36%) en el estudio *Da Qing*.⁵⁰

ACARBOSA Y REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus tipo 2 es la responsable de una de cada diez muertes en el mundo y hasta 80% de éstas se relacionan con eventos cardiovasculares.⁵¹ El rápido incremento en las concentraciones de glucosa posprandial asociadas con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus daña el endotelio de los vasos arteriales e inicia una cascada de eventos pro-aterogénicos.⁵² La enfermedad arterial coronaria es una de las principales complicaciones asociadas con diabetes mellitus,^{53,54} y, por lo tanto, una de las principales causas de muerte en México. Según el INEGI, en el año 2006 se registró que la principal causa de mortalidad fueron las cardiopatías, que causaron 77,918 defunciones.⁵⁵

Los beneficios cardiovasculares de la acarbosa en los pacientes con intolerancia a la glucosa quedaron demostrados en el estudio STOP-NIDDM,⁴¹ donde la reducción en la hiperglucemia posprandial no sólo se asoció con un decremento en 25% de nuevos casos de diabetes mellitus, sino también a una reducción en 34% de nuevos casos de hipertensión ($p=0.006$) y de 49% en el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares ($p=0.03$). Asimismo, el riesgo de infarto de miocardio se redujo específicamente en 91% ($p=0.02$). Un subanálisis de este estudio demostró que

la acarbosa retrasa el engrosamiento de la íntima-media (IMT) en individuos con prediabetes; su administración redujo el incremento anual en el IMT en 50% ($p=0.027$).

Otros hipoglucemiantes orales usados en la prevención de la diabetes mellitus no han mostrado reducciones similares en eventos cardiovasculares. En el estudio DREAM (*Diabetes REduction AssessMent with ramipril and rosiglitazone*),⁵⁶ los desenlaces cardiovasculares no fueron diferentes con rosiglitazona o ramipril (RR 1.37 IC 95% 0.97-1.94, $p=0.08$). Sin embargo, sí se observó mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca en el grupo de rosiglitazona comparada con placebo. En el estudio DPP (*Diabetes Prevention Programme*),⁵⁷ realizado en 3,234 pacientes con intolerancia a la glucosa, no se encontraron diferencias en la incidencia de ECV cuando se comparó metformina vs placebo.

De manera similar, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 están en riesgo de padecer otros componentes del síndrome metabólico, incluidas la dislipidemia e hipertensión, factores que incrementan la morbimortalidad.⁵⁸ El tratamiento con acarbosa ha mostrado un efecto benéfico en estos componentes adicionales del síndrome metabólico.⁴⁵ Por ejemplo, en contraste con los hipoglucemiantes orales típicos, la acarbosa no se relaciona con ganancia de peso. En el estudio STOP-NIDDM, los individuos que estaban recibiendo acarbosa perdieron una media de 1.2 kg comparados con placebo; estos beneficios no se explican por cambios en los hábitos alimenticios.

Además, es un hecho que entre 20 a 60% de los diabéticos sufre hipertensión arterial sistémica.⁴⁷ En un estudio al azar, con duración de seis meses, efectuado en pacientes diabéticos obesos, el tratamiento con acarbosa se asoció con una reducción promedio de la presión arterial sistólica de 5.2 mmHg, comparado con 1.6 mmHg con glibenclamida ($p=0.0001$).⁵⁹

El estudio MERIA (*Meta-analysis of Risk Improvement under Acarbose*),⁶⁰ un meta-análisis de siete estudios con asignación al azar, doble ciego, controlados con placebo con una duración mínima de 52 semanas con monoterapia con acarbosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, confirmó estos hallazgos. En este metanálisis se encontró menor riesgo de infarto de miocardio (RR=0.36, IC 95% 0.16-0.80) y de cualquier ECV (RR=0.65, IC 95% 0.48-0.88, $p=0.0061$). La reducción relativa de los riesgos fue ligeramente mayor en los pacientes con intolerancia a la glucosa que con diabetes mellitus (angina: 22 vs 55% en

intolerancia a la glucosa, revascularización: 22 vs 39%, muerte CV: 38 vs 45% y EVC: 25 vs 44%). Asimismo, se observó mejoría en el control glucémico, el peso corporal, las concentraciones de triglicéridos séricos y la presión arterial sistólica.

En un estudio donde se analizó el uso de acarbosa y su relación con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, se planteó la hipótesis de su posible efecto cardioprotector, debido a la regulación de la peroxidación lipídica y activación plaquetaria que caracterizan a la diabetes mellitus. Los resultados del estudio, que incluyó a 48 pacientes, mostraron que la administración de acarbosa por 20 semanas se asoció con una reducción significativa de la hiperglucemia en ayuno, de la hiperglucemia posprandial, concentraciones de HbA1c, 11-dihidroxitromboxano (un marcador de activación plaquetaria) y 8-iso-prostaglandina (un marcador de estrés oxidativo), por lo que se concluyó que la disminución de la glucemia posprandial se asoció con disminución del estrés oxidativo y de la activación plaquetaria en pacientes con diabetes mellitus, aspectos indudablemente cardioprotectores.⁶¹

En diversos estudios de costo-beneficio de prevención de diabetes y enfermedades cardiovasculares, tomando en cuenta los costos del tratamiento y las complicaciones, se ha observado que en pacientes con intolerancia a la glucosa se reducen los costos de atención con el uso de acarbosa.⁴¹ Además, la misma ha mostrado tener varios efectos benéficos e incluso ha mostrado seguridad en pacientes embarazadas sin riesgo de alteraciones fetales, llegando a utilizarse en dosis menores pero logrando los mismos efectos benéficos.⁶² El fármaco también es seguro en población geriátrica y logra reducir los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes mellitus T1 y pacientes con un pobre control metabólico, sobre todo cuando es necesaria la terapia combinada.

Un estudio realizado en México para evaluar la eficacia de acarbosa en el control de la intolerancia a la glucosa en pacientes embarazadas con cifras elevadas de glucemia, encontró que las mediciones de las concentraciones de glucosa sanguínea al final del embarazo se habían normalizado, sin encontrar ningún trastorno de tipo obstétrico o en el producto.^{63,64}

Por toda la evidencia actual en relación con la acarbosa, ésta podría considerarse una excelente alternativa de tratamiento. Sus principales indicaciones son en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (en combinación con insulina), en

pacientes con intolerancia a la glucosa como prevención de diabetes mellitus tipo 2, en diabetes mellitus tipo 2 para prevenir o disminuir las excursiones de hiperglucemia posprandial y en pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 para prevenir enfermedad cardiovascular. Los efectos adversos pueden ser gastrointestinales y disminuyen con menor dosis.

Si se utiliza acarbosa junto con un régimen de actividad física, pueden conseguirse mejores resultados: un pico menos pronunciado de la glucemia posprandial por absorción lenta de carbohidratos.

En México, el control de las cifras de glucosa (en ayunas y posprandial) no es el óptimo en la mayoría de los casos. Entre las dificultades para el adecuado control están: el pobre apego al tratamiento, el mal estado nutricional del paciente, el sobrepeso y obesidad, escasas visitas médicas (tanto de diagnóstico como de seguimiento) y, sobre todo, malos hábitos, como la alimentación alta en carbohidratos y falta de actividad física. Además, tomando en cuenta la amplia variedad de medicamentos hipoglucemiantes, puede existir cierta dificultad para la correcta toma de decisión para el tratamiento del paciente. No existe un solo fármaco que trate los diferentes estados de alteración de la glucemia; la variabilidad en la terapéutica es una pauta constante, por lo que sería ideal contar con un fármaco que ayude al paciente con diabetes mellitus a controlar las concentraciones de glucemia a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad.

En la actualidad, los flujogramas de tratamiento para el control de la glucemia se basan en la HbA1c y la coexistencia de comorbilidades para la elección del medicamento, sugiriendo en muchos casos la terapia combinada, la cual puede ser esencial para el adecuado control glucémico siempre y cuando sea individualizada.⁶⁵

CONCLUSIÓN

Actualmente, la diabetes mellitus y sus complicaciones son un grave problema de salud mundial debido al impacto que tienen en la morbilidad y la mortalidad general, por lo que su tratamiento temprano y la adopción de medidas preventivas puede ser de gran relevancia para evitar el aumento en costos de los sistemas de salud y defunciones. En nuestro país la diabetes mellitus es la primera causa de mortalidad general, en ambos géneros y una de las primeras causas de morbilidad.⁶⁶

La intolerancia a la glucosa, presente en un estadio previo a manifestar la diabetes mellitus, forma parte de un conjunto de factores de riesgo relacionados con enfermedad cardiovascular, por lo que su control es indispensable para evitar el desarrollo de diabetes mellitus y alteraciones cardiovasculares.

La prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus se deben llevar al cabo mediante acciones multidisciplinarias que tengan la finalidad de retrasar su aparición y progresión para prevenir las complicaciones. El desarrollo de acciones preventivas debe estar sustentado en la elaboración de programas desarrollados por grupos multidisciplinarios de especialistas aunados a la promoción de la educación en la población general y el cambio de hábitos (alimentarios y de ejercicio) desde etapas escolares. Por lo tanto, se tendrían que adaptar los servicios de salud, definir los grupos de alto riesgo e implantar una terapéutica adecuada.

De los tratamientos antidiabéticos actualmente conocidos, la acarbosa ha mostrado ser segura y efectiva en el tratamiento de la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa. Asimismo, es el único hipoglucemiante oral que ha mostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de la edad o peso. Sus efectos adversos más comunes (gastrointestinales) pueden minimizarse con una adecuada dosificación al inicio del tratamiento. Por estos motivos, debe considerarse de primera elección en la prevención y tratamiento de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No.312. Septiembre de 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312>
2. Lars Rydén, Eberhard Standl. ESC Pocket Guidelines, Committee for Practice Guidelines to Improve the Quality of Clinical Practice and Patient Care in Europe.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, Kinsh H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Segunda Edición 2006.
5. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18:1050-64.
6. Kahn SE, Porte D Jr. Pathophysiology of Type II Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*, Stanford: Appleton and Lange; 1996:487-512.
7. Rivera et al. Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana. *Salud Pública Mex* 2008;50:173-195.

8. Lillioja S, Bogardus C. Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:517-40.
9. Scheen A. Management of metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004; 29:31-45.
10. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13(1):4-30.
11. Kahn C. Insulin receptors and insulin signaling in normal and disease states. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Barcelona, España. 1998:437-468.
12. Rasmussen H, Zawulich KC, Ganesan S, Calle R, Zawulich WS. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care* 1990;13:655-666.
13. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer FH. *Biochemistry*. Sixth Edition. New York, USA, 2007: Capítulo 30.
14. Jenkins DJ, Taylor RH, Goff DV, et al: Scope and specificity of acarbose in slowing carbohydrate absorption in man. *Diabetes* 1981, 30:951-954.
15. Pérez Pastén LE, y col. Guía para el paciente y el educador en diabetes. Tercera edición. 2003.
16. Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinol* 2005; 30:179-91.
17. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Albert KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Care* 2002; 19:708-23.
18. Kaiser N, Leibowitz G, Neshet R. Glucotoxicity and beta cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
19. Winzell MS, Svensson H, Enerback S, Ravnskjaer K, Mandrup S, Esser V, et al. Pancreatic beta-cell lipotoxicity induced by overexpression of hormone-sensitive lipase. *Diabetes* 2003;52:2057-2065.
20. Poynter V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinol* 2002;143:339-342.
21. Sharma A, Olson LK, Robertson RP, Stein R. The reduction of insulin gene transcription in HIT-T15 β cells chronically exposed to high glucose concentration is associated with the loss of RIPE3b1 and STF-1 transcription factor expression. *Mol. Endocrinol* 1995;9:1127-1134.
22. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-1057.
23. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B- A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Eng J Med* 1997;336:1066-1071.
24. Dastoor Z, Dreyer J-L. Potential role of nuclear of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in apoptosis and oxidative stress. *J Cell Sci* 2001;114:1643-1653.
25. Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43:562-571.
26. Guzik TJ, West NEJ, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000;86:e85-e90.
27. Tenerz A, et al. Diabetes, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome in Patients with Acute Myocardial Infarction without Previously Known Diabetes. *Diabetes care* 2003; 26:2770-76.
28. García-Alcalá H. Evidencia reciente con el uso de acarbose. México 2007.
29. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of Type 2 (non-insulin diet and physical -dependent) diabetes mellitus by exercise The 6-year Malmö feasibility study . *Diabetologia* 1991;34:891-898.
30. Tuomiheto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-1350.
31. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol*.2002; 13(1):4-30.
32. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Washington, D. C. OPS, © 2008.
33. Rull J, Lerman I, Vázquez C, Salinas S. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Sistema de Actualización Médica. Diabetes. 1ª ed. México: Intersistemas. 2000; Libro 1: 29-35; Libro 2: 37-39; Libro 3: 17-24.
34. Steven V. Edelman, Robert R. Henry. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. Séptima Edición. Professional Communications. 2007: 31-39, 67, 239-325.
35. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral Antidiabetic Agents, Current role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2005; 65 (3):385-411.
36. Godbout A, Chiasson J-L. Who should benefit from the use of Alpha-Glucosidase Inhibitors? *Current Diabetes Reports* 2007, 7:333-339.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
38. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care*, 2008;31(1):S12-S54.
39. Evans JM, Emslie-Smith A. Riesgo de mortalidad y de resultados cardiovasculares adversos en diabetes tipo 2: una comparación de pacientes con sulfonilureas y con metformina. *Diabetologia* 2006; 49:939-936.
40. Nissen E, Wolsk. K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med* 2007;356:2457-2471.
41. Chiasson et al. The STOP-NIDDM Trial. An international study on the efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998; 21:1720-25.
42. Van de Laar F, Lucassen P, Akkermans R, et al: Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes mellitus: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005, 28:166-175
43. Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997, 103:483-490.
44. Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care* 1994, 17:561-566.
45. Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2007;6:20.

46. Spengler M, Schmitz H, Landen H: Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2005, 25:651-659.
47. Chiasson JL, Gomis R, Josse RG et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA*, 2003;290:486-494.
48. Harris MI: Impaired glucose tolerance: prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med* 13 (Suppl. 2):S9-S11, 1996
49. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
50. Pan XR, Li G-W, Hu Y-H, et al. The Da Qing IGT and Diabetes Study: effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
51. International Diabetes Federation: Diabetes atlas. [<http://www.eatlas.idf.org>]. accessed March 2010.
52. Wascher T, Schmoelzer I, Wiegatz A, et al: Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2005,35:551-557.
53. Abbud ZA et al. Effect of diabetes mellitus on short and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a state wide study: Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995; 130: 51-58.
54. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9:259-63.
55. INEGI, tabulaciones estatales. Información estadística de mortalidad. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/continuas/vitales/BD/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.
56. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008,31(5):1007-14.
57. Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005, 28:888-894.
58. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, 365:1415-1428
59. Rosenthal JH, Mauersberger H: Effects on blood pressure of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2002, 22:695-701
60. Hanefeld M, Cagaty M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long term studies. *European Heart Journal* 2004 25, 10-16.
61. Santilli F, et al. Effects of Acarbose on in Vivo Markers of Oxidative Stress and Platelet Activation in Early Type 2 Diabetes. Abstract 395-OR. <http://professional.diabetes.org/Abstracts>.
62. FA van de Laar, PLBJ Lucassen, RP Akkermans, EH van de Lisdonk, WJC de Grauw. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*.2006; 18(4):CD005061.
63. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Troglitazone in the Prevention of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials*. 1998; 19(2):217-31.
64. Zárate A, Ochoa R, Hernández M, Basurto L. Eficacia de la acarbose para controlar el deterioro de la tolerancia a la glucosa durante la gestación. *Ginecol Obstet Méx* 2000; 68: 42-45.
65. Jellinger P, Davidson J. Road Maps to Achieve Glycemic Control In Type 2 Diabetes Mellitus. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract* 2007;13:260-268.
66. Chiasson MD JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Prof Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.

Riesgo protrombótico

María Rodríguez Armida,* Federico Rodríguez Weber**

RESUMEN

Trombofilia, estado protrombótico o de hipercoagulabilidad. Se refiere a toda situación en la que existe la posibilidad de desencadenar, mediante la acción de diversos factores, la formación de un coágulo en circunstancias anómalas o inapropiadas. Ello desencadena eventos oclusivos arteriales o venosos, secundarios a la formación de un trombo. Sus causas, factores predisponentes y factores desencadenantes pueden ser diversos; sin embargo, en todos los casos existe una interacción simultánea entre los factores hereditarios y los adquiridos. Debido a esto se establece que es de gran importancia determinar, de manera individualizada, el riesgo trombótico, mediante el conocimiento e identificación de factores y enfermedades predisponentes, junto con el apoyo de exámenes de laboratorio a pacientes con antecedentes de trombosis o en quienes tienen carga genética que predisponga a ello. El objetivo es iniciar tempranamente las medidas necesarias que eviten mayores complicaciones, como la trombosis y la enfermedad vascular cerebral.

Palabras clave: riesgo protrombótico, hipercoagulabilidad, eventos oclusivos, eventos arteriales, eventos venosos.

ABSTRACT

Thrombophilia, protrombotic or hypercoagulability state refer to any situation in which there is a possibility to onset the formation of a blood clot by the interaction of diverse factors, in abnormal or inappropriate conditions. The mechanisms implied can lead to the formation of a thrombus and therefore to arterial or venous occlusion. Even though there can be many different etiologies, predisposing and triggering factors, in all of the cases there is an interaction between inherited and acquired factors. This gives great importance to the individualized determination of the protrombotic risk, identifying those factors or illnesses that predispose to thrombosis complementing with laboratories in patients who are known to have had previous thrombotic events or genetic predisposition. Determining the protrombotic risk is useful and fundamental in establishing early and adequate management, reducing the probabilities of developing further complications such as thrombosis and strokes.

Key words: Protrombotic risk, hypercoagulability, occlusive events, arterial events,

Son muchas las alteraciones que pueden estar relacionadas con la trombosis: problemas genéticos y adquiridos. Existen casos en los que no pueden determinarse las causas de la formación de la trombosis (idiopáticos), porque quizá se hayan originado por la infla-

mación crónica del endotelio involucrada en el desarrollo de aterosclerosis, especialmente en los casos de origen arterial. La trombosis de un vaso venoso o arterial puede ser letal y discapacitante. Las plaquetas y la fibrina son los dos factores que más contribuyen al proceso de trombosis arterial o venosa.

La tasa de incidencia general en la trombosis venosa de un primer episodio es de 1 a 2 eventos por cada mil pacientes al año.

En la actualidad, la enfermedad vascular cerebral es la tercera causa de muerte en Estados Unidos: más de 600,000 personas al año,¹ con una tasa de mortalidad anual de 36.7 por cada 100,000 en mujeres y 46.6 por cada 100,000 hombres² posiblemente hoy en día estos números estén cortos y puedan ser mucho más grandes las cantidades de pacientes afectados.

En México representó la tercera causa de muerte de 2000 a 2004, con una tasa de 25.6 por 100,000 habitantes. También representa la tercera causa de mortalidad en

* Estudiante del tercer año de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad La Salle.

** Médico internista. Profesor de Pregrado y Postgrado en la Facultad de Medicina de la Universidad La Salle. Jefe de la División de Enseñanza Médica del Hospital Angeles del Pedregal. México, DF

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna. México 10700 DF. Correo electrónico: fweber@saludangeles.com.

Recibido: 7 de diciembre 2010. Aceptado: marzo 2011.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Armida M, Rodríguez-Weber F. Riesgo protrombótico. Med Int Mex 2011;27(3):281-283.

mujeres (6.9%), mientras que para los hombres representa 4.9%.³ En tanto que representa 0.9% de los diagnósticos de egresos hospitalarios.⁴

Ya con un panorama claro de lo que representan la enfermedad vascular cerebral y la trombosis comentaremos que trombofilia describe toda situación que puede ser heredada, adquirida, aguda o crónica, en la que existe la posibilidad de que se desencadene la formación de un coágulo en el momento y lugar inapropiados, originando eventos oclusivos arteriales y venosos mediante la formación de un trombo. Trombofilia es el término adecuado para describir lo que anteriormente se designaba como estado protrombótico o estado de hipercoagulabilidad. Desde el punto de vista etiológico podemos dividir a estos trastornos como originados por una alteración intrínseca o trombofilia primaria o por una alteración extrínseca o trombofilia secundaria al sistema de coagulación, lo que origina una tendencia a la trombosis.

La mayor parte de las trombofilias primarias pertenecen al grupo de hereditarias, a diferencia de las secundarias que se desarrollan ante otra patología o como consecuencia de procedimientos diagnósticos o terapéuticos, quirúrgicos o médicos que bajo condiciones personales especiales condicionan la oclusión trombótica, de tal forma que la mayor parte de las trombofilias adquiridas son secundarias. (Cuadros 1 y 2)

Si bien pareciera que existen diferencias marcadas entre los factores hereditarios o adquiridos, primarios o secundarios, cada día existe más evidencia de que la trombosis es el resultado de la existencia simultánea de varias condiciones trombofílicas de un tipo u otro.⁵⁻¹² Por lo tanto, el proceso de trombosis es una constante en la que interactúan dinámica y permanentemente en cada individuo factores hereditarios¹²⁻¹⁸ y adquiridos, lo que hace necesario estimar el riesgo de cada individuo e iniciar medidas preventivas.

Para poder dimensionar el papel que juegan las trombofilias hereditarias en la prevalencia e incidencia de pacientes con trombosis debemos revisar el Cuadro 3 y reconocer que si bien es real la existencia de estas enfermedades, su frecuencia no es mucha pero la interacción con trombofilias adquiridas y con el resto de factores de riesgo hacen necesario contemplar a las trombofilias como un factor para enfermedad vascular cerebral o de otro tipo.

Frecuentemente, la trombosis arterial se origina sobre una placa de aterosclerosis (aterotrombosis). La

Cuadro 1. Trombofilias adquiridas frecuentes

1. Embarazo y puerperio.
2. Cirugía y traumatismos.
3. Cáncer.
4. Hemocistinuria secundaria.
5. Deficiencias nutricionales.
6. Insuficiencia renal y síndrome nefrótico
7. Padecimientos hematológicos.
8. Anticonceptivos.
9. Quemaduras.
10. Síndrome antifosfolípidos.
11. Uso de cateteres.
12. Obesidad.
13. Terapia de remplazo.
14. Inmovilización.
15. Estasis vascular.

Cuadro 2. Trombofilias hereditarias

1. Mutación 20210 del gen de la protrombina
2. Deficiencia de proteína C
3. Deficiencia de proteína S
4. Deficiencia de antitrombina III
5. Resistencia a la proteína C
6. Polimorfismo de la glicoproteína IIb/IIIa
7. Hemocistinuria por mutaciones en las enzimas de su metabolismo
8. Deficiencia de plasminógeno
9. Deficiencia del activador tisular de plasminógeno
10. Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno
11. Síndrome de la plaqueta pegajosa
12. Disfibrinogenemia
13. Aumento de factores prohemostáticos: VIII, II, VII
14. Deficiencia de factor XII

Cuadro 3. Incidencia de trombofilias más frecuentes que expresan los pacientes con trombosis.

Deficiencia	Incidencia en trombosis	Incidencia x 1000 habitantes
At	.5-4.9 (1.1)	.02-.17
Pc	1.4-8.6(3.2)	.14-.5
Ps	1.4-7.5 (2.2)	
Rpca	10-64(21)	3.6-6
Ps, -pc, at-iii	10-15%	
Mutación 20210	7.10%	1.8

Modificado de "Enfermedad Tromboembólica Venosa" Ref. 7.

aterotrombosis es la responsable en 90% de los casos de infarto de miocardio y en 66% de los casos o más de enfermedad vascular cerebral. Existen muchos factores que se relacionan con la aterotrombosis: hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca (ventricular izquierda), hiper-homocistinemia, tabaquismo, síndrome de hiperviscosidad, historia familiar, entre otros. El proceso fisiopatológico en el que la aterotrombosis participa para originar un trombo consiste en: Al romperse la placa aterosclerótica la lesión endotelial generada expone la sangre a las proteínas de la matriz subendotelial, especialmente al colágeno, iniciando así la formación del coágulo blanco o plaquetario que más tarde dará como fenómeno resultante la formación de un verdadero coágulo.^{19,20}

Queda claro que el papel que juega el médico en la evaluación del riesgo trombótico es clave y requiere del conocimiento de los múltiples factores que incrementan el riesgo trombótico, así como cuándo justificar la profilaxis primaria o secundaria y con qué. Sin duda, el elemento más importante con el que cuenta el experto para esta valoración es la historia clínica completa y, ante la sospecha clínica, se tendrá que apoyar en los exámenes de laboratorio pertinentes.^{21,22}

REFERENCIAS

- Mankovsky B, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 268-87.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP. Risk factors panel – American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke* 1997; 28: 1507-17.
- Principales causas de mortalidad general 2001-2004. www.salud.gob.mx.
- Principales causas de egresos hospitalario 2001-2004. www.salud.gob.mx.
- Hans-Joachim GS, Sven Gutsche, Sabine Brücker, Peter Bucsky and Hogo A Katus. Antiphospholipid Antibodies in Children without and in Adults with and without Thrombophilia. *Thrombosis Research* 98; 2000:241-247
- Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research* (2009) 123 Suppl.3, 16-21.
- Brenner B. Thrombophilia and pregnancy. *Hematology*, 2005; 10 Suppl 1: 186-189
- Olivia Wu, Robertson L, Langhore P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb Haemost* 2005; 94: 17-25.
- Shannon MB. Management of Pregnant Women with Thrombophilia or a History of Venous Thromboembolism. *Hematology* 2007; 143-150.
- Falanga A. Thrombophilia in Cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2005, 31:1: 104-110
- Natanel Horowitz, Benjamin Brenner. Thrombophilia and Cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007-08;36:131-136.
- Rosovsky RP, Kuter D. Catheter- Related Thrombosis in Cancer Patients: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 19 (2005) 183-202.
- Hirmerova J, Liska V, Mirka H, Chudacek Z, Treska V. Portal and mesenteric vein thromboses in a patient with prothrombin G20210 mutation, elevated lipoprotein (a), and high factor VIII. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008 oct; 14(4):481-5. Epub 2007 Dec 26.
- Ruiz-Arguelles GJ, Lopez-Martinez B; Cruz-Cruz D, Esparza-Silva L, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III: A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002 jul;8(3):273-7.
- Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(3):311-319.
- Uri Seligsohn, M.D, and Aharon Lubetsky, M.D. Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (16) 1222-1230.
- Ray Jg, Kearon C, Yi Q, et al.; Hemocysteine lowering therapy and risk for venous thromboembolism a randomized trial. *Ann Internal Med* 2007, 146:761-767.
- D'Angelo A, Fermo I, Viganó D'Angelo S, Thrombophilia, Homocystinuria, and Mutation of the Factor V Gene. *N Engl J Med* 1996; 335:289-290
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-377.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 314
- Abraham Majluf Cruz, García Chávez J, Martínez Murillo C. Enfermedad tromboembólica venosa. Cap 1 pag.27-40.
- Emmanuel JF, McDonald D, Lippi G. Laboratory Investigation of Thrombophilia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(7); 695-709.

Incidentes críticos y error en la atención médica: ¿es el médico o el sistema?

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdova,** Luis Daniel Carrillo Córdova ***

RESUMEN

Las fallas cometidas por el médico pueden ser consecuencia de su descuido en el actuar, debidas a negligencia o falta de preparación. Es insólito que sean consecuencia de su soberbia, prepotencia o intencionadas. Cometer errores es humano, ocultarlos es imperdonable y no aprender de ellos inexcusable. Los errores son resultado de una serie de eventos desafortunados que no fueron previstos, identificados o revertidos en su momento y que repercuten negativamente en la calidad y seguridad de la atención y acto médico. En este artículo se revisa el sustrato del error médico, sus condicionantes, análisis, repercusiones, prevención y la implantación de procesos encaminados a su erradicación para que todos los médicos que tienen la responsabilidad de atender enfermos o de dirigir servicios u hospitales hagan conciencia de este nuevo paradigma de la medicina contemporánea y de la repercusión del error en la atención de los enfermos.

Palabras clave: incidentes críticos, fallas, errores en la atención médica, negligencia.

ABSTRACT

The faults committed by the physician may be the result of carelessness in the act, due to negligence, lack of preparation or oversight. It is unlikely to be due to their pride, arrogance or deliberate. To err is human, to hide them is unforgivable and inexcusable not to learn from them. The errors are the result of a series of unfortunate events that were not anticipated, identified or reversed at the time and adversely affecting the quality and safety of care and medical act. This article reviews the substrate of medical error, the conditioning, analysis, impact, implementation of prevention and eradication processes to ensure that all physicians who have the responsibility of caring for sick or direct services or hospitals to make awareness of this new paradigm of modern medicine and the impact of error in the care of the sick.

Key words: critical incidents, failures, errors in medical care, neglect.

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

** Residente de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

*** Interno de Pregrado. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Puente de Piedra 150 colonia Toriello Guerra. México 14050 DF. Recibido: 10 de agosto 2010. Aceptado: enero 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Incidentes críticos y error en la atención médica: ¿es el médico o el sistema? Med Int Mex 2011;27(3):284-293.

www.nietoeditores.com.mx

*Cometer errores es humano
Ocultarlos resulta imperdonable
No aprender de ellos es inexcusable*

El acto médico, al igual que todo otro proceso operado por el hombre, está sujeto a sufrir las consecuencias de las fallas humanas. Los errores son resultado de una serie de eventos desafortunados que no fueron previstos, identificados o revertidos en su momento y que repercuten negativamente en la calidad y seguridad de la atención y acto médico. Con base en lo anterior es importante insistir que el médico debe ser un profesional con un profundo conocimiento científico y técnico de la especialidad que practica y, en especial,

un líder que implante en su práctica cotidiana procesos encaminados a prevenir y eliminar malas prácticas que puedan resultar en diferentes eventos adversos y complicaciones en el enfermo bajo su responsabilidad. El objetivo de este trabajo es revisar el sustrato del error médico, sus condicionantes, análisis, repercusiones, prevención y la implantación de procesos encaminados a su erradicación para que todos los médicos que tienen la responsabilidad de atender enfermos o de dirigir servicios u hospitales hagan conciencia de este nuevo paradigma de la medicina contemporánea y de la repercusión del error en la atención de los enfermos.

La naturaleza y significado del error

De acuerdo con el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la palabra *error* tiene tres significados: 1) concepto equivocado o juicio falso, 2) acción desacertada o equivocada, 3) cosa hecha erradamente. La esencia del error en Medicina es resultado de una mala toma de decisiones que se deriva de una serie de acciones desacertadas, no fundamentadas y que rebasan las barreras de defensa debido a la falta o no apego a procesos. El error no sólo es resultado del acto médico, sino también de fallas en la organización y sistema administrativo. Para tener un marco de referencia de la magnitud del problema baste decir que en Estados Unidos cada año mueren, aproximadamente, 180,000 personas como resultado de errores médicos, número que equivale a los fallecimientos secundarios a accidentes automovilísticos.¹

La evaluación sistemática de los errores deriva del estudio de Flanagan,² quien describió en 1954 la “Técnica del incidente crítico” con la finalidad de reducir los accidentes durante el adiestramiento de pilotos militares. La conclusión de su investigación fue de gran importancia, ya que demostró que la mayoría de los accidentes eran consecuencia de algún tipo de error, derivado de fallas en el sistema. Varios años después de la publicación de Flanagan, Cooper³ introdujo en anestesiología el estudio y análisis sistemático del error, lo que repercutió en la práctica de la especialidad y en la disminución de manera significativa de los eventos adversos y la mortalidad. Derivado de lo anterior se ha difundido en varios países, como parte de la cultura de la calidad y seguridad, el reporte sistematizado y voluntario de los incidentes críticos, eventos adversos y errores, lo que se ha traducido en el conocimiento de sus causas desencadenantes y, en especial, en el desarrollo e

implantación de procesos encaminados a su prevención y detección oportuna. Para esto, ha sido necesario el análisis y modificación de los factores que pueden sesgar e impedir su reporte, ya que la respuesta inicial del médico es evitar, en lo posible, la documentación, en especial por el temor a acciones punitivas de tipo laboral, profesional o legal.⁴

El Instituto de Medicina de Estados Unidos define al error como la falla de las acciones planificadas para alcanzar un objetivo deseado. Posteriormente, Reason⁵ lo clasifica en deslices, lapsos y errores. El deslíz resulta en la falla en la ejecución de una acción, independientemente de si el plan fue o no adecuado para lograr el objetivo y no requiere control consciente. Los lapsos involucran fallas en la memoria y los errores se refieren al evento que sobreviene inmediatamente antes de un incidente crítico o accidente. De acuerdo con lo anterior, los errores pueden estar relacionados con:⁶

- Cuando la planificación de la acción es adecuada pero la acción para lograrla no. Los deslices están relacionados con fallas en la atención y los lapsos con fallas en la memoria. En estas circunstancias, el error se encuentra en la ejecución de las acciones, como consecuencia del cumplimiento de largas tareas de rutina y se relaciona con alguna desviación de la atención, ya sea por el ambiente que le rodea o por una preocupación.
- Las acciones pueden realizarse tal como fue previsto, pero el plan fue inadecuado para alcanzar el resultado deseado. Representa los fracasos de intención o errores que se encuentran en el proceso mental de la planificación, formulación de intenciones, valoración y solución de problemas. Su esencia es un conocimiento inadecuado o limitado, falta de adiestramiento o la ejecución de nuevas tareas para lo que no se está preparado.

Las violaciones a los procesos son, en esencia, diferentes a los errores. Éstas son desviaciones de las prácticas seguras, procedimientos, normas o reglas y pueden ser deliberadas o no. Mientras que los errores surgen, principalmente, de problemas informativos. Las violaciones se relacionan con problemas de motivación y necesitan para su erradicación medidas de organización y estimulación.⁶

Los errores, a su vez, pueden clasificarse en errores activos y latentes. Los errores activos son actuaciones

inseguras cometidas por quienes se encuentran al final del sistema organizativo del proceso de salud. Los latentes son resultado de las decisiones tomadas por los niveles altos de la organización o sistema de salud; por ejemplo, el diseño inapropiado de los aparatos de anestesia y equipos de monitoreo, un espacio y condiciones físicas del lugar de trabajo inadecuados, como el diseño, la preparación de los medicamentos y calidad de materiales de consumo. El común denominador de ambos es que se hacen evidentes cuando se rompen las barreras de defensa.

Un ejemplo bien documentado de lo anterior son los accidentes, incidentes críticos y errores que se presentan en anestesiología, pero que pueden extrapolarse a todo el ámbito de acción de la Medicina, ya que están relacionadas con el error humano o del sistema, entre los que destacan: juicio erróneo, fallas en la revisión y lista de verificación de los equipos, fallas técnicas de los equipos por mantenimiento inadecuado, falta de atención, inexperiencia, falta de conocimientos, falta de supervisión, fatiga, problemas de comunicación, inadecuada evaluación de los enfermos, monitorización deficiente o interpretación inadecuada de las variables derivadas de ésta, prisa, exceso de confianza, etcétera.^{7,8}

Error relacionado con la administración de medicamentos

El error derivado de una inadecuada administración de medicamentos sigue siendo un problema frecuente y grave en la práctica de la anestesiología y puede llegar a ocupar hasta 28% de los incidentes críticos.⁹ Webster¹⁰ analizó 8,000 procedimientos anestésicos y encontró que en 0.75% de estos se cometió un error de medicación y en 0.37% una errónea toma de decisiones que fue detectada de manera oportuna y se evitó. Los errores más comunes se relacionaron con una dosis equivocada e inadecuada y sustitución de medicamentos. El 63% de los errores estuvieron relacionados con los bolos de medicamentos, 20% con las infusiones y 15% con la dosificación de los agentes inhalatorios.¹¹ Leape¹² detectó 456 errores por 2,557 dosis de medicamentos prescritos durante procedimientos anestésicos. De acuerdo con la serie revisada y el tipo de hospitales estudiados e involucrados, los errores en medicación y dosificación van del 0.75 al 19%. De acuerdo con un estudio australiano, 50% de los errores de medicación estuvieron relacionados con una preparación incorrecta de medicamentos, su dosificación y confusión y cambios de

jeringas precargadas y mal rotuladas. El 20% de los errores se debió a mala selección de las ampollas e inadecuada identificación o rotulación de las jeringuillas y en 14% de los casos la vía de administración no fue la correcta. Los medicamentos con los que se cometen más errores en la práctica de la anestesiología, por ejemplo, son los opioides y los relajantes musculares.¹³ Estos hallazgos han sido corroborados por varios autores que han concluido que la sobredosis o la selección incorrecta de medicamentos anestésicos, la sobredosis, la intoxicación por anestésicos locales y los cambios inadvertidos de ampulas y jeringas son los errores más frecuentemente cometidos por los anestesiólogos en los quirófanos.^{14,15}

Es importante comentar que la mayoría de los errores cometidos con la aplicación de medicamentos no son reportados, excepto los que llegan a ser catastróficos. Este subregistro es universal y está relacionado con el temor de la mayoría de los profesionales de la anestesiología a que su acto sea sujeto de algún tipo de sanción. Esta práctica es contraproducente, pues al no reportarse no se puede iniciar una política encaminada a su evaluación y al desarrollo e implantación de procesos encaminados a evitarlos.¹⁶

En este sentido es importante insistir que el error relativo al manejo y administración de medicamentos está considerado como el que más amenaza la seguridad del paciente, provocando más muertes por año, que las que se producen por accidentes de tránsito, cáncer de mama y SIDA. La prevalencia de errores por medicamentos en el quirófano no es conocida exactamente, pero es, quizá, por lo menos similar o mayor que en el resto del hospital. Bates demostró que 6.5 % de los pacientes que ingresan a un hospital sufren un evento de reacción adversa a medicamentos, de ellos 28% por error y 5.5% son *quasi* errores, pero se identificaron y evitaron de manera oportuna. En el Harvard Medical Practice Study, los efectos adversos por medicamentos representaron 19.4% de todos los eventos reportados y, de ellos, 45% se produjo por error.^{17,18,19}

Los errores más frecuentes de medicación son:

- Rotulación inadecuada de la jeringa
- Múltiples jeringas y ampulas
- Mal manejo de los puntos decimales
- Errores en la preparación de diluciones y en la programación de las bombas de infusión
- Confusión de jeringas

- Fallas de comunicación entre quien prepara el medicamento y quien lo aplica
- Falta de conocimiento de la farmacología de los medicamentos anestésicos empleados
- Falta de capacitación, no verificación ni doble cotejo
- Multifarmacia
- Fatiga, estrés extremo

Para evitarlos se recomienda un adecuado adiestramiento (clínico, farmacológico, equipamiento, en especial en bombas y sistemas de infusión), supervisión (doble cotejo, supervisión a residentes y a técnicos en anestesia), la presencia de farmacólogos clínicos en los quirófanos, de ser posible nunca trabajar solo, doble cotejo, no trabajar en condiciones de fatiga o estrés, tener en orden la mesa de trabajo y, sobre todo, rotular las jeringas y las ampulas que contienen los medicamentos. El etiquetado debe ser claro, anotar el medicamento, el contenido total de éste por jeringa y la cantidad por mililitro, además de seguir las indicaciones de la codificación internacional de colores. Todo esto puede resumirse en que es imprescindible el desarrollo e implantación de procesos y protocolos vigentes y actualizados, que sean de conocimiento y aplicación general, entre todo el grupo de anestesiólogos, los que deben de actualizarse y tener un programa de difusión y capacitación constante entre todo el personal.^{20,21}

Incidente crítico y error

Un incidente crítico es un resultado adverso que reduce el margen de seguridad de una persona para sufrir un daño si no es identificado y resuelto a tiempo, mientras que un accidente es concretamente el daño producido como consecuencia de la acción emprendida. El error se define como un proceso que se interpone en una secuencia de actividades, desarrollada por el hombre, para que el objetivo final propuesto de una acción previamente planificada no sea alcanzando o se vea frustrado. El acto médico, al igual que todo proceso operado por el hombre, está sujeto a sufrir las consecuencias de fallas humanas o del sistema. La modificación y violación de las normas que imponen un determinado cuidado, acción o proceso (negligencia), está generalmente asociada con problemas motivacionales (poca supervisión, comportamiento inapropiado, despreocupación, etc.). En un sistema complejo, los accidentes generalmente se desencadenan por la acción o la influencia

de factores predisponentes (condiciones psicofísicas del anestesiólogo y del resto del equipo quirúrgico, dificultad de la operación, duración de la misma, etc.) y de precursores psicológicos (disminución de la vigilancia y de la atención por cansancio, aumento del ruido, temperatura del medio ambiente, fatiga, cansancio o privación de sueño, etc.).²²

Un incidente crítico es la situación que lleva a la muerte, a secuelas, a internamiento hospitalario o desenlace no previsto a un enfermo. Cuando la situación que presumiblemente hubiera tenido alguna de estas consecuencias, fue descubierta, contenida y corregida a tiempo se conoce como “casi incidente” o “casi error”. El incidente crítico es precedido del error activo y de una serie de factores latentes que no son identificados ni revertidos en su momento por las diferentes barreras de defensa o candados que deben preestablecerse por el protocolo o proceso; a esta serie de eventos se le denomina modelo del queso suizo. En este modelo, por su similitud con los orificios del queso suizo, algunos orificios son fallas latentes (equipamiento, medicamentos de baja calidad, etc.) y otros fallas activas (incumplimiento de procesos, falta de supervisión, cansancio, etc.), lo que resulta en que todos los orificios se alinean y existe una correlación lineal entre el riesgo o riesgos, el error y el incidente crítico.^{23,24}

De acuerdo con el modelo de Reason,²⁵ el error y el incidente crítico tienen la siguiente dinámica: (Figura 1)

- Los accidentes sobrevienen por múltiples factores
- Existen defensas para evitar los accidentes
- Múltiples errores alineados permiten que los accidentes o eventos adversos ocurran

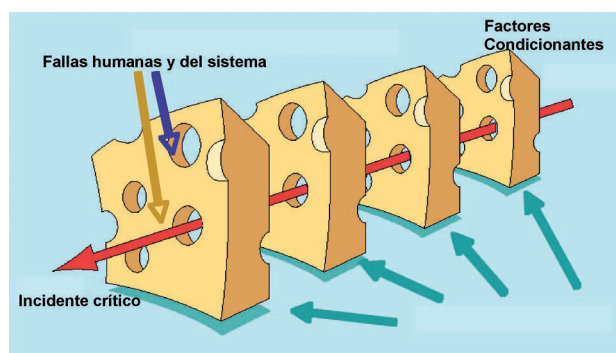


Figura 1. Dinámica del error de acuerdo con el modelo del queso suizo desarrollado por Reason. Nótese cómo las barreras de defensa son rebasadas y se alinean los factores condicionantes que resultan en un incidente crítico.

- La revisión del sistema permite identificar cómo las fallas atraviesan las defensas

Cuando sucede un incidente crítico debe analizarse de una manera sistemática. Las fallas activas son más fáciles de identificar y de corregir adecuadamente; en cambio, las latentes que son inherentes al sistema y que nacieron con el son más difíciles de identificar y corregir. Requieren, por lo general, de un equipo para detectarlas y darles la mejor solución. Las fallas latentes casi siempre existen mucho antes de que un accidente ocurra. En este sentido, el eslabón inicial de la cadena es la identificación y notificación del incidente crítico o del error, que es un sistema de comunicación con las siguientes características:²⁶

- Sistema de comunicación y aprendizaje
- Independiente de otros sistemas de gestión
- No punitivo
- Análisis pormenorizado
- Confidencial
- Analizado por expertos
- De respuesta rápida
- Retroalimentador
- Proceso sencillo y amigable en su estructura
- No necesita la aparición de resultados negativos
- Con los resultados del análisis, la adopción de medidas correctivas
- Comunicación anónima y voluntaria:
 - Formulario informatizado (intranet)
 - No permite datos que identifiquen al médico y paciente

Los incidentes críticos y los errores que los producen pueden evaluarse mediante dos técnicas:^{27,28,29}

- 1) Centrada en la persona
 - Predominante
 - El individuo es capaz de elegir entre actos seguros e inseguros
 - Traslada la responsabilidad institucional al individuo
 - Favorece el ocultamiento
- 2) Centrada en el sistema
 - Asume que todos son capaces de cometer errores
 - Los errores son consecuencias y sus causas deben buscarse en el sistema, analizarse y corregirse

Debe intentarse modificar las condiciones para evitar los errores y disminuir sus consecuencias (barreras de defensa)

El modelo centrado en la persona contempla aspectos relacionados con el trabajo cotidiano de las personas como: incumplimiento intencionado, distracciones, ejecución incorrecta de procedimientos, problemas de comunicación, decisión de correr un determinado riesgo (el ya famoso: “no va a pasar nada”), a diferencia de éste, el modelo centrado en el sistema no trata de cambiar la condición humana, sino de cambiar las condiciones en las que trabajan las personas.

Los resultados del incidente crítico son los siguientes:³⁰

- 1) **Nada:** el paciente no sufre ningún daño como consecuencia del incidente, sea porque se pusieron medidas para evitarlo o debido al azar.
- 2) **Morbilidad menor:** el paciente presenta una desviación leve o moderada de alguna variable fisiológica (tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, etc.) que se corrige espontáneamente o tras un cambio leve de su tratamiento y no prolonga la estancia hospitalaria ni ocasiona secuelas.
- 3) **Morbilidad intermedia:** el paciente presenta una desviación severa de alguna variable fisiológica (tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, etc.) por lo que necesita un ingreso no previsto a reanimación o cuidados críticos o una prolongación de su estancia hospitalaria pero que no deja secuelas.
- 4) **Morbilidad mayor:** el paciente sufre secuelas permanentes como consecuencia del incidente.
- 5) **Muerte:** el paciente fallece, en cuyo caso hay que establecer cuál es la relación del incidente con el fallecimiento:
 - a) La muerte del paciente es consecuencia directa del incidente, sin ninguna duda o con pocas dudas razonables.
 - b) El incidente contribuyó, en alguna medida, a producir la muerte del paciente, aunque no puede establecerse como la única causa.
 - c) No existe una relación entre el incidente y la muerte del paciente.

Técnica de análisis del incidente crítico y del error

La triada de factores latentes, error activo, incidente crítico, debe analizarse de una manera sistematizada y si-

guiendo una técnica especial que permita la identificación de las malas prácticas del sistema o del individuo para corregirlas. Para esto se requiere una técnica sistematizada que evalúe a profundidad el análisis del sistema y el de los factores latentes.^{31,32}

a) Análisis del sistema

Identificación del error:

Texto narrativo en el que se describa a profundidad el hecho

Clasificación:

Distracción: olvido o falta de atención

Equivocación: por falta de conocimiento o en la aplicación de prácticas seguras

Violación al protocolo: no intencionado o negligente

Sabotaje

b) Factores latentes

1. Relacionados con el individuo: competencia, carga física y mental.
2. Relacionados con el equipo humano: comunicación verbal y escrita, supervisión o búsqueda de ayuda, diferencia de criterios.
3. Relacionados con la tarea: disponibilidad y seguimiento de protocolos, disponibilidad de pruebas complementarias, procedimientos y protocolos.
4. Relacionados con el lugar de trabajo: equipamiento, material y medicación, estructura ambiental, configuración.
5. Relacionados con el enfermo: patología compleja, problemas de personalidad, problemas sociales y familiares.
6. Relacionados con la organización: fallas en la estructura, financiamiento insuficiente, fallas en las políticas de la organización, fallas externas a la organización.

El resultado de un buen análisis del incidente crítico y del error es su mejor solución y prevenir la recurrencia y, de esta manera, implantar una cultura de la calidad y seguridad con base en un sistema de comunicación de incidentes críticos. (Figura 2)

La metodología a seguir para el análisis de las variables es:

1. Causa-raíz: muy sencilla, fácil de adaptar al ambiente hospitalario. Por su estructura misma puede estar sujeta a errores.

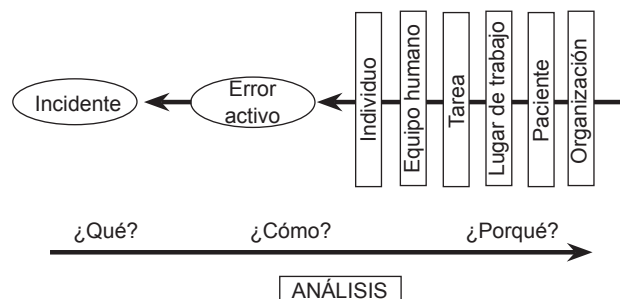


Figura 2. Sistema de análisis de incidentes críticos

2. Análisis de sistemas: análisis profundo que analiza todas las variables del sistema que pudieron haber contribuido al error.

Una imagen clásica del proceso de análisis de causa raíz es el árbol causal. Este consiste en una imagen gráfica en la que se analiza que el evento o su consecuencia suceden en la copa del árbol o lejos del tronco y el investigador, a la luz de los datos contenidos en el incidente descrito, configura la evolución cronológica de lo que pasó y por qué ocurrió, hasta llegar a los primeros antecedentes de la raíz del árbol.³³

Vincent desarrolló un método sistemático de investigación y análisis de incidentes al que denominó análisis de sistemas, en sustitución de la evaluación de causa-raíz, ya que considera a este último muy simple y con gran debilidad por no evaluar todos los factores contribuyentes y favorecedores que al actuar en cadena dan lugar al error y, además, puede ser sujeto *per se* de error, porque su objetivo no es encontrar la causa sino descubrir los problemas en el sistema para corregirlos.³³ (Figuras 3 y 4) (Cuadro 1)

Recomendaciones para evitar los errores

Por la trascendencia de los errores en la práctica médica y en la salud de los enfermos, diferentes organizaciones han emitido recomendaciones para disminuir el riesgo de que los haya y, en lo posible, eliminarlos. Destacan las emitidas por la Comisión Conjunta y la Organización Mundial de la Salud, que han permitido y favorecido que la seguridad en la atención médica sea un programa prioritario. Así, en el año 2002, la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), en donde México participa activamente, firmaron un documento en el que se comprometían a enfrentar el problema de los errores en la atención médica y dar soluciones a corto y mediano plazo. En el reporte original de la convoca-

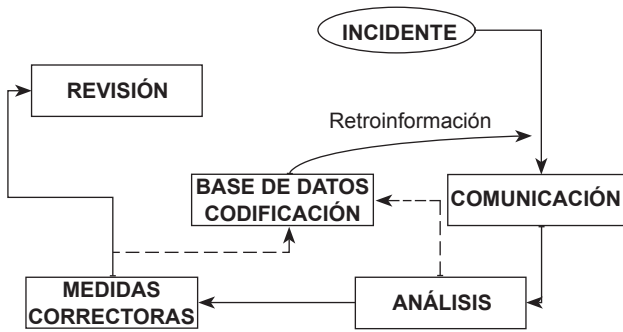


Figura 3. Evaluación del incidente crítico e implantación de medidas correctivas.

toria se señala que 4% de los pacientes hospitalizados sufren de algún tipo de daño en el hospital y 70% de los eventos adversos tuvieron algún tipo de secuelas y una grave repercusión económica y, lo más alarmante, fue

que 14% tuvieron complicaciones mortales. Lo anterior resulta paradigmático porque la seguridad del enfermo se encuentra en gran riesgo dentro de los hospitales, a donde acude el enfermo y sus familiares en busca de solución a su problema, con base en un sentimiento de confianza en la calidad y seguridad de atención.

En un reporte reciente de análisis de errores médicos y baja seguridad de atención se encontró que las principales causas eran las siguientes:

- Mal estado de la infraestructura del sistema de salud
- Mala calidad del equipo y medicamentos
- Deficiencia en el manejo de desechos
- Deficiencia en el manejo de infecciones
- Mala capacitación del personal
- Baja motivación

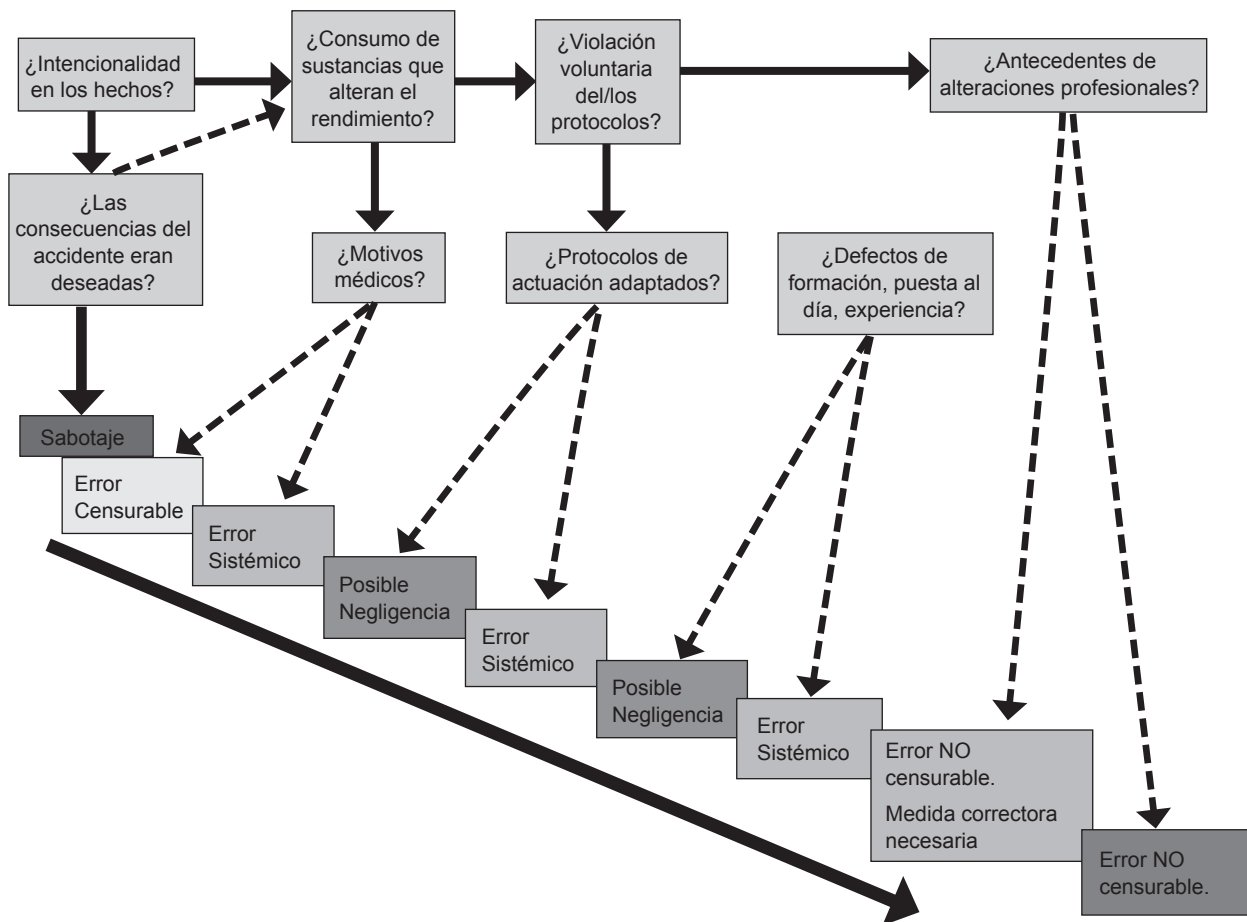


Figura 4. Modelo de análisis de la responsabilidad del error

Cuadro 1. Factores que favorecen los errores

<i>Factores favorecedores</i>	<i>Factores contribuyentes</i>
1. Políticos-estructurales	Problemas económicos (políticas de ahorro) Presión de producción
2. Organizativos	Fallas en la planificación quirúrgica Fallas en la organización de los equipos Actividad clínica al día siguiente de la guardia (fatiga) Ausencia de refuerzo ante una situación grave
3. Dependientes de las condiciones de trabajo	Nivel adaptado de los participantes, reparto de competencias, carga de trabajo y formas de relevo y de comunicación Ergonomía, disponibilidad y adecuación del material necesario, calidad del mantenimiento
4. Dependientes del funcionamiento del equipo	Fallas de comunicación entre los miembros del equipo Fallas de supervisión Coherencia, dirección del equipo
5. Dependientes de los procedimientos operativos	Confusión de tareas Lapsus Protocolos inadaptados
6. Dependientes de los individuos (personal médico)	Competencia insuficiente Cualificación Salud física (fatiga) y mental, moral, carácter
7. Dependiente del paciente	Estado de salud (gravedad, complejidad, urgencia) Comunicación, lengua, personalidad, otros problemas

- Insuficiencia de habilidades para mejorar
- Bajo financiamiento para programas de mejora continua de calidad y seguridad

Los servicios de urgencias, quirófano y unidades de terapia intensiva son lugares de elevado riesgo para romper los códigos de seguridad debido al elevado número de acciones emprendidas, el número de participantes y la total dependencia del enfermo.

La seguridad del paciente es el eje rector de la calidad de atención a los enfermos y requiere para su adecuada implantación:

- 1) Crear un ambiente de seguridad y manejo de riesgos que incluya, al menos:
 - Control de infecciones
 - Uso seguro de medicamentos
 - Equipamiento seguro
- 2) Promover en todos los actores de la salud
 - Alto nivel de comprensión del problema y sus repercusiones
 - Atención multidisciplinaria de los problemas

Evaluación de los riesgos
Metas a mediano y largo plazo de un sistema de mejora continua

En los países desarrollados se estima que 1 de cada 10 pacientes hospitalizados sufre diferente tipo de lesiones secundarias a la atención recibida, y en el mundo en vías de desarrollo la cifra es probablemente mucho mayor. Las nueve soluciones que se han desarrollado se basan en intervenciones y acciones que han reducido los problemas relacionados con la seguridad del paciente, y se difunden ahora de manera accesible para que las instituciones de salud puedan usarlas y adaptarlas, a fin de reformular los procedimientos de asistencia al enfermo y hacerlos más seguros.

Las soluciones guardan relación con los siguientes conceptos: medicamentos de aspecto o nombre parecidos, identificación de pacientes, comunicación durante el traslado de pacientes, realización del procedimiento correcto en el lugar correcto, control de las soluciones concentradas de electrolitos, asegurar la precisión de la medicación en las transiciones asistenciales, evitar los errores de conexión de catéteres y tubos, usar una sola vez los dispositivos de inyección, y mejorar la higiene de

las manos para prevenir las infecciones asociadas con la atención de salud. Básicamente estas soluciones tienen por objeto ayudar a reformular la asistencia a los enfermos y evitar errores humanos perjudiciales para los pacientes.³⁴

El Consejo de Salubridad General de México emite las siguientes recomendaciones para hacer una medicina más segura:³⁴

- Identificar correctamente a los enfermos
- Mejorar la comunicación efectiva
- Mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo
- Garantizar cirugías en el lugar correcto, con el procedimiento correcto y al paciente correcto
- Reducir el número de infecciones asociadas con el cuidado de la salud
- Reducir el riesgo de daño al paciente por caídas

CONCLUSIÓN

Los errores son resultado de una falla del sistema y no exclusivamente de la intervención del médico. El seguimiento de los incidentes críticos en anestesia es parte de un proceso de mejora continua de la calidad y prioritario para mantener elevados estándares de seguridad. La detección y notificación de los incidentes críticos, de una manera anónima, sistematizada, automatizada y no punitiva, es la primera fase de un proceso encaminado a analizar a profundidad los factores latentes y el error activo, lo que dará como resultado la mejor solución al problema y la mejora del proceso, lo que afectará en la implantación de políticas institucionales encaminadas a la práctica de una medicina con elevados estándares de calidad y seguridad.

REFERENCIAS

1. Oser BA, Chen R, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Canadian J Anesth* 2001;48:139-146.
2. Flanagan JC. The critical incident technique. *Psychological bulletin* 1954;51:327-358.
3. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeck B. Preventable anesthesia mishaps: a study of human errors. *Anesthesiology* 1978;49:399-406.
4. Katz R, Lagasse R. Factors influencing the reporting of adverse outcomes to a quality management program. *Anesth Analg* 2000;90:344-350.
5. Reason J. *Human Error*. Cambridge University Press, 1990.
6. Vallongo BM, Cordoví AL. Error humano y paro cardíaco intraoperatorio: ¿Un problema actual? *Rev Cub Anestesiología y Reanim* 2010;9:3-13.
7. Reason J. Safety in the operating theatre. Part 2: Human error and organizational failure. *Qual Saf Health Care* 2005;14:56-60.
8. Marcus MA. Human factors in pediatric anesthesia incidents. *Ped Anesth* 2006;16:242-250.
9. Liu EH, Koh KF. A prospective audit of critical incidents in anesthesia in a university teaching hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2003;32:814-822.
10. Webster CS, Merry AF, Larsson L. The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia. *Anaesth Int Care* 2001;29:494-500.
11. Chopra V, Bovill JG, Spierdijk J. Accidents, near accidents and complications during anaesthesia. A retrospective analysis of a 10-year period in a teaching hospital. *Anaesthesia* 1990;45:3-6.
12. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med* 2002;347:1633-1638.
13. Aheyskera A, Bergman LJ, Kluger MT, Short TG. Drug error in anesthetic practice: a review of 896 reports from Australian Incident Monitoring Study database. *Anaesthesia* 2005;60:220-227.
14. Khan FA, Hoda MQ. Drug related critical incidents. *Anaesthesia* 2005;60:48-52.
15. Irita K, Tsuzaki K, Sawa T, Sanuki M, et al. Critical incidents due to drug administration error in the operating room: an analysis of 4,291,925 anesthetics over a 4 year period. *Masui* 2004;53:577-584.
16. Chen RJ, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Can J Anesth* 2001;48:139-146.
17. Webster CS, Merry AF, Larsson L, Mc Grath KA, Weller J. The frequency and nature of drug administration error during anesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:494-500.
18. Flynn E, Barker K, Ginette A. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:436-446.
19. Kondrak G, Dorr B. Automatic identification of confusable drug names. *Artif Intell Med* 2006;36:29-42.
20. Haslam GM, Sims C, McIndoe AK, Saunders J, Lovell AT. High latent drug administration error rates associated with the introduction of the international colour coding syringe labeling system. *Eur J Anaesth* 2006;23:165-168.
21. Fasting S, Gigvold SE. Adverse drug errors in anesthesia and the impact of coloured syringe labels. *Can J Anaesth* 2000;47:1060-1067.
22. Wikinski JA, Piaggio AN, Deluca CA, Paladino MA. Responsabilidad profesional del anesthesiologo y riesgo anestésico. *Rev Argent Anestesiología* 1996;54:110-135.
23. Barreiro G, Gorat J. Incidentes críticos em anestesia. *Ver Urug Anest Analg y Reanim* 1993;51:83-90.
24. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000;320:768-773.
25. Leape LL. Errors in Medicine. *JAMA* 1994;272:851-857.
26. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-384.

27. Runciman WB, Williamson JA, Deakin A, Benveniste KA, et al. An integrated framework for safety, quality and risk management: an information and incident management system based on a universal patient safety classification. *Qual Saf Health Care* 2006;15:82-90.
28. Gómez-Arnau JI, Bartolomé A, Santa-Úrsula JA, González A, García del Valle S. Sistemas de comunicación de incidentes y seguridad del paciente en anestesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006;53: 488-499.
29. Lunn JN. Preventable anaesthetic mortality and morbidity. Report of an international symposium. *Anaesthesia* 1985;40:79-83.
30. JCAHO. Sentinel events forms and tools. Oakbrook Terrace: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; 2005. Disponible en http://www.jcaho.org/accredited+organizations/sentinel+event/se_index.htm
31. Vincent CA. Analysis of clinical incidents: a window on the system not a search for root causes. *Qual Saf Health Care* 2005;13:242-247.
32. Nine Patient Safety Solutions. Consultado en www.ccfopatient.safety.org/Nine-Patient-Safety-Solutions-Pres-Kit
33. Consejo de Salubridad General. www.csg.salud.gob.mx

Incidentes críticos y error en la atención médica: ¿es el médico o el sistema?

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdova,** Luis Daniel Carrillo Córdova ***

RESUMEN

Las fallas cometidas por el médico pueden ser consecuencia de su descuido en el actuar, debidas a negligencia o falta de preparación. Es insólito que sean consecuencia de su soberbia, prepotencia o intencionadas. Cometer errores es humano, ocultarlos es imperdonable y no aprender de ellos inexcusable. Los errores son resultado de una serie de eventos desafortunados que no fueron previstos, identificados o revertidos en su momento y que repercuten negativamente en la calidad y seguridad de la atención y acto médico. En este artículo se revisa el sustrato del error médico, sus condicionantes, análisis, repercusiones, prevención y la implantación de procesos encaminados a su erradicación para que todos los médicos que tienen la responsabilidad de atender enfermos o de dirigir servicios u hospitales hagan conciencia de este nuevo paradigma de la medicina contemporánea y de la repercusión del error en la atención de los enfermos.

Palabras clave: incidentes críticos, fallas, errores en la atención médica, negligencia.

ABSTRACT

The faults committed by the physician may be the result of carelessness in the act, due to negligence, lack of preparation or oversight. It is unlikely to be due to their pride, arrogance or deliberate. To err is human, to hide them is unforgivable and inexcusable not to learn from them. The errors are the result of a series of unfortunate events that were not anticipated, identified or reversed at the time and adversely affecting the quality and safety of care and medical act. This article reviews the substrate of medical error, the conditioning, analysis, impact, implementation of prevention and eradication processes to ensure that all physicians who have the responsibility of caring for sick or direct services or hospitals to make awareness of this new paradigm of modern medicine and the impact of error in the care of the sick.

Key words: critical incidents, failures, errors in medical care, neglect.

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

** Residente de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

*** Interno de Pregrado. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Puente de Piedra 150 colonia Toriello Guerra. México 14050 DF. Recibido: 10 de agosto 2010. Aceptado: enero 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Incidentes críticos y error en la atención médica: ¿es el médico o el sistema? Med Int Mex 2011;27(3):284-293.

www.nietoeditores.com.mx

*Cometer errores es humano
Ocultarlos resulta imperdonable
No aprender de ellos es inexcusable*

El acto médico, al igual que todo otro proceso operado por el hombre, está sujeto a sufrir las consecuencias de las fallas humanas. Los errores son resultado de una serie de eventos desafortunados que no fueron previstos, identificados o revertidos en su momento y que repercuten negativamente en la calidad y seguridad de la atención y acto médico. Con base en lo anterior es importante insistir que el médico debe ser un profesional con un profundo conocimiento científico y técnico de la especialidad que practica y, en especial,

un líder que implante en su práctica cotidiana procesos encaminados a prevenir y eliminar malas prácticas que puedan resultar en diferentes eventos adversos y complicaciones en el enfermo bajo su responsabilidad. El objetivo de este trabajo es revisar el sustrato del error médico, sus condicionantes, análisis, repercusiones, prevención y la implantación de procesos encaminados a su erradicación para que todos los médicos que tienen la responsabilidad de atender enfermos o de dirigir servicios u hospitales hagan conciencia de este nuevo paradigma de la medicina contemporánea y de la repercusión del error en la atención de los enfermos.

La naturaleza y significado del error

De acuerdo con el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la palabra *error* tiene tres significados: 1) concepto equivocado o juicio falso, 2) acción desacertada o equivocada, 3) cosa hecha erradamente. La esencia del error en Medicina es resultado de una mala toma de decisiones que se deriva de una serie de acciones desacertadas, no fundamentadas y que rebasan las barreras de defensa debido a la falta o no apego a procesos. El error no sólo es resultado del acto médico, sino también de fallas en la organización y sistema administrativo. Para tener un marco de referencia de la magnitud del problema baste decir que en Estados Unidos cada año mueren, aproximadamente, 180,000 personas como resultado de errores médicos, número que equivale a los fallecimientos secundarios a accidentes automovilísticos.¹

La evaluación sistemática de los errores deriva del estudio de Flanagan,² quien describió en 1954 la “Técnica del incidente crítico” con la finalidad de reducir los accidentes durante el adiestramiento de pilotos militares. La conclusión de su investigación fue de gran importancia, ya que demostró que la mayoría de los accidentes eran consecuencia de algún tipo de error, derivado de fallas en el sistema. Varios años después de la publicación de Flanagan, Cooper³ introdujo en anestesiología el estudio y análisis sistemático del error, lo que repercutió en la práctica de la especialidad y en la disminución de manera significativa de los eventos adversos y la mortalidad. Derivado de lo anterior se ha difundido en varios países, como parte de la cultura de la calidad y seguridad, el reporte sistematizado y voluntario de los incidentes críticos, eventos adversos y errores, lo que se ha traducido en el conocimiento de sus causas desencadenantes y, en especial, en el desarrollo e

implantación de procesos encaminados a su prevención y detección oportuna. Para esto, ha sido necesario el análisis y modificación de los factores que pueden sesgar e impedir su reporte, ya que la respuesta inicial del médico es evitar, en lo posible, la documentación, en especial por el temor a acciones punitivas de tipo laboral, profesional o legal.⁴

El Instituto de Medicina de Estados Unidos define al error como la falla de las acciones planificadas para alcanzar un objetivo deseado. Posteriormente, Reason⁵ lo clasifica en deslices, lapsos y errores. El deslíz resulta en la falla en la ejecución de una acción, independientemente de si el plan fue o no adecuado para lograr el objetivo y no requiere control consciente. Los lapsos involucran fallas en la memoria y los errores se refieren al evento que sobreviene inmediatamente antes de un incidente crítico o accidente. De acuerdo con lo anterior, los errores pueden estar relacionados con:⁶

- Cuando la planificación de la acción es adecuada pero la acción para lograrla no. Los deslices están relacionados con fallas en la atención y los lapsos con fallas en la memoria. En estas circunstancias, el error se encuentra en la ejecución de las acciones, como consecuencia del cumplimiento de largas tareas de rutina y se relaciona con alguna desviación de la atención, ya sea por el ambiente que le rodea o por una preocupación.
- Las acciones pueden realizarse tal como fue previsto, pero el plan fue inadecuado para alcanzar el resultado deseado. Representa los fracasos de intención o errores que se encuentran en el proceso mental de la planificación, formulación de intenciones, valoración y solución de problemas. Su esencia es un conocimiento inadecuado o limitado, falta de adiestramiento o la ejecución de nuevas tareas para lo que no se está preparado.

Las violaciones a los procesos son, en esencia, diferentes a los errores. Éstas son desviaciones de las prácticas seguras, procedimientos, normas o reglas y pueden ser deliberadas o no. Mientras que los errores surgen, principalmente, de problemas informativos. Las violaciones se relacionan con problemas de motivación y necesitan para su erradicación medidas de organización y estimulación.⁶

Los errores, a su vez, pueden clasificarse en errores activos y latentes. Los errores activos son actuaciones

inseguras cometidas por quienes se encuentran al final del sistema organizativo del proceso de salud. Los latentes son resultado de las decisiones tomadas por los niveles altos de la organización o sistema de salud; por ejemplo, el diseño inapropiado de los aparatos de anestesia y equipos de monitoreo, un espacio y condiciones físicas del lugar de trabajo inadecuados, como el diseño, la preparación de los medicamentos y calidad de materiales de consumo. El común denominador de ambos es que se hacen evidentes cuando se rompen las barreras de defensa.

Un ejemplo bien documentado de lo anterior son los accidentes, incidentes críticos y errores que se presentan en anestesiología, pero que pueden extrapolarse a todo el ámbito de acción de la Medicina, ya que están relacionadas con el error humano o del sistema, entre los que destacan: juicio erróneo, fallas en la revisión y lista de verificación de los equipos, fallas técnicas de los equipos por mantenimiento inadecuado, falta de atención, inexperiencia, falta de conocimientos, falta de supervisión, fatiga, problemas de comunicación, inadecuada evaluación de los enfermos, monitorización deficiente o interpretación inadecuada de las variables derivadas de ésta, prisa, exceso de confianza, etcétera.^{7,8}

Error relacionado con la administración de medicamentos

El error derivado de una inadecuada administración de medicamentos sigue siendo un problema frecuente y grave en la práctica de la anestesiología y puede llegar a ocupar hasta 28% de los incidentes críticos.⁹ Webster¹⁰ analizó 8,000 procedimientos anestésicos y encontró que en 0.75% de estos se cometió un error de medicación y en 0.37% una errónea toma de decisiones que fue detectada de manera oportuna y se evitó. Los errores más comunes se relacionaron con una dosis equivocada e inadecuada y sustitución de medicamentos. El 63% de los errores estuvieron relacionados con los bolos de medicamentos, 20% con las infusiones y 15% con la dosificación de los agentes inhalatorios.¹¹ Leape¹² detectó 456 errores por 2,557 dosis de medicamentos prescritos durante procedimientos anestésicos. De acuerdo con la serie revisada y el tipo de hospitales estudiados e involucrados, los errores en medicación y dosificación van del 0.75 al 19%. De acuerdo con un estudio australiano, 50% de los errores de medicación estuvieron relacionados con una preparación incorrecta de medicamentos, su dosificación y confusión y cambios de

jeringas precargadas y mal rotuladas. El 20% de los errores se debió a mala selección de las ampollas e inadecuada identificación o rotulación de las jeringuillas y en 14% de los casos la vía de administración no fue la correcta. Los medicamentos con los que se cometen más errores en la práctica de la anestesiología, por ejemplo, son los opioides y los relajantes musculares.¹³ Estos hallazgos han sido corroborados por varios autores que han concluido que la sobredosis o la selección incorrecta de medicamentos anestésicos, la sobredosis, la intoxicación por anestésicos locales y los cambios inadvertidos de ampulas y jeringas son los errores más frecuentemente cometidos por los anestesiólogos en los quirófanos.^{14,15}

Es importante comentar que la mayoría de los errores cometidos con la aplicación de medicamentos no son reportados, excepto los que llegan a ser catastróficos. Este subregistro es universal y está relacionado con el temor de la mayoría de los profesionales de la anestesiología a que su acto sea sujeto de algún tipo de sanción. Esta práctica es contraproducente, pues al no reportarse no se puede iniciar una política encaminada a su evaluación y al desarrollo e implantación de procesos encaminados a evitarlos.¹⁶

En este sentido es importante insistir que el error relativo al manejo y administración de medicamentos está considerado como el que más amenaza la seguridad del paciente, provocando más muertes por año, que las que se producen por accidentes de tránsito, cáncer de mama y SIDA. La prevalencia de errores por medicamentos en el quirófano no es conocida exactamente, pero es, quizá, por lo menos similar o mayor que en el resto del hospital. Bates demostró que 6.5 % de los pacientes que ingresan a un hospital sufren un evento de reacción adversa a medicamentos, de ellos 28% por error y 5.5% son *quasi* errores, pero se identificaron y evitaron de manera oportuna. En el Harvard Medical Practice Study, los efectos adversos por medicamentos representaron 19.4% de todos los eventos reportados y, de ellos, 45% se produjo por error.^{17,18,19}

Los errores más frecuentes de medicación son:

- Rotulación inadecuada de la jeringa
- Múltiples jeringas y ampulas
- Mal manejo de los puntos decimales
- Errores en la preparación de diluciones y en la programación de las bombas de infusión
- Confusión de jeringas

- Fallas de comunicación entre quien prepara el medicamento y quien lo aplica
- Falta de conocimiento de la farmacología de los medicamentos anestésicos empleados
- Falta de capacitación, no verificación ni doble cotejo
- Multifarmacia
- Fatiga, estrés extremo

Para evitarlos se recomienda un adecuado adiestramiento (clínico, farmacológico, equipamiento, en especial en bombas y sistemas de infusión), supervisión (doble cotejo, supervisión a residentes y a técnicos en anestesia), la presencia de farmacólogos clínicos en los quirófanos, de ser posible nunca trabajar solo, doble cotejo, no trabajar en condiciones de fatiga o estrés, tener en orden la mesa de trabajo y, sobre todo, rotular las jeringas y las ampulas que contienen los medicamentos. El etiquetado debe ser claro, anotar el medicamento, el contenido total de éste por jeringa y la cantidad por mililitro, además de seguir las indicaciones de la codificación internacional de colores. Todo esto puede resumirse en que es imprescindible el desarrollo e implantación de procesos y protocolos vigentes y actualizados, que sean de conocimiento y aplicación general, entre todo el grupo de anestesiólogos, los que deben de actualizarse y tener un programa de difusión y capacitación constante entre todo el personal.^{20,21}

Incidente crítico y error

Un incidente crítico es un resultado adverso que reduce el margen de seguridad de una persona para sufrir un daño si no es identificado y resuelto a tiempo, mientras que un accidente es concretamente el daño producido como consecuencia de la acción emprendida. El error se define como un proceso que se interpone en una secuencia de actividades, desarrollada por el hombre, para que el objetivo final propuesto de una acción previamente planificada no sea alcanzando o se vea frustrado. El acto médico, al igual que todo proceso operado por el hombre, está sujeto a sufrir las consecuencias de fallas humanas o del sistema. La modificación y violación de las normas que imponen un determinado cuidado, acción o proceso (negligencia), está generalmente asociada con problemas motivacionales (poca supervisión, comportamiento inapropiado, despreocupación, etc.). En un sistema complejo, los accidentes generalmente se desencadenan por la acción o la influencia

de factores predisponentes (condiciones psicofísicas del anestesiólogo y del resto del equipo quirúrgico, dificultad de la operación, duración de la misma, etc.) y de precursores psicológicos (disminución de la vigilancia y de la atención por cansancio, aumento del ruido, temperatura del medio ambiente, fatiga, cansancio o privación de sueño, etc.).²²

Un incidente crítico es la situación que lleva a la muerte, a secuelas, a internamiento hospitalario o desenlace no previsto a un enfermo. Cuando la situación que presumiblemente hubiera tenido alguna de estas consecuencias, fue descubierta, contenida y corregida a tiempo se conoce como “casi incidente” o “casi error”. El incidente crítico es precedido del error activo y de una serie de factores latentes que no son identificados ni revertidos en su momento por las diferentes barreras de defensa o candados que deben preestablecerse por el protocolo o proceso; a esta serie de eventos se le denomina modelo del queso suizo. En este modelo, por su similitud con los orificios del queso suizo, algunos orificios son fallas latentes (equipamiento, medicamentos de baja calidad, etc.) y otros fallas activas (incumplimiento de procesos, falta de supervisión, cansancio, etc.), lo que resulta en que todos los orificios se alinean y existe una correlación lineal entre el riesgo o riesgos, el error y el incidente crítico.^{23,24}

De acuerdo con el modelo de Reason,²⁵ el error y el incidente crítico tienen la siguiente dinámica: (Figura 1)

- Los accidentes sobrevienen por múltiples factores
- Existen defensas para evitar los accidentes
- Múltiples errores alineados permiten que los accidentes o eventos adversos ocurran

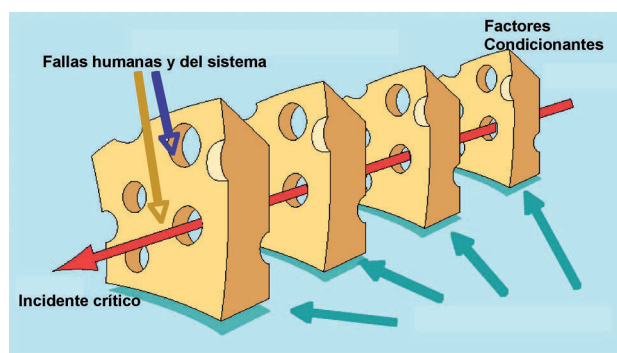


Figura 1. Dinámica del error de acuerdo con el modelo del queso suizo desarrollado por Reason. Nótese cómo las barreras de defensa son rebasadas y se alinean los factores condicionantes que resultan en un incidente crítico.

- La revisión del sistema permite identificar cómo las fallas atraviesan las defensas

Cuando sucede un incidente crítico debe analizarse de una manera sistemática. Las fallas activas son más fáciles de identificar y de corregir adecuadamente; en cambio, las latentes que son inherentes al sistema y que nacieron con el son más difíciles de identificar y corregir. Requieren, por lo general, de un equipo para detectarlas y darles la mejor solución. Las fallas latentes casi siempre existen mucho antes de que un accidente ocurra. En este sentido, el eslabón inicial de la cadena es la identificación y notificación del incidente crítico o del error, que es un sistema de comunicación con las siguientes características:²⁶

- Sistema de comunicación y aprendizaje
- Independiente de otros sistemas de gestión
- No punitivo
- Análisis pormenorizado
- Confidencial
- Analizado por expertos
- De respuesta rápida
- Retroalimentador
- Proceso sencillo y amigable en su estructura
- No necesita la aparición de resultados negativos
- Con los resultados del análisis, la adopción de medidas correctivas
- Comunicación anónima y voluntaria:
 - Formulario informatizado (intranet)
 - No permite datos que identifiquen al médico y paciente

Los incidentes críticos y los errores que los producen pueden evaluarse mediante dos técnicas:^{27,28,29}

- 1) Centrada en la persona
 - Predominante
 - El individuo es capaz de elegir entre actos seguros e inseguros
 - Traslada la responsabilidad institucional al individuo
 - Favorece el ocultamiento
- 2) Centrada en el sistema
 - Asume que todos son capaces de cometer errores
 - Los errores son consecuencias y sus causas deben buscarse en el sistema, analizarse y corregirse

Debe intentarse modificar las condiciones para evitar los errores y disminuir sus consecuencias (barreras de defensa)

El modelo centrado en la persona contempla aspectos relacionados con el trabajo cotidiano de las personas como: incumplimiento intencionado, distracciones, ejecución incorrecta de procedimientos, problemas de comunicación, decisión de correr un determinado riesgo (el ya famoso: “no va a pasar nada”), a diferencia de éste, el modelo centrado en el sistema no trata de cambiar la condición humana, sino de cambiar las condiciones en las que trabajan las personas.

Los resultados del incidente crítico son los siguientes:³⁰

- 1) **Nada:** el paciente no sufre ningún daño como consecuencia del incidente, sea porque se pusieron medidas para evitarlo o debido al azar.
- 2) **Morbilidad menor:** el paciente presenta una desviación leve o moderada de alguna variable fisiológica (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, etc.) que se corrige espontáneamente o tras un cambio leve de su tratamiento y no prolonga la estancia hospitalaria ni ocasiona secuelas.
- 3) **Morbilidad intermedia:** el paciente presenta una desviación severa de alguna variable fisiológica (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, etc.) por lo que necesita un ingreso no previsto a reanimación o cuidados críticos o una prolongación de su estancia hospitalaria pero que no deja secuelas.
- 4) **Morbilidad mayor:** el paciente sufre secuelas permanentes como consecuencia del incidente.
- 5) **Muerte:** el paciente fallece, en cuyo caso hay que establecer cuál es la relación del incidente con el fallecimiento:
 - a) La muerte del paciente es consecuencia directa del incidente, sin ninguna duda o con pocas dudas razonables.
 - b) El incidente contribuyó, en alguna medida, a producir la muerte del paciente, aunque no puede establecerse como la única causa.
 - c) No existe una relación entre el incidente y la muerte del paciente.

Técnica de análisis del incidente crítico y del error

La triada de factores latentes, error activo, incidente crítico, debe analizarse de una manera sistematizada y si-

guiendo una técnica especial que permita la identificación de las malas prácticas del sistema o del individuo para corregirlas. Para esto se requiere una técnica sistematizada que evalúe a profundidad el análisis del sistema y el de los factores latentes.^{31,32}

a) Análisis del sistema

Identificación del error:

Texto narrativo en el que se describa a profundidad el hecho

Clasificación:

Distracción: olvido o falta de atención

Equivocación: por falta de conocimiento o en la aplicación de prácticas seguras

Violación al protocolo: no intencionado o negligente

Sabotaje

b) Factores latentes

1. Relacionados con el individuo: competencia, carga física y mental.
2. Relacionados con el equipo humano: comunicación verbal y escrita, supervisión o búsqueda de ayuda, diferencia de criterios.
3. Relacionados con la tarea: disponibilidad y seguimiento de protocolos, disponibilidad de pruebas complementarias, procedimientos y protocolos.
4. Relacionados con el lugar de trabajo: equipamiento, material y medicación, estructura ambiental, configuración.
5. Relacionados con el enfermo: patología compleja, problemas de personalidad, problemas sociales y familiares.
6. Relacionados con la organización: fallas en la estructura, financiamiento insuficiente, fallas en las políticas de la organización, fallas externas a la organización.

El resultado de un buen análisis del incidente crítico y del error es su mejor solución y prevenir la recurrencia y, de esta manera, implantar una cultura de la calidad y seguridad con base en un sistema de comunicación de incidentes críticos. (Figura 2)

La metodología a seguir para el análisis de las variables es:

1. Causa-raíz: muy sencilla, fácil de adaptar al ambiente hospitalario. Por su estructura misma puede estar sujeta a errores.

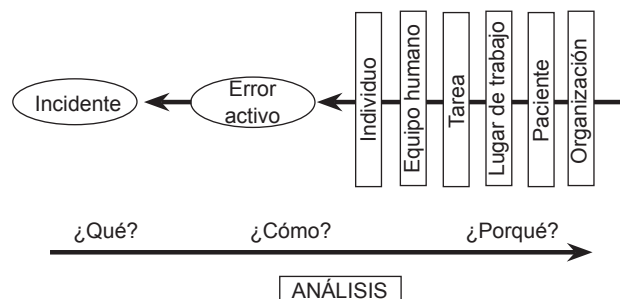


Figura 2. Sistema de análisis de incidentes críticos

2. Análisis de sistemas: análisis profundo que analiza todas las variables del sistema que pudieron haber contribuido al error.

Una imagen clásica del proceso de análisis de causa raíz es el árbol causal. Este consiste en una imagen gráfica en la que se analiza que el evento o su consecuencia suceden en la copa del árbol o lejos del tronco y el investigador, a la luz de los datos contenidos en el incidente descrito, configura la evolución cronológica de lo que pasó y por qué ocurrió, hasta llegar a los primeros antecedentes de la raíz del árbol.³³

Vincent desarrolló un método sistemático de investigación y análisis de incidentes al que denominó análisis de sistemas, en sustitución de la evaluación de causa-raíz, ya que considera a este último muy simple y con gran debilidad por no evaluar todos los factores contribuyentes y favorecedores que al actuar en cadena dan lugar al error y, además, puede ser sujeto *per se* de error, porque su objetivo no es encontrar la causa sino descubrir los problemas en el sistema para corregirlos.³³ (Figuras 3 y 4) (Cuadro 1)

Recomendaciones para evitar los errores

Por la trascendencia de los errores en la práctica médica y en la salud de los enfermos, diferentes organizaciones han emitido recomendaciones para disminuir el riesgo de que los haya y, en lo posible, eliminarlos. Destacan las emitidas por la Comisión Conjunta y la Organización Mundial de la Salud, que han permitido y favorecido que la seguridad en la atención médica sea un programa prioritario. Así, en el año 2002, la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), en donde México participa activamente, firmaron un documento en el que se comprometían a enfrentar el problema de los errores en la atención médica y dar soluciones a corto y mediano plazo. En el reporte original de la convoca-

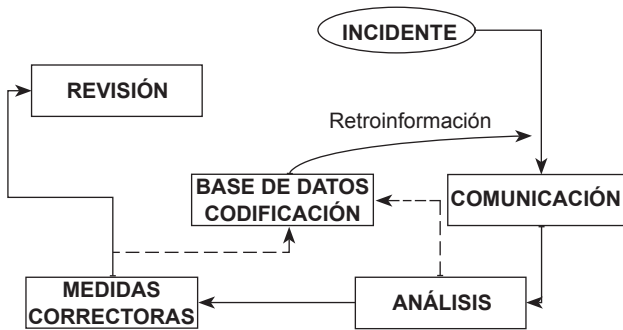


Figura 3. Evaluación del incidente crítico e implantación de medidas correctivas.

toria se señala que 4% de los pacientes hospitalizados sufren de algún tipo de daño en el hospital y 70% de los eventos adversos tuvieron algún tipo de secuelas y una grave repercusión económica y, lo más alarmante, fue

que 14% tuvieron complicaciones mortales. Lo anterior resulta paradigmático porque la seguridad del enfermo se encuentra en gran riesgo dentro de los hospitales, a donde acude el enfermo y sus familiares en busca de solución a su problema, con base en un sentimiento de confianza en la calidad y seguridad de atención.

En un reporte reciente de análisis de errores médicos y baja seguridad de atención se encontró que las principales causas eran las siguientes:

- Mal estado de la infraestructura del sistema de salud
- Mala calidad del equipo y medicamentos
- Deficiencia en el manejo de desechos
- Deficiencia en el manejo de infecciones
- Mala capacitación del personal
- Baja motivación

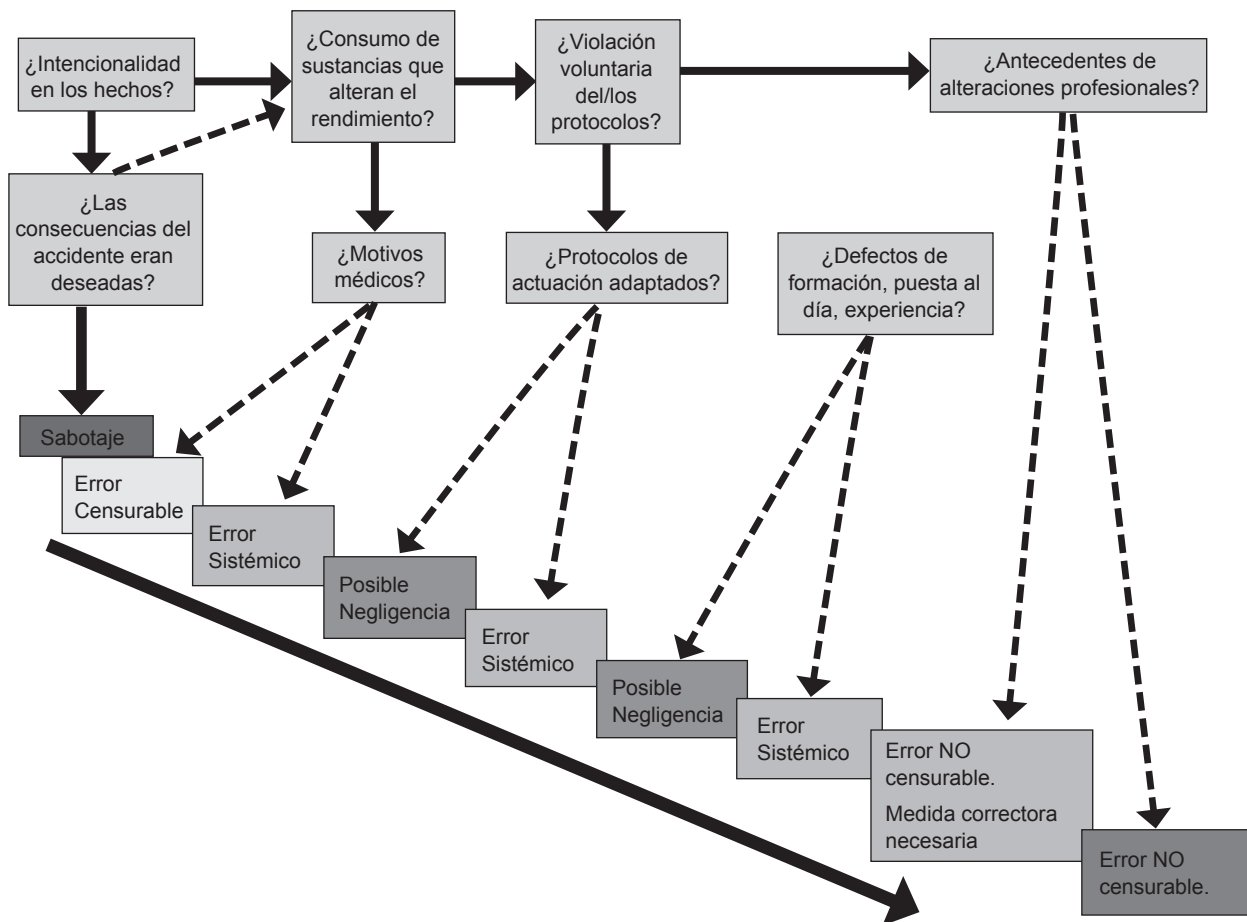


Figura 4. Modelo de análisis de la responsabilidad del error

Cuadro 1. Factores que favorecen los errores

<i>Factores favorecedores</i>	<i>Factores contribuyentes</i>
1. Políticos-estructurales	Problemas económicos (políticas de ahorro) Presión de producción
2. Organizativos	Fallas en la planificación quirúrgica Fallas en la organización de los equipos Actividad clínica al día siguiente de la guardia (fatiga) Ausencia de refuerzo ante una situación grave
3. Dependientes de las condiciones de trabajo	Nivel adaptado de los participantes, reparto de competencias, carga de trabajo y formas de relevo y de comunicación Ergonomía, disponibilidad y adecuación del material necesario, calidad del mantenimiento
4. Dependientes del funcionamiento del equipo	Fallas de comunicación entre los miembros del equipo Fallas de supervisión Coherencia, dirección del equipo
5. Dependientes de los procedimientos operativos	Confusión de tareas Lapsus Protocolos inadaptados
6. Dependientes de los individuos (personal médico)	Competencia insuficiente Cualificación Salud física (fatiga) y mental, moral, carácter
7. Dependiente del paciente	Estado de salud (gravedad, complejidad, urgencia) Comunicación, lengua, personalidad, otros problemas

- Insuficiencia de habilidades para mejorar
- Bajo financiamiento para programas de mejora continua de calidad y seguridad

Los servicios de urgencias, quirófano y unidades de terapia intensiva son lugares de elevado riesgo para romper los códigos de seguridad debido al elevado número de acciones emprendidas, el número de participantes y la total dependencia del enfermo.

La seguridad del paciente es el eje rector de la calidad de atención a los enfermos y requiere para su adecuada implantación:

- 1) Crear un ambiente de seguridad y manejo de riesgos que incluya, al menos:
 - Control de infecciones
 - Uso seguro de medicamentos
 - Equipamiento seguro
- 2) Promover en todos los actores de la salud
 - Alto nivel de comprensión del problema y sus repercusiones
 - Atención multidisciplinaria de los problemas

- Evaluación de los riesgos
- Metas a mediano y largo plazo de un sistema de mejora continua

En los países desarrollados se estima que 1 de cada 10 pacientes hospitalizados sufre diferente tipo de lesiones secundarias a la atención recibida, y en el mundo en vías de desarrollo la cifra es probablemente mucho mayor. Las nueve soluciones que se han desarrollado se basan en intervenciones y acciones que han reducido los problemas relacionados con la seguridad del paciente, y se difunden ahora de manera accesible para que las instituciones de salud puedan usarlas y adaptarlas, a fin de reformular los procedimientos de asistencia al enfermo y hacerlos más seguros.

Las soluciones guardan relación con los siguientes conceptos: medicamentos de aspecto o nombre parecidos, identificación de pacientes, comunicación durante el traslado de pacientes, realización del procedimiento correcto en el lugar correcto, control de las soluciones concentradas de electrolitos, asegurar la precisión de la medicación en las transiciones asistenciales, evitar los errores de conexión de catéteres y tubos, usar una sola vez los dispositivos de inyección, y mejorar la higiene de

las manos para prevenir las infecciones asociadas con la atención de salud. Básicamente estas soluciones tienen por objeto ayudar a reformular la asistencia a los enfermos y evitar errores humanos perjudiciales para los pacientes.³⁴

El Consejo de Salubridad General de México emite las siguientes recomendaciones para hacer una medicina más segura:³⁴

- Identificar correctamente a los enfermos
- Mejorar la comunicación efectiva
- Mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo
- Garantizar cirugías en el lugar correcto, con el procedimiento correcto y al paciente correcto
- Reducir el número de infecciones asociadas con el cuidado de la salud
- Reducir el riesgo de daño al paciente por caídas

CONCLUSIÓN

Los errores son resultado de una falla del sistema y no exclusivamente de la intervención del médico. El seguimiento de los incidentes críticos en anestesia es parte de un proceso de mejora continua de la calidad y prioritario para mantener elevados estándares de seguridad. La detección y notificación de los incidentes críticos, de una manera anónima, sistematizada, automatizada y no punitiva, es la primera fase de un proceso encaminado a analizar a profundidad los factores latentes y el error activo, lo que dará como resultado la mejor solución al problema y la mejora del proceso, lo que afectará en la implantación de políticas institucionales encaminadas a la práctica de una medicina con elevados estándares de calidad y seguridad.

REFERENCIAS

1. Oser BA, Chen R, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Canadian J Anesth* 2001;48:139-146.
2. Flanagan JC. The critical incident technique. *Psychological bulletin* 1954;51:327-358.
3. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeck B. Preventable anesthesia mishaps: a study of human errors. *Anesthesiology* 1978;49:399-406.
4. Katz R, Lagasse R. Factors influencing the reporting of adverse outcomes to a quality management program. *Anesth Analg* 2000;90:344-350.
5. Reason J. *Human Error*. Cambridge University Press, 1990.
6. Vallongo BM, Cordoví AL. Error humano y paro cardíaco intraoperatorio: ¿Un problema actual? *Rev Cub Anestesiología Reanim* 2010;9:3-13.
7. Reason J. Safety in the operating theatre. Part 2: Human error and organizational failure. *Qual Saf Health Care* 2005;14:56-60.
8. Marcus MA. Human factors in pediatric anesthesia incidents. *Ped Anesth* 2006;16:242-250.
9. Liu EH, Koh KF. A prospective audit of critical incidents in anesthesia in a university teaching hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2003;32:814-822.
10. Webster CS, Merry AF, Larsson L. The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia. *Anaesth Int Care* 2001;29:494-500.
11. Chopra V, Bovill JG, Spierdijk J. Accidents, near accidents and complications during anaesthesia. A retrospective analysis of a 10-year period in a teaching hospital. *Anaesthesia* 1990;45:3-6.
12. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med* 2002;347:1633-1638.
13. Aheyskera A, Bergman LJ, Kluger MT, Short TG. Drug error in anesthetic practice: a review of 896 reports from Australian Incident Monitoring Study database. *Anaesthesia* 2005;60:220-227.
14. Khan FA, Hoda MQ. Drug related critical incidents. *Anaesthesia* 2005;60:48-52.
15. Irita K, Tsuzaki K, Sawa T, Sanuki M, et al. Critical incidents due to drug administration error in the operating room: an analysis of 4,291,925 anesthetics over a 4 year period. *Masui* 2004;53:577-584.
16. Chen RJ, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Can J Anesth* 2001;48:139-146.
17. Webster CS, Merry AF, Larsson L, Mc Grath KA, Weller J. The frequency and nature of drug administration error during anesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:494-500.
18. Flynn E, Barker K, Ginette A. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:436-446.
19. Kondrak G, Dorr B. Automatic identification of confusable drug names. *Artif Intell Med* 2006;36:29-42.
20. Haslam GM, Sims C, McIndoe AK, Saunders J, Lovell AT. High latent drug administration error rates associated with the introduction of the international colour coding syringe labeling system. *Eur J Anaesth* 2006;23:165-168.
21. Fasting S, Gigvold SE. Adverse drug errors in anesthesia and the impact of coloured syringe labels. *Can J Anaesth* 2000;47:1060-1067.
22. Wikinski JA, Piaggio AN, Deluca CA, Paladino MA. Responsabilidad profesional del anesthesiólogo y riesgo anestésico. *Rev Argent Anestesiología* 1996;54:110-135.
23. Barreiro G, Gorat J. Incidentes críticos em anestesia. *Ver Urug Anest Analg y Reanim* 1993;51:83-90.
24. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000;320:768-773.
25. Leape LL. Errors in Medicine. *JAMA* 1994;272:851-857.
26. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-384.

27. Runciman WB, Williamson JA, Deakin A, Benveniste KA, et al. An integrated framework for safety, quality and risk management: an information and incident management system based on a universal patient safety classification. *Qual Saf Health Care* 2006;15:82-90.
28. Gómez-Arnau JI, Bartolomé A, Santa-Úrsula JA, González A, García del Valle S. Sistemas de comunicación de incidentes y seguridad del paciente en anestesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006;53: 488-499.
29. Lunn JN. Preventable anaesthetic mortality and morbidity. Report of an international symposium. *Anaesthesia* 1985;40:79-83.
30. JCAHO. Sentinel events forms and tools. Oakbrook Terrace: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; 2005. Disponible en http://www.jcaho.org/accredited+organizations/sentinel+event/se_index.htm
31. Vincent CA. Analysis of clinical incidents: a window on the system not a search for root causes. *Qual Saf Health Care* 2005;13:242-247.
32. Nine Patient Safety Solutions. Consultado en www.ccfopatient.safety.org/Nine-Patient-Safety-Solutions-Pres-Kit
33. Consejo de Salubridad General. www.csg.salud.gob.mx

Efluvio de telógeno

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdoba,** Luis Daniel Carrillo Córdoba***

RESUMEN

El cabello es un producto de la actividad cíclica del folículo piloso que pasa por tres fases: anágena caracterizada por la producción activa del cabello, catégeno que es transicional y telógeno, en la que el folículo piloso entra en reposo, el pelo es ya una estructura madura y que evoluciona a su desprendimiento y al reinicio del ciclo. Algunos tipos de caída de cabello están relacionados con diferentes fases del ciclo celular. La caída de pelo y la alopecia que sobreviene después de una infección o el postparto, es un ejemplo característico del efluvio de pelo telógeno, mientras que la inducida por medicamentos o la areata se deben a la detención de la fase anágena. El término de efluvio de telógeno fue acuñado por Kligman en 1961 para referirse al desprendimiento de pelo asociado con varios padecimientos. Para hacer el diagnóstico es importante una adecuada historia clínica, para identificar los posibles disparadores y estudios de laboratorio encaminados a descartar alteraciones metabólicas o enfermedades endocrinas o autoinmunes. La prueba del tirón del cabello y el estudio microscópico de éste son de gran utilidad en la evaluación de los enfermos. La biopsia de piel se indica en casos especiales. En la mayoría de los casos de efluvio de telógeno el ciclo folicular y el crecimiento de cabello se restituyen completamente.

Palabras clave: efluvio de telógeno, cabello, ciclo folicular del cabello

ABSTRACT

Hair is a product of hair follicles. The most important feature of hair follicles is that their activity is intermittent; each active phase or anagen is succeeded by a transitional phase or catagen and a resting phase, telogen, during which the fully formed "club hair" is retained for a period and then shed. Some hair loss from the scalp can be characterized in terms of the hair growth cycle. Postinfectious and postpartum alopecias are telogen effluvia that involve shedding of club hairs, whereas drug-induced alopecia and alopecia areata involve shearing and loss of growing hairs. The term telogen effluvium, first coined by Kligman in 1961, refers to the loss of telogen hair in disease states. To establish the cause of the hair loss secondary to telogen effluvium, one requires a history to identify known triggers, biochemical investigations to exclude endocrine, nutritional or autoimmune aetiologies. Clip and pull tests and microscopic hair analysis are a simple and fast diagnostic tests that can be done to do diagnostic. Scalp biopsy is indicated in special cases. In most cases of telogen effluvium regrowth of hair is complete with appropriate treatment.

Key words: Telogen effluvium, hair, hair follicular cycle.

El folículo piloso se forma entre la semana 9 y 13 de la vida intrauterina. Al nacimiento, el cuerpo humano está cubierto por cinco millones de fo-

lículos pilosos que no se reemplazan ni incrementan en número durante toda la vida. El pelo inmaduro (lanugo) es un pelo delgado, sin médula, que es reemplazado por el pelo terminal en los primeros seis meses de edad. El pelo terminal será el pelo definitivo y se caracteriza por ser más grueso y con médula.

El pelo se origina en los folículos pilosos, que varían de tamaño y forma de acuerdo con su localización. La producción de pelo es un proceso cíclico que depende de la interacción del epitelio folicular con la papila mesenquimatosa dérmica adyacente y sigue un ciclo que tiene tres etapas: la anágena que es una fase de síntesis activa de los diferentes elementos que constituyen el pelo, la transicional o catágena y la de reposo o telógena. Esta última tiene una duración variable, pero su evolución natural es a la involución del pelo maduro y su desprendimiento, con lo que se reinicia una nueva fase anágena.^{1,2}

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

** Pasante de Servicio Social. Instituto Nacional de Cardiología.

*** Estudiante de Medicina. Grupo NUCE. UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra. México, DF. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx
Recibido: 10 de Agosto 2010. Aceptado: Febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdoba JR, Carrillo-Córdoba LD. Efluvio de telógeno. Med Int Mex 2011;27(3):294-298.

www.nietoeditores.com.mx

El término efluvio de telógeno fue descrito por Kligman³ en 1961, al referirse a un padecimiento caracterizado por pérdida excesiva del pelo telógeno, en función de una alteración en el ciclo normal del desarrollo del pelo. Esta afección es distinta a otros tipos de alopecia o pérdida de pelo y es secundaria a causas tóxicas, metabólicas, nutricionales, infecciones, medicamentos y al puerperio.

El objetivo de este trabajo es comunicar el caso de una enferma con efluvio de telógeno posterior a un cuadro de sepsis grave.

Caso clínico

Paciente femenina de 57 años de edad, que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva debido a un cuadro de sepsis grave de origen abdominal y choque séptico. Se trató con cirugía, antibióticos, vasopresores, ventilación mecánica, enoxaparina y terapia nutricional parenteral, que se complementó con triglicéridos de cadena media, ácidos grasos esenciales, cinc, multivitamínicos y oligoelementos a las dosis recomendadas para enfermos graves. Durante su hospitalización, y en la fase de recuperación, tuvo caída abundante del pelo, que se le desprendía fácil y espontáneamente de su folículo (dejaba la almohada llena de pelo) al peinarse, lo que le causó gran angustia. (Figura 1) En la exploración física de la piel cabelluda no se encontraron alteraciones. El pelo se desprendía fácilmente a la tracción suave (10 a 15 cabellos), más evidente en la región temporal y parietal anterior.

Las pruebas de función tiroidea y las concentraciones de cortisol sérico permanecieron en parámetros normales.

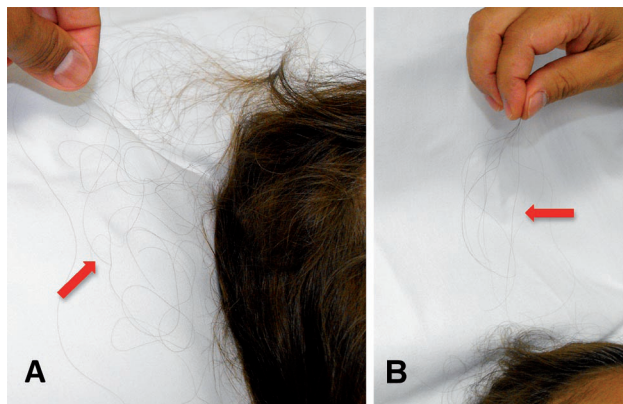


Figura 1. Efluvio de telógeno. **A)** Nótase la gran cantidad de cabello en la almohada. **B)** Desprendimiento fácil de cabello a la prueba del tirón.

Al analizar el pelo al microscopio se observó adelgazado y con folículo piloso sin vaina externa y en forma de basto. Con esto se llegó al diagnóstico de efluvio de telógeno. (Figura 2)

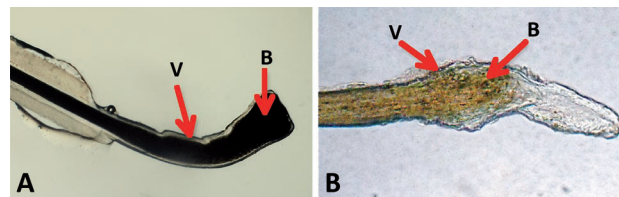


Figura 2. Análisis microscópico del cabello. **A)** Cabello normal en donde se observa bulbo con densidad celular compacta y vaina continua. **B)** Cabello telógeno en donde se observa el bulbo en basto con vaina delgada y con pérdida de continuidad. Celularidad disminuida. **B. Bulbo V. Vaina**

DISCUSIÓN

Una cabellera normal consta de 100,000 folículos pilosos con un desprendimiento aproximado, por día, de 60 a 120 cabellos. A la caída o pérdida patológica de pelo se le denomina alopecia, término que se deriva del latín, *alopek*, que significa zorra, en alusión a la falta de pelo de estos animales.

Existen varios tipos de alopecia, de los que destacan por su frecuencia la androgénica, areata o en parches y la permanente. El caso que nos ocupa en este trabajo corresponde a un padecimiento que se caracteriza por la pérdida de cabello denominada efluvio de telógeno. Para entenderla y diferenciarla de otras causas de caída de pelo es importante conocer la estructura anatómica e histológica del folículo piloso y las fases de desarrollo del cabello normal dentro del ciclo folicular.

El pelo se forma en el folículo piloso, con variaciones considerables en el tamaño y la forma, dependiendo de su localización anatómica, pero su estructura básica es la misma. El componente más profundo del folículo piloso es el bulbo, que está constituido por una estructura central denominada papila dérmica, que está rodeada por células mesenquimatosas. La papila dérmica induce la generación de pelo mediante una compleja interacción de células madre epiteliales, células mesenquimatosas y células de la capa externa de la vaina pilosa con keratinas, moléculas de adhesión, citocinas y activación de receptores de factor de crecimiento, en conjunto con la función de células de

la capa interna de la vaina pilosa. Entre estas destacan los melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel, estas últimas son neurosecretoras. El folículo piloso tiene características inmunológicas complejas, caracterizadas por células mesenquimatosas inmunológicamente privilegiadas al carecer de moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad. La morfogénesis del pelo está controlada por una serie de genes entre los que destacan ciertos genes, en los que se incluyen los genes *Msx* y sus proteínas codificadas, el factor amplificador linfoide-1 y la proteína morfogénica ósea-4.⁴⁻⁸ (Figura 3)

El ciclo folicular piloso tiene tres fases: (Figura 4)

1. **Anágena:** constituye la fase inicial del desarrollo del pelo. Se inicia en la región del bulbo, termina con la detención de la proliferación, diferenciación

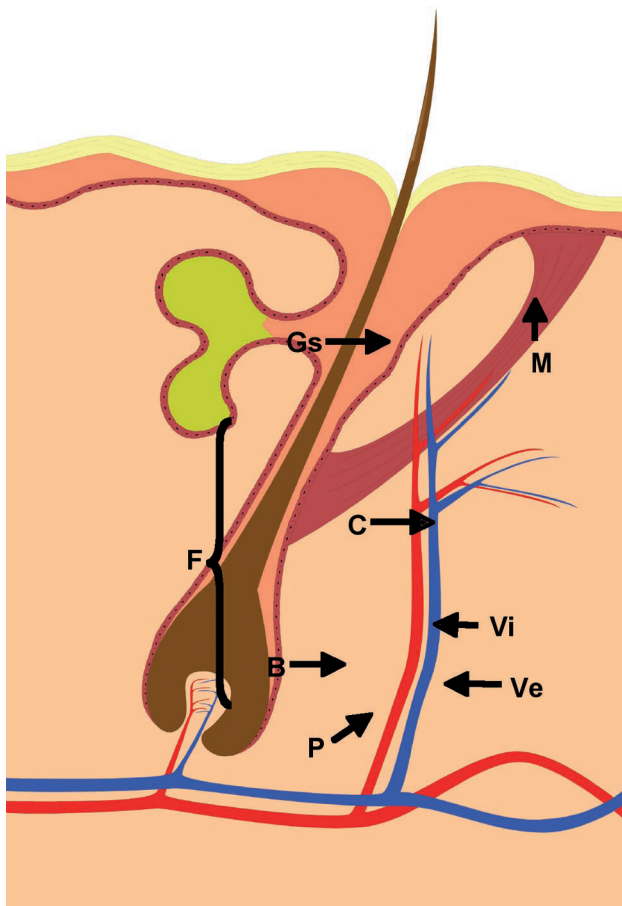


Figura 3. Diagrama del folículo piloso. **F:** folículo piloso, **B:** bulbo, **PD:** papila dérmica, **Ve:** vaina externa, **Vi:** vaina interna, **C:** cabello, **M:** músculo erector del pelo, **Gs:** glándula sebácea.

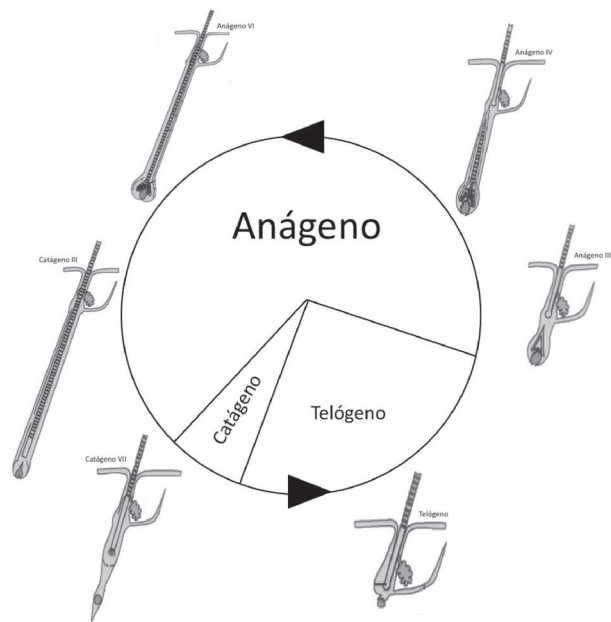


Figura 4. Fases del ciclo folicular.

y desarrollo de células de la matriz. La interacción entre las células de la papila dérmica y el epitelio folicular es fundamental para la diferenciación de las células germinales. El factor de crecimiento-1, semejante a la insulina, y el factor de crecimiento fibroblástico-7 son esenciales para mantener la proliferación sostenida de las células de la matriz. Esta fase se mantiene durante un lapso variable según la localización del folículo piloso que va de 30 a 1,000 días, y se bloquea por la acción del factor de crecimiento fibroblástico-5; la carencia de este factor resulta en el crecimiento de pelo de tipo angora. En esta fase hay actividad intensa de los melanocitos.^{9,10}

2. **Catágena:** es una fase caracterizada por involución folicular y por apoptosis de los queratinocitos y melanocitos foliculares. Al final de esta fase, la papila dérmica se condensa y migra a estratos más superficiales y el bulbo entra en fase de reposo. En esta fase hay un fenómeno de “pérdida orgánica programada”, que consiste en un proceso inflamatorio que destruye el folículo piloso. Una programación genética anormal de este fenómeno puede condicionar alopecia permanente.¹¹
3. **Telógeno:** se inicia al terminar la fase catágena y se caracteriza por pelo de apariencia normal y su

desprendimiento fisiológico, caracterizado por la caída diaria de 50 a 1500 cabellos que son reemplazados. Conforme se incrementa el número de folículos en esta fase, el desprendimiento de pelo es mayor. El telógeno dura de 2 a 3 meses. Esta fase puede presentarse simultáneamente con la anágena, en el mismo folículo, lo que asegura el reemplazo del pelo que se desprende. Esta sincronización es característica de los humanos y de los animales que pierden y reemplazan estacionalmente su pelambre. En los seres humanos el número y densidad de los folículos es constante, por lo que la duración de la fase anágena determina el número de folículos en telógeno. En la piel cabelluda, aproximadamente 10% de los folículos pilosos se encuentra en fase de telógeno.¹

El desarrollo y crecimiento del pelo son modulados por el efecto de diferentes hormonas. La testosterona y la dehidrotestosterona tienen un efecto dual. Por un lado, estimulan a las células de la papila dérmica de los folículos en áreas androgénico-dependientes favoreciendo el crecimiento del pelo, y por el otro pueden inducir miniaturización del folículo, característica fundamental de la alopecia androgénica, proceso que tiene una base genética que modula la expresión de receptores androgénicos.¹² Los estrógenos prolongan la fase anágena, por lo que estimulan el crecimiento del pelo. La hormona del crecimiento hace sinergia con los andrógenos y acentúa la virilización. Las hormonas tiroideas estimulan tanto la fase anágena como el telógeno.¹³ Se han asociado diferentes medicamentos con este padecimiento, entre ellos destacan la heparina no fraccionada, enoxaparina, interferón alfa, isotretinoína, litio, ácido valproico, warfarina, aciclovir, alopurinol, captorpil, carbamacepina, ciclosporina, sales de oro, lamotrigina, lovastatina, nifedipina, amiodarona, amitriptilina, azatioprina, omeprazol, proxitina, prazocina y verapamil.¹⁴⁻¹⁷

El efluvio de telógeno se clasifica en:¹⁸

- *Liberación inmediata de anágeno.* Se caracteriza por el rápido paso de la fase anágena a la telógena, es de corta duración y el ciclo folicular se normaliza. Se asocia con medicamentos, estrés y procesos infecciosos.
- *Liberación tardía de anágeno.* Se caracteriza por un periodo prolongado de la fase anágena por algún tipo de estímulo, preferentemente hormonal, que

al desaparecer condiciona un rápido paso a la fase de telógeno con el consecuente desprendimiento del cabello. El ejemplo característico de éste es el efluvio de telógeno postparto.

- *Anágeno corto.* Se caracteriza por una breve duración de la fase de anágeno, lo que condiciona un desprendimiento continuo del cabello. En este tipo corresponde la regla anágena-telógeno, que consiste en que por cada reducción del 50% de la duración de la fase anágena se duplican los folículos pilosos en telógeno.
- *Liberación inmediata de telógeno.* Se caracteriza por una fase acortada de telógeno, que condiciona desprendimiento del pelo maduro y el reinicio del ciclo folicular y la fase de anágena. Este tipo se asocia con medicamentos.
- *Liberación tardía de telógeno.* Este proceso es característico del desprendimiento estacional de pelo en muchas especies animales. Está en relación con el estímulo de la luz solar y es mediado por un complicado mecanismo neuroóptico, con base en la rica inervación neural de los folículos pilosos. En los seres humanos se presenta cuando hay rápidos cambios en el estímulo lumínico, como en el caso de viajes, cuando se viaja de zonas de baja luminosidad a unas muy soleadas.

La evaluación de los pacientes con efluvio de telógeno es clínico. Se inicia con una detallada historia clínica en la que deben analizarse los antecedentes nutricionales, de exposición a medicamentos, procesos infecciosos, estrés, alteraciones endocrinológicas, en especial tiroideas y exposición a la luz. En este caso, la enferma cursó con varios factores precipitantes de efluvio de telógeno, como: infección, estrés, múltiples medicamentos, incluida la enoxaparina, y cambios en la exposición a la luz. No puede descartarse el componente nutricional, a pesar de que recibió terapia nutricional completa con todos los suplementos indicados en sepsis, como: cinc, selenio, oligoelementos y multivitamínicos.

En relación con el desprendimiento del cabello, es importante considerar la cantidad de desprendimiento, su velocidad, tiempo de inicio en relación con los factores desencadenantes, características del cabello y condiciones de la piel cabelluda. El examen microscópico del pelo es un procedimiento sencillo y de gran utilidad para la evaluación de la caída del pelo que se realiza en la cabecera

del enfermo y requiere exclusivamente de un portaobjetos, aceite de inmersión y un microscopio convencional. Para tomar la muestra de pelo se realiza la prueba de tracción del pelo, que consiste en tomar un mechón de pelo con los dedos índice y pulgar, se hace una tracción suave y se analiza, en primer lugar, cuántos cabellos se desprenden. Es recomendable hacerlo en diferentes regiones de la cabeza. Lo normal es que se desprendan de 2 a 4 cabellos. Los cabellos desprendidos se colocan sobre el portaobjetos de manera paralela y se aplica sobre ellos una gota de aceite de inmersión. Al análisis microscópico es importante evaluar: las características del tallo y del bulbo con la finalidad de identificar las principales alteraciones:¹⁹

Alteraciones del tallo

Diámetro irregular

Torciones parciales o en 180 grados

Roturas transversales o longitudinales

Invaginaciones

Alteraciones del bulbo

Evaluar la fase de desarrollo: anágena o telógena

Fase anágena: bulbo grande, cuadrado, pigmentado y con vaina externa

Fase telógena: bulbo pequeño, claro, en forma de basto y sin vaina externa

El análisis microscópico del pelo de la paciente mostró la imagen de basto, característica de efluvio de telógeno.

El tratamiento del efluvio de telógeno consiste en controlar las causas desencadenantes y evitar o suspender los medicamentos asociados con éste. Es importante insistir en la importancia de un adecuado aporte nutricional y en el suplemento y control hormonal en caso necesario, en especial en casos de efluvio de telógeno secundario a deficiencia de estrógenos u hormonas tiroideas. El pronóstico es bueno, una vez controlado el disparador, el ciclo folicular se restablece con un adecuado desarrollo y crecimiento del cabello. Es de suma importancia explicar al paciente y su familia las características benignas de este padecimiento y su reversión espontánea, insistiendo que el pelo crecerá normalmente, debido a que casi siempre la caída del cabello causa angustia, en especial en las mujeres.

CONCLUSIÓN

El efluvio de telógeno es un padecimiento frecuente en pacientes hospitalizados, y es secundario a alteraciones en

el ciclo folicular inducidas por diferentes disparadores. Su adecuada evaluación y estudio son de suma importancia para establecer el diagnóstico preciso de la caída del pelo y para tranquilizar al paciente y sus familiares en relación con las características benignas de esta afección.

REFERENCIAS

1. Paus R. Control of the hair cycle and hair diseases as cycling disorders. *Curr Opin Dermatol* 1996;3:248-258.
2. Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ. Hair follicle growth controls. *Dermatol Clin* 1996;14:543-558.
3. Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss: telogen effluvium. *Arch Dermatol* 1961;83:175-198.
4. Danilenko DM, Ring BD, Pierce GF. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today* 1996;2:460-467.
5. Paus R, van der Veen C, Eichmuller S. Generation and cyclic remodeling of the hair follicle immune system in mice. *J Invest Dermatol* 1998;11:7-18.
6. Hardy MH. The secret life of the hair follicle. *Trends Genet* 1992;8:55-61.
7. Paus R, Cotsarelis G. The Biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999;341:49-497.
8. Zhou P, Byrne C, Jacobs J, Fuchs E. Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev* 1995;9:700-713.
9. Rosenquist TA, Martin GR. Fibroblast growth factor signaling in hair growth cycle: expression of the fibroblast growth factor receptor ligand genes in the murine hair follicle. *Dev Dyn* 1996;205:379-386
10. Hebert JM, Rosenquist T, Gotz J, Martin GR. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell* 1994;78:101-125.
11. Eichmuller S, van der Veen C, Moll I. Clusters of perifollicular macrophages in normal murine skin: physiological degeneration of selected hair follicles by programmed organ deletion. *J Histochem Cytochem* 1998;46:261-270.
12. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenic alopecia. *Dermatol Clin* 1996; 14:697-711.
13. Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ. Hair follicle growth controls. *Dermatol Clin* 1996; 14: 543-558.
14. Pareja B. Alopecia por medicamentos. *Folia Dermatol* 1998;9:48-52.
15. Piraccini BM, Lorizzo M, Rech G, Tosti A. Drug induced hair disorders. *Curr Drug Saf* 2006;1:301-305.
16. Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: diagnosis. *Dermatol Clin* 2007;25:223-231.
17. Wang YY, Po HL. Enoxaparin-induced alopecia in patients with cerebral venous thrombosis *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 513-517.
18. Headington JT. Telogen effluvium: New concepts and Review. *Arch Dermatol* 1993;129:356-363
19. Durán-McKinster C. Alopecia difusa en la edad pediátrica en fases anágena y telógena. *Dermatol Pediat Lat* 2004;2:6-10.

Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía

Tania García Zenón,* José Antonio Villalobos Silva,** Herminio Rodríguez Hinojosa***

RESUMEN

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la transmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculo-esqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina (acetilcolinaR). Se trata de un padecimiento relativamente poco común, aunque la prevalencia ha aumentado, quizá por mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y aumento de la longevidad de la población. La manifestación clínica característica es la debilidad muscular fluctuante que se incrementa con el esfuerzo. La debilidad ocular es el síntoma inicial más común, que puede permanecer sólo en los músculos oculares o evolucionar a debilidad generalizada. El diagnóstico puede apoyarse en pruebas farmacológicas (prueba de edrofonio), inmunológicas (anticuerpos contra receptor de acetilcolina, anticuerpos antitirocinasa músculo específicos, anticuerpos antiestriado) o en electrofisiología. El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en: 1) sintomático, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa, 2) tratamiento a corto plazo (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa), y 3) tratamiento a largo plazo (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab). Hasta la fecha, la única indicación absoluta de timectomía es la coexistencia de timoma. En este artículo se presenta un caso de miastenia gravis con adecuada respuesta al tratamiento y revisión de la bibliografía.

Palabras clave: miastenia gravis, autoanticuerpos, acetilcolina.

ABSTRACT

Myasthenia Gravis (miastenia gravis) is an antibody disorder of the neuromuscular junction involving the production of auto antibodies directed against the skeletal muscle receptors, most of them of acetylcholine (acetilcolinaR). It's a relatively uncommon disease, although prevalence has increased over time, probably due to improved diagnosis of the disease and the increasing longevity of the population in general. The clinical hallmark is the fluctuating muscular weakness that increasing with effort. The ocular weakness is the most common initial presentation; it can remain confined to the ocular muscles or progress to the generalized weakness. The diagnostic can be supported in pharmacological tests (edrophonium test), immunological (acetylcholine receptor antibodies, muscle specific kinase antibodies, antistriational antibodies) or in electrophysiologic testing. The miastenia gravis treatment can be divided in: 1) sintomatic, including cholinesterase inhibitors, 2) short-term therapies (plasma exchange, intravenous immunoglobulin), y 3) long-term therapies (prednisone, azathioprine, mycophenolate mofetil, ciclosporin, tracolimus, cyclophosphamide, rituximab). At this time, the only absolute indication for thymectomy in the presence of thymoma. In the present work we present a myasthenia gravis case with a good treatment response and a literature revision.

Key words: Myasthenia gravis, antibody, acetylcholine.

* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

** Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva.

*** Subdirector de Servicios Clínicos.

Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario 2010, Ciudad Victoria, Tamaulipas.

Correspondencia: Dra. Tania García Zenón. Libramiento Guadalupe Victoria s/n, área de pajaritos. Ciudad Victoria 87087, Tamaulipas.

Correo electrónico: garzetania@yahoo.com

Recibido: 28 de septiembre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Zenón T, Villalobos-Silva JA, Rodríguez-Hinojosa H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(3):299-309.

Paciente masculino de 63 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2. El padecimiento se inició dos semanas antes con: visión borrosa, disartria, voz nasal después de haber hablado por aproximadamente 20 a 30 minutos, disfagia a sólidos y líquidos. A la exploración física destacó: dificultad respiratoria al decúbito, pero no a la bipedestación. Orofaringe hiperémica positiva y placas blanquecinas en la parte anterior de la lengua. Disminución bilateral del tono de los músculos faciales e incapacidad para insuflar los carrillos. Dermatitis localizada en el hemiabdomen inferior, caracterizada

por placas eritematosas, algunas pápulas, microvesículas y escama leve. No se palpan visceromegalias ni cadenas ganglionares. No hay datos de focalización, ni reflejos patológicos. Exámenes de laboratorio iniciales: hemoglobina 16.8 g/dL, hematócrito 50 mL/100 mL, leucocitos 6,800/mm³, plaquetas 167,000/mm³. Glucosa sérica 121 mg/dL, BUN 10 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, sodio 140 mEq/L, potasio 4.0 mEq/L, bilirrubina total 0.7 mg/dL, bilirrubina directa 0.5mg/dL, fosfatasa alcalina 100 U/L, creatinín fosfocinasa 115 UI/L, HbA1C 10.0 g/L, vitamina B₁₂ 3132 picog/mL. Imagen de resonancia magnética de cráneo: zona hipointensa mínima en el área del bulbo, catalogándose como un probable evento vascular cerebral de tipo isquémico. El paciente tuvo un empeoramiento severo de la disfagia, por eso se decidió su internamiento. Los exámenes de laboratorio durante su hospitalización reportaron VSG 34 mm/h, proteína C reactiva 0.2 mg/dL, anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos anti DNA 31.9 (negativo menor a 25), IgA 230 mg/100 mL (normal 70-390), IgG 900 mg/dL (normal 650-1500), IgM 200 mg/dL (normal 40-345), IgE 165 mg (normal 0-100), C3 100 mg/dL (normal 83-177), C4 32 mg/dL (normal 15-45), TSH 10.2 µU/mL, T4 2.0 µg/dL, T4L 1.0 ng/dL, T3 72 ng/dL. La panendoscopia se reportó normal. El informe de la biopsia gástrica fue: gastritis crónica folicular, sin actividad de *H. pylori*. La valoración del otorrinolaringólogo concluyó que se trataba de un caso de disfagia orofaríngea de tipo neuromuscular y probable candidiasis orofaríngea. Se inició tratamiento con metilprednisolona, levotiroxina y fluconazol. Durante su hospitalización tuvo un evento súbito de disnea que requirió intubación orotraqueal, por lo que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para asistencia mecánica ventilatoria. Se le realizaron traqueostomía y gastrostomía. Se logró la extubación exitosa y se decidió enviarlo a su domicilio con tratamiento con insulina NPH, ASA, levotiroxina y atorvastatina. En su domicilio cursó con buena tolerancia a la vía oral por más de cuatro semanas, por eso se decidió retirarle la sonda de gastrostomía. Sin embargo, nuevamente tuvo deterioro orofaríngeo, con disfagia progresiva hasta no poder ingerir nada por la cavidad oral, por eso se le reinstaló la sonda de gastrostomía posterior, que tuvo fuga a través de la sonda; volvió a operarse y a observarse pobre esfuerzo respiratorio. Se ingresó de nuevo a la Unidad de Cuidados Intensivos para asistencia mecánica ventilatoria. Los resultados de anticuerpos antirreceptores de acetil-

colina resultaron positivos. La concentración de IgA en el líquido cefalorraquídeo fue de 0.1 (normal 0-1.0 mg/dL), IgG 7.6 (normal 1.5-7.4 mg/dL), IgM 0.40 (normal 0.012-0.22 mg/dL). La tomografía de tórax no demostró que hubiera tumores mediastinales. Se inició tratamiento con hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa cada ocho horas, posteriormente prednisona 50 mg cada 12 horas y azatioprina 50 mg cada 24 horas. Se logró progreso en la asistencia mecánica ventilatoria y retiro del ventilador. Se dio de alta para trasladarse a su domicilio con dieta por gastroclisis, prednisona, azatioprina, insulina NPH, omeprazol y levotiroxina. En su domicilio experimentó exacerbación de la dermatosis diseminada en el tronco y la pelvis. La biopsia de piel reportó la existencia de pústulas subcórneas y numerosas hifas septadas. Se inició tratamiento con itraconazol y terbinafina crema. El paciente evolucionó hacia la mejoría, toleró por completo la alimentación a través de la cavidad oral. Está en espera de retiro de la traqueostomía y en dosis de reducción de prednisona.

DEFINICIÓN

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la transmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculo-esqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina, pero en algunos otros, componentes no acetilcolina de la placa muscular posináptica, como el receptor músculo-específico tirosina cinasa (MuSK)¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia gravis es un padecimiento relativamente poco común, aunque la prevalencia ha aumentado quizá debido a la mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y el aumento de la longevidad de la población.

En Estados Unidos la prevalencia de miastenia gravis es, aproximadamente, de 20 casos por cada 100,000 habitantes.² La incidencia varía ampliamente de 1.7 a 10.4 por millón, dependiendo del lugar del reporte; en países como España se han reportado hasta 21 casos por millón.

Los síntomas pueden empezar a cualquier edad, con un pico en mujeres en la segunda y tercera décadas de la vida, mientras que el pico en varones ocurre en la quinta y sexta décadas.² Se asocia con enfermedades autoinmu-

nes como: artritis reumatoide, lupus y anemia perniciosa, que las padecen, aproximadamente, 5% de los pacientes. La enfermedad tiroidea ocurre en cerca de 10%, a veces asociada con anticuerpos antitiroideos. Alrededor de 10 a 15% de los pacientes con miastenia gravis tienen un timoma, mientras que la hiperplasia linfoide del timo con proliferación de los centros germinales ocurre en 50 a 70% de los casos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La característica de la miastenia gravis es la fluctuación o la debilidad fatigable. Los pacientes advierten que su debilidad fluctúa de un día a otro o, incluso, de una hora a otra, empeorando con la actividad y mejorando con el reposo. La debilidad ocular es la manifestación inicial más común, la padece 50% de los pacientes (25% en forma inicial con diplopía y 25% con ptosis); la progresión hacia la debilidad generalizada en estos casos suele ocurrir en el transcurso de los dos años posteriores al inicio de la enfermedad. Los síntomas de presentación son bulbares (disartria o disfagia) en 10% de los casos, debilidad en las piernas (trastorno de la marcha) en 10% y debilidad generalizada en 10%. La insuficiencia respiratoria es el síntoma de presentación en 1% de los casos. Los pacientes suelen quejarse de los síntomas de disfunción muscular focal, como diplopía, ptosis, disartria, disfagia, incapacidad para trabajar con los brazos elevados por encima de la cabeza, o trastornos de la marcha. En contraste, los pacientes no suelen quejarse de debilidad generalizada, somnolencia o dolor muscular. Los síntomas tienden a empeorar durante el transcurso del día. Diversos factores pueden precipitar o agravar la debilidad: estrés físico o emocional, infección o exposición a medicamentos que afectan la transmisión neuromuscular, como los bloqueadores neuromusculares peri-operatorios, aminoglucósidos, quinina, quinidina, toxina botulínica, ciprofloxacino, telitromicina y estatinas (Cuadro 1).

CLASIFICACIÓN

Las diferencias en la presentación clínica, la edad de inicio, el perfil inmunológico y la presencia o ausencia de afectación tímica permiten la clasificación de la miastenia gravis en varios subtipos (Cuadro 2).

Miastenia gravis generalizada. Puede dividirse en: inicio temprano y tardío.

Cuadro 1. Fármacos que pueden exacerbar la miastenia gravis

- D- penicilamina
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Telitromicina
- Beta bloqueadores
- Curare y fármacos relacionados
- Litio
- Toxina botulínica
- Agentes de contraste yodados
- Aminoglucósidos
- Estatinas
- Macrólidos
- Interferón alfa
- Fluoroquinolonas
- Sales de magnesio (magnesio intravenoso)
- Quinina, quinidina, procainamida

Inicio temprano (antes de los 40 años). Más frecuente en mujeres con anticuerpos anti-acetilcolina e hiperplasia de timo. Pueden coexistir otras enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroideas.

Inicio tardío (mayor a los 40 años). Más frecuente en hombres. Suelen tener histología tímica normal o atrofia de esta glándula. Puede manifestarse con debilidad ocular o generalizada, pero frecuentemente con mayor severidad, comparada con los casos de inicio temprano y son excepcionales las remisiones espontáneas. Además de los anticuerpos anti-acetilcolina, frecuentemente coexisten anticuerpos para proteínas de músculo estriado, como tinina y el receptor rianodino. La existencia de estos anticuerpos se ha asociado con debilidad más severa, generalizada o predominantemente orofaríngea y crisis miasténicas frecuentes.

Miastenia gravis asociada a timoma

Alrededor de 10-15% de los pacientes con miastenia gravis tienen timoma. Esta variable es igual de frecuente en hombres que en mujeres, y puede ocurrir a cualquier edad, con un pico de presentación a los 50 años de edad. Las manifestaciones clínicas tienden a ser más severas que en los pacientes sin timoma, comúnmente con debilidad progresiva orofaríngea y generalizada. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es similar que para los de inicio tardío sin timoma. Con raras excepciones, los pacientes con miastenia gravis y timoma tienen títulos elevados de anticuerpos anti-acetilcolina, y casi siempre también anticuerpos contra tinina. Pueden existir anticuerpos paraneoplásicos adicionales (y sus síndromes relacionados).

Cuadro 2. Subtipos clínicos de miastenia gravis.

Tipo	Edad de inicio (años)	Histología tímica	Autoanticuerpos	Comentarios
Inicio temprano	< 40	Hiperplasia	acetilcolina R	Relación hombre: mujer 1:3
Inicio tardío	>40	Normal o atrófica	acetilcolina R, titina, receptor rianodino	Predomina en el sexo masculino. Mayor severidad que la de inicio temprano
Asociada a timoma	Usual 40-60	Neoplasia	acetilcolina R, titina, receptor rianodino	Sin predominio de sexo. Puede estar asociado a síndromes paraneoplásicos
MUSK	<40 (la mayoría de los casos)	Normal	MuSK	Predomina en el sexo femenino. Selectividad orofaríngea, facial y respiratoria en algunos casos
Seronegativa	Variable	Hiperplasia (algunos casos)	acetilcolina R de baja afinidad en 66%	Heterogeneidad clínica
Ocular	Adultos en EUA y Europa; niños en Asia	Desconocido	acetilcolina R en 50%	Tipo predominante en la población asiática

Modificado de: Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475-490

Los autoanticuerpos de canales de potasio (KCNA) se han reportado en japoneses con timoma, miastenia gravis severa, miocarditis o miositis concomitante.

Anticuerpos MuSK

Alrededor de 15% de los pacientes con miastenia gravis generalizada carece de anticuerpos anti-acetilcolina; en 40% de estos pacientes se encuentran anticuerpos anti MuSK, otras proteínas postsinápticas. Aunque estos pacientes pueden tener presentaciones similares a las de los pacientes con anti-acetilcolina, es común que tengan hallazgos clínicos atípicos, como debilidad selectiva facial, bulbar, o en los músculos respiratorios o del cuello y atrofia muscular marcada, ocasionalmente con relativa poca afectación de los músculos oculares. Las crisis respiratorias son más comunes que en la enfermedad generalizada con anti acetilcolina positivos. La debilidad puede involucrar músculos que no suelen ser sintomáticos en la miastenia gravis, como los paraspinales y los esofágicos superiores.³ También se ha reportado hipersensibilidad, falta de respuesta o aún empeoramiento clínico con los agentes anticolinesterasa. El inicio de la enfermedad suele ser más temprano y predomina en el sexo femenino. La histología del timo casi siempre es normal.

Miastenia gravis seronegativa

Los pacientes con miastenia gravis carentes de anticuerpos anti-acetilcolina y otros anticuerpos son clínicamente heterogéneos y pueden tener enfermedad puramente ocular, generalizada leve o generalizada severa. Algunos pacientes

pueden tener anticuerpos anti-acetilcolina de baja afinidad que no son detectados con las pruebas actualmente disponibles. Estos pacientes son, sobre todo, indistinguibles de quienes padecen miastenia gravis anti-acetilcolina positivos, en términos de hallazgos clínicos, respuesta al tratamiento farmacológico y aún anomalías en el timo en algunos casos.

Miastenia gravis ocular

Es la debilidad miasténica que permanece limitada a los músculos oculares, y representa 17% de los casos de miastenia gravis en poblaciones caucásicas y 58% en la población asiática, con predominio en niños. Si la debilidad permanece limitada a los músculos oculares después de dos años, hay 90% de posibilidad de que la enfermedad no se generalice. Más de 50% de los pacientes con miastenia gravis ocular tienen anticuerpos anti-acetilcolina; sin embargo, los títulos elevados de anticuerpos no necesariamente predicen la generalización. Los anticuerpos anti-MuSK pocas veces se encuentran en la miastenia gravis ocular.

FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce el origen preciso de la respuesta autoinmune en la miastenia gravis, pero las anomalías en el timo (hiperplasia y neoplasia) juegan un papel importante en los pacientes con anticuerpos anti-receptores de acetilcolina, además de cierta predisposición genética.

La unión neuromuscular tiene tres componentes básicos: 1) el nervio presináptico, donde se sintetiza la

acetilcolina, almacena y libera; 2) el espacio sináptico y 3) la membrana muscular postsináptica, que contiene los acetilcolina-R y la enzima acetilcolinesterasa. En la miastenia gravis, la pérdida de los acetilcolinaR funcionales da como resultado la disminución de la amplitud de la placa terminal que cae debajo del umbral requerido para la generación del potencial de acción de la fibra muscular durante las despolarizaciones nerviosas repetitivas, dando como resultado una falla en la transmisión neuromuscular. La heterogeneidad biológica y clínica de la miastenia gravis parece correlacionarse con marcadores genéticos. Los hallazgos más consistentes son la asociación de HLA-DR3 y alelos B88 con la miastenia gravis de inicio temprano e hiperplasia de timo. No se han encontrado vínculos genéticos claros para la miastenia gravis, con timoma, pero los pacientes con timoma y perfiles genéticos particulares tienen mayor riesgo de padecer miastenia gravis. También se ha encontrado una asociación entre DR14-DQ5 y pacientes con autoanticuerpos anti-MuSK.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe basarse en los antecedentes de debilidad fluctuante, con hallazgos que lo corroboran durante la exploración. Existen diversas formas de validar o confirmar el diagnóstico clínico.

Prueba de edrofonio (tensilon)

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta, que prolonga la duración de la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, aumenta la amplitud y la duración del potencial en la placa terminal.

Para realizar la prueba deben escogerse uno o dos músculos con debilidad. La ptosis, la mirada desconjugada y otros déficits craneales suelen ser los puntos más fehacientes. La prueba debe realizarse en un sitio donde la hipotensión, síncope o falla respiratoria puedan atenderse porque los pacientes, ocasionalmente, se descompensan durante la prueba. Debe contarse con una vía disponible para administración de medicamentos intravenosos y una dosis de 0.4 mg de atropina para aplicarla en casos de bradicardia o efectos adversos gastrointestinales extremos. El edrofonio (10 mg = 1 mL) se carga en una jeringa y se administra 1 mg (0.1 mL) como dosis de

prueba; si no sobrevienen efectos adversos después de un minuto, se administran otros 3 mg. Muchos pacientes con miastenia gravis mostrarán mejoría en los siguientes 30 a 60 segundos de haberles administrado los 4 mg iniciales, momento en el que la prueba puede detenerse. Si después de un minuto no hay mejoría, se administran otros 3 mg y si aún no hay respuesta, un minuto después se administran los últimos 3 mg. Si el paciente muestra signos o síntomas muscarínicos en cualquier momento de la prueba (diaforesis, sialorrea, síntomas gastrointestinales), puede asumirse que se ha administrado suficiente edrofonio para observar mejoría en la fuerza y la prueba puede detenerse. La mejoría de la fuerza por el edrofonio dura pocos minutos. Cuando la mejoría es clara, la prueba es positiva. Si la mejoría es limitrofe, es mejor considerar la prueba negativa. La sensibilidad de esta prueba es de 70-95% para la enfermedad generalizada, y su especificidad es difícil de determinar, ya que ha sido reportada positiva en otros trastornos neuromusculares, como el síndrome de Eaton Lambert, botulismo, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de neurona motora y lesiones cerebrales y del seno cavernoso. La neostigmina (0.04 mg/kg intramuscularmente o 0.02 mg/kg intravenosa, administrada en una sola ocasión) tiene un efecto de duración más prolongado y en pacientes seleccionados puede ser un inhibidor de la colinesterasa alternativo como prueba diagnóstica. La prueba con hielo es una prueba no farmacológica que se realiza colocando hielo sobre la superficie ocular durante 2-5 minutos, con disminución de la ptosis. Esta prueba se realiza en pacientes con ptosis, en quienes la prueba de edrofonio está contraindicada.

Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (anti-acetilcolinaR)

Estos anticuerpos se encuentran en aproximadamente 80-90% de los pacientes con miastenia (50% de los pacientes con miastenia gravis ocular pura, 80% con miastenia gravis generalizada moderada y 90% con miastenia gravis generalizada moderada a severa, así como en 70% de los que han mostrado remisión clínica). Los resultados falsos negativos son, básicamente, por inmunosupresión o cuando la prueba se realiza en etapa muy temprana de la enfermedad. La especificidad de la prueba no es muy clara, pero los falsos positivos son extremadamente raros en laboratorios confiables.

Anticuerpos anti tirocinasa músculo específicos (MuSK)

Se han encontrado hasta en 40-70% de los pacientes con miastenia gravis seronegativos para anti-acetilcolinaR. Los hallazgos clínicos pueden diferir de los que presentan los pacientes sin MuSK. Los pacientes tienden a ser mujeres más jóvenes (menores de 40 años) y tienen menos posibilidad de resultados con la prueba de edrofonio. Los síntomas bulbares son significativamente más comunes al inicio de la enfermedad y pueden cursar con debilidad del extensor del cuello, hombros o músculos respiratorios. No se ha observado asociación con timoma o cualquier otra afección del timo.

Anticuerpos antiestriado

También llamados anticuerpos anti músculo esquelético, reconocen a las proteínas musculares citoplasmáticas (tinina, miosina, actina y receptores rianodina). Se han detectado en aproximadamente 20% de los pacientes con miastenia gravis y en cerca de 70 a 80% de los pacientes con miastenia gravis y timoma, e incluso en algunos pacientes con timoma sin miastenia gravis.

Electrofisiología

En trastornos de la placa neuromuscular, tasas bajas de estimulación nerviosa repetitiva (2-5 Hz), producen disminución progresiva en la amplitud del componente muscular del potencial de acción, con sensibilidad variable dependiendo del número y del tipo de músculos seleccionados para el estudio y de varias maniobras provocativas. Esta técnica tiene una sensibilidad de aproximadamente 75% en pacientes con miastenia gravis generalizada (menos de 50% en la miastenia gravis ocular). La electromiografía de fibra única es una técnica altamente especializada, por lo general la tienen los centros académicos, con una sensibilidad de 95-99% cuando se realiza en los músculos apropiados; sin embargo, con menos especificidad, porque los resultados anormales en esta prueba son comunes en otras afecciones neuromusculares, incluidas la enfermedad de neurona motora, neuropatía periférica y miopatías. En contraste, los anticuerpos para acetilcolinaR y los anticuerpos anti MuSK no se encuentran en pacientes sin miastenia gravis.

Pruebas complementarias

La tomografía axial computada o la imagen de resonancia magnética de tórax deben realizarse en todos los pacientes

con miastenia gravis confirmada para excluir la posibilidad de timoma. El contraste ionizado debe usarse con precaución porque puede exacerbar la debilidad miasténica.

La miastenia gravis frecuentemente coexiste con enfermedad tiroidea, por lo que se recomienda obtener pruebas de función tiroidea al momento del diagnóstico.

Antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, se recomienda descartar tuberculosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en: 1) sintomático, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa, 2) terapia a corto plazo (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa), y 3) terapia a largo plazo (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab), lo cual se resume en el Cuadro 2.

Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la colinesterasa son seguros, efectivos, y la primera línea de tratamiento en todos los pacientes.⁴ La inhibición de la acetilcolinesterasa (acetilcolina E) reduce la hidrólisis de la acetilcolina, incrementando la acumulación de acetilcolina en la membrana postsináptica. Los efectos secundarios son básicamente muscarínicos: cólicos, diarrea, sialorrea, lagrimeo, diaforesis y, en casos severos, bradicardia. Una complicación potencial del uso excesivo de inhibidores de la colinesterasa es la debilidad músculo-esquelética (debilidad colinérgica), debido al bloqueo de la despolarización neuromuscular.

La piridostigmina (mestinon) es el inhibidor de la colinesterasa más ampliamente utilizado por sus menores efectos secundarios muscarínicos. El inicio del efecto es a los 15 a 30 minutos, en una dosis por vía oral, con efecto pico dentro de 1 o 2 horas y disminución gradual a las 3 a 4 horas posteriores a la dosis. La dosis inicial es de 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día, dependiendo de los síntomas. Los beneficios óptimos suelen ocurrir con una dosis de 60 mg cada cuatro horas. Las dosis que exceden 450 mg diarios (o aún menos en pacientes con insuficiencia renal) pueden inducir debilidad colinérgica. Los pacientes con debilidad bulbar significativa deben tomar sus dosis una hora antes de los alimentos para maximizar la masticación y la deglución. La piridostigmina tiene presentaciones en forma de tabletas, jarabe (útil en niños

Cuadro 2. Opciones de tratamiento para miastenia gravis.

Tratamiento	Dosis inicial	Comentario
<i>Tratamiento sintomático</i>		
Piridostigmina	30-90 mg c/4-6 hrs	Puede empeorar los síntomas en pacientes MUSK
<i>Tratamiento a corto plazo</i>		
Plasmaféresis	3-5 recambios	Tratamiento de elección en las crisis miasténicas
Inmunoglobulina intravenosa	1-2 g/kg (2-5 días)	Indicado en la exacerbación de la miastenia gravis
<i>Tratamiento a largo plazo</i>		
Prednisona	0.75-1.0 mg/Kg/día; ó 60-100 mg en días alternos (escalando gradualmente); ó 20-40 mg/día para la miastenia gravis ocular	Tratamiento inmunológico de primera elección
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día	Primera línea para disminuir la dosis requerida de esteroides
Mofetil de micofenolato	2.0-2.5 /día dividida en dos dosis	Resultados contradictorios acerca de su eficacia
Ciclosporina	4-6 mg/kg/día dividida en dos dosis	Alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina o micofenolato
Tracrolimus	3-5 mg/día	Alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina, micofenolato o ciclosporina
Ciclofosfamida	500 mg/m2	Indicado en miastenia gravis resistente/severa
Rituximab	2000 mg IV (separado por dos semanas)	Indicado en miastenia gravis resistente/severa

Modificado de: Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475-490

o en personas con dificultad para la deglución), tabletas de liberación prolongada (con absorción y liberación no predecibles, que limitan su indicación), intravenosa (útil en personas con disfagia severa o próximas a efectuarles un procedimiento quirúrgico). La dosis de piridostigmina IV es de una tercera parte de la dosis oral. La neostigmina (prostigmina) tiene una duración discretamente más corta en su acción y efectos secundarios muscarínicos discretamente mayores.

En pacientes con efectos secundarios muscarínicos intolerables a las dosis requeridas de inhibidores de la colinesterasa, puede utilizarse un anticolinérgico concomitante, como el sulfato de atropina (0.4 mg-0.5 mg vía oral) o glicopirrolato (1-2 mg vía oral) de acuerdo con los requerimientos o con cada dosis del inhibidor de la colinesterasa.

Los inhibidores de la colinesterasa raramente inducen un alivio completo o sostenido de los síntomas de la

miastenia, pero pueden ser suficientes para el tratamiento adecuado en ciertos pacientes con enfermedad leve no progresiva o puramente ocular. Sin embargo, los pacientes con enfermedad moderada, severa o progresiva casi siempre requieren inmunosupresores más efectivos.

Plasmaféresis

El recambio plasmático (plasmaféresis) remueve los anticuerpos acetilcolinaR, lo que ocasiona una mejoría clínica rápida. Lo común es que se remuevan de 2 a 3 litros de plasma diariamente o tres veces por semana hasta la mejoría del paciente (por lo general, 3 a 5 recambios). La mejoría inicia después de los primeros recambios, la máxima se alcanza a las 2-3 semanas. La mejoría es de moderada a marcada en casi todos los pacientes, pero casi siempre recaen después de 4 a 8 semanas, por la reaccumulación de anticuerpos patológicos. Las complicaciones de la plasmaféresis incluyen: hipotensión, bradicardia,

desequilibrio hidroelectrolítico, hemólisis, infección y complicaciones del acceso vascular (por ejemplo, neumotórax durante la colocación del catéter central). La plasmaféresis está indicada cuando se requiere mejoría clínica rápida, especialmente en casos severos para inducir la remisión, y como preparación para una intervención quirúrgica.

Inmunoglobulina

Dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se asocian con mejoría rápida de los síntomas de miastenia gravis en un tiempo similar al de la plasmaféresis.⁹ El mecanismo es poco claro, pero puede estar relacionado con la disminución en la producción de anticuerpos de acetilcolinaR. La IGIV tiene las mismas indicaciones que el recambio plasmático: enfermedad rápidamente progresiva y preparación preoperatoria; se ha sugerido también su indicación en pacientes con miastenia gravis severa con respuesta fallida a las dosis máximas toleradas de corticoesteroides o inmunosupresores. La dosis usual es de 1-2 g/kg dividido en cinco días consecutivos (0.4 g/kg/día), aunque hay diferentes presentaciones en el mercado con formas distintas de administración. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis mejora a la semana del inicio de la IGIV. El grado de respuesta es variable y la duración de la respuesta es limitada a 4-8 semanas (similar a la plasmaféresis). Los efectos secundarios incluyen: fiebre, escalofríos y cefalea, que responden a una disminución en la velocidad de la infusión y la administración de difenhidramina. También se ha reportado meningitis aséptica, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y evento vascular cerebral. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA pueden presentar anafilaxia, por lo que es conveniente descartar esta deficiencia antes del tratamiento.

Corticoesteroides

No hay estudios controlados que documenten el beneficio de los corticoesteroides en la miastenia gravis. Sin embargo, continúan siendo el tratamiento inmunológico más comúnmente utilizado. En general, los corticoesteroides se indican en pacientes con síntomas discapacitantes moderados a severos, resistentes a los ICEs. Los pacientes comúnmente se hospitalizan para iniciar la terapia, debido al riesgo de exacerbación temprana. Las opiniones difieren acerca del mejor método de administración. Para pacientes con miastenia gravis severa, es mejor iniciar con dosis altas de

prednisona: 60 a 80 mg/día por vía oral (0.75-1.0 mg/g de peso/día); cuando ocurre la remisión, usualmente después de 4-16 semanas, la dosis debe ser gradualmente reducida hasta la mínima dosis efectiva, hasta suspenderlo o continuarlo a dosis bajas por muchos años. La exacerbación temprana ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes, por lo general en los primeros 7-10 días del tratamiento, y permanece por varios días. En 10% de los casos la exacerbación es severa, requiere ventilación mecánica asistida o alimentación por sonda enteral. En los casos leves, pueden utilizarse inhibidores de la colinesterasa para manejar este empeoramiento; en pacientes con afectación orofaríngea o respiratoria se puede ofrecer plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa antes de iniciar la prednisona para prevenir o reducir la severidad de la exacerbación inducida por esteroides, así como para inducir una respuesta más rápida. Una vez que inicia la mejoría, las exacerbaciones inducidas por esteroides son raras.

Aproximadamente 80% de los pacientes muestra una respuesta favorable a los esteroides (30% con una remisión y 50% con una marcada mejoría). La mejoría leve a moderada ocurre en 15% y 5 no tiene respuesta. La mejoría comienza de forma tan temprana como a las 12 horas y tan tardía como 60 días después del inicio de la prednisona, pero casi siempre el paciente comienza a mejorar dentro de la primera o segunda semana.

La mejoría máxima ocurre, aproximadamente, a los 9 meses. En los pacientes con respuesta favorable, la mayoría mantiene su mejoría con una reducción gradual de la dosis en un rango de 10 mg cada uno o dos meses; la reducción más rápida se asocia comúnmente con exacerbación de la enfermedad. Mientras muchos pacientes pueden ser gradualmente destetados de los esteroides y mantener su respuesta, la mayoría no lo logra, estos pacientes requieren una dosis mínima (5-30 mg en días alternos) para mantener su mejoría. Las complicaciones con dosis altas a largo plazo de prednisona incluyen: fascies cushinoide, hipertensión, osteoporosis, cataratas, necrosis aséptica y otros efectos bien conocidos.

Un régimen alternativo de prednisona puede ser iniciar con una dosis baja en días alternos, con aumento gradual con el fin de evitar la exacerbación temprana. Los pacientes reciben 10-25 mg de prednisona en días alternos, con incremento de 12.5 mg cada tercer dosis (aproximadamente cada quinto día) hasta una dosis máxima de 100 mg en días alternos o hasta que ocurra mejoría suficiente, después de

lo cual se reduce la dosis como se mencionó. La mejoría clínica suele comenzar al mes del tratamiento.

Las dosis altas de metilprednisolona intravenosa (1,000 mg IV por 3 a 5 días) pueden producir mejoría dentro de una o dos semanas, pero la mejoría clínica es temporal.

En la miastenia gravis ocular, dosis relativamente bajas de prednisona (20 mg/día, aumentando 5-10 mg/día cada 3 días hasta que los síntomas se resuelvan) pueden ser más efectivas que los ICEs, por lo que puede utilizarse en pacientes sin respuesta a estos fármacos. Se ha sugerido que los esteroides pueden retrasar o reducir la progresión de la miastenia gravis ocular a su forma generalizada.

Inmunosupresores no esteroideos

La *azatioprina* es un antimetabolito de la purina que interfiere con la proliferación de las células T y B. Estudios retrospectivos indican que es efectiva en 70-90% de los pacientes con miastenia gravis, pero el beneficio puede iniciarse hasta los 12 meses. Puede utilizarse sola o en combinación con esteroides; de esta última forma permite usar menos dosis de esteroide. La dosis de inicio es de 50 mg/día vía oral, con monitorización de la biometría hemática y pruebas de función hepática semanales al inicio. Si el fármaco es bien tolerado y no hay repercusión en estas pruebas, se incrementa esta dosis 50 mg cada 1 o 2 semanas, con el objetivo de una dosis total diaria de 2 a 3 mg/kg/día (aproximadamente 150 mg/día en un adulto promedio). Los efectos secundarios incluyen; náusea, anorexia y distensión abdominal, algunas veces asociada con fiebre que obliga a discontinuarlo. La supresión de la médula ósea con leucopenia relativa (recuento leucocitario de 2,500 a 4,000) ocurre en 25% de los pacientes. Si el recuento leucocitario cae por debajo de 2,500 o el recuento absoluto de granulocitos por debajo de 1,000 el fármaco debe suspenderse, con lo que casi siempre estas anomalías se resuelven. La macrocitosis es poco común y de significancia clínica poco clara. Las enzimas hepáticas se elevan en 5 a 10% de los casos pero suelen ser reversibles y la toxicidad hepática severa ocurre solo en aproximadamente 1%. La infección ocurre en casi 5%. El uso prolongado de azatioprina puede aumentar el riesgo de ciertos tumores. Aproximadamente la mitad de los pacientes con miastenia gravis mejora con la azatioprina, a los 4 a 8 meses de tratamiento. La mejoría máxima toma aproximadamente 12 meses. La recaída después de la interrupción del fár-

maco ocurre en casi la mitad de los casos, por lo general en el transcurso de un año.

La *ciclosporina* inhibe la proliferación de células T a través del bloqueo de la síntesis de interleucina 2 y otras proteínas esenciales para el funcionamiento de las células T CD4. Es un fármaco utilizado en pacientes con miastenia gravis severa quienes no pueden ser tratados adecuadamente con corticoesteroides o azatioprina. La dosis inicial es de 3 a 5 mg/kg/día dividida en dos dosis, pero dosis diarias de mantenimiento de 3-4 mg/kg dividida en dos dosis o menos suelen ser adecuadas para mantener el efecto. Las concentraciones séricas de ciclosporina deben medirse mensualmente (el objetivo es una concentración de 200 a 300 ng/mL), así como la determinación de electrolitos séricos, magnesio y evaluación de la función renal. En general, la creatinina sérica no debe aumentar 1 a 1.5 veces el nivel previo al tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes mejora con la ciclosporina. La mejoría clínica ocurre aproximadamente a 1 o 2 meses de haber iniciado el tratamiento y la mejoría máxima se obtiene alrededor de 3 o 4 meses. Los efectos secundarios principales incluyen nefrotoxicidad e hipertensión. En pacientes que utilizan corticoesteroides, agregar ciclosporina puede adyudar a la reducción en la dosis de esteroide, aunque usualmente no es posible suspender la prednisona.

El *mofetil de micofenolato* es un inhibidor selectivo de la síntesis de purina que suprime la proliferación de células B y células T. Aunque existen estudios que cuestionan su eficacia,¹⁰ se calcula que aproximadamente 75% de los pacientes con miastenia gravis se benefician del fármaco, con inicio típico de la mejoría dentro de los 2 o 3 meses. Se ha utilizado en pacientes que no toleran o no responden a la azatioprina. La dosis es de 1,000 mg por vía oral dos veces al día, pero se pueden utilizar hasta 3,000 mg. Los efectos secundarios son poco frecuentes, incluyen intolerancia gastrointestinal y alteraciones hepáticas y hematológicas, por lo que se sugiere una monitorización mensual de la biometría hemática y pruebas de función hepática.

El *tacrolimus* tiene un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina, con aparentemente menos efecto nefrotóxico que ésta; se ha propuesto su beneficio potencial en la miastenia gravis de difícil control en diversos estudios, a dosis de 3-5 mg/día.

En algunos pacientes con miastenia gravis resistente o con efectos secundarios intolerables a los corticoesteroides

en combinación con los inmunosupresores previamente mencionados se ha utilizado la *ciclofosfamida* y el *rituximab*, aunque se necesitan más estudios para avalar los resultados.

Timectomía

La relación entre miastenia gravis y la patología tímica, incluido el timoma, es bien conocida. Aproximadamente 10-15% de los pacientes con miastenia gravis tienen timoma, y 70% adicional hiperplasia de timo. En los pacientes con timoma, 40% presentan uno o más síndromes paraneoplásicos autoinmunes, en 20 o 25% de ellos es miastenia gravis. Se han encontrado macrófagos infectados por poliovirus presentes en el timo de algunos pacientes con miastenia gravis, lo cual sugiere una contribución viral en las alteraciones intratímicas que llevan a la enfermedad.¹¹

La timectomía inicialmente se basó en observaciones empíricas de pacientes con miastenia gravis que mejoraban después de la resección del timo, y se ha convertido en una práctica estandarizada por casi 70 años. El consenso general actual es que la timectomía está recomendada para pacientes con miastenia gravis moderada a severa, especialmente en aquellos con un control inadecuado con ICEs y los menores de 55 años. Todos los pacientes con sospecha de timoma deben operarse; de hecho, hasta la fecha, la única indicación absoluta de timectomía es el timoma, independientemente de la gravedad de la miastenia. Aproximadamente 75% de los pacientes con miastenia gravis parecen beneficiarse de la timectomía. Los pacientes pueden mejorar o simplemente estabilizarse. Por razones poco claras, el inicio de la mejoría tiende a retrasarse por un año o dos en la mayoría de los pacientes y algunos casos parecen mejorar 5 a 10 años después de la cirugía. Los pacientes con síntomas muy leves no se operan. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis ocular pura no se someten a timectomía, aunque se han reportado algunos beneficios en pacientes seleccionados. La timectomía en pacientes mayores de 55 años es controversial debido al aumento esperado en la morbilidad, latencia del beneficio clínico y la frecuente observación de una glándula atrófica e involucionada. Las complicaciones de la timectomía son menores si se realiza en centros experimentados con anestesiólogos y personal familiarizados con la enfermedad y el manejo perioperatorio de los pacientes con miastenia gravis.

PRONÓSTICO

El curso natural a largo plazo de la miastenia gravis es muy variable. La debilidad máxima ocurre dentro de los tres años iniciales en 70% de los pacientes. Hace 50 años la mortalidad durante una crisis de miastenia gravis alcanzaba de 50 a 80%, en la actualidad alcanza 4.47%.¹³ La remisión espontánea a largo plazo ocurre en aproximadamente 10 a 15%, casi siempre en el primer o segundo año de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis desarrollan progresión de los síntomas clínicos durante los 2 o 3 años iniciales. Sin embargo, la progresión no es uniforme, como se ejemplifica con 15 a 20% de los pacientes con síntomas sólo oculares y en los que tienen remisión espontánea.

REFERENCIAS

1. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, Myasthenia Gravis, and Other Paraneoplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:509-526.
2. Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
3. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-acetilcolinaR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68:609-611.
4. Skeie G, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, Hart L et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology* 2006;13:691-699.
5. Schiavi A, Papangelou A, Mirski M. Preoperative Preparation of the Surgical Patient with Neurologic Disease. *Med Clin N Am* 2009;93:1123-1130.
6. Sener M, Bilen A, Bozdogan N, Kilic D, Arslan G. Laryngeal Mask Airway insertion with total intravenous anesthesia for trassternal thymectomy in patients with myasthenia gravis: report of 5 cases. *Journal of Clinical Anesthesia* 2008; 20:206-209.
7. Brodsky M, Smith J. Exacerbation of myasthenia gravis after tourniquet release. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19:543-545.
8. Brambrink A, Kirsch J. Perioperative Care of Patients with Neuromuscular Disease and Dysfunction. *Anesthesiology Clin* 2007; 25:483-509.
9. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68:837-841.
10. Sanders D. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394-399.

11. Cavalcante P, Barberis M, Cannone M, Baggi F, Antozzi C. Detection of poliovirus-infected macrophages in thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:118-1126.
12. Matsui N, Nakane S, Saito F, Ohigashi I, Nakagawa Y et al. Undiminished regulatory T cells in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:816-820.
13. Alshekhlee A, Miles J, Katirji B, Preston D, Kaminski H. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
14. Burns T, Conaway M, Sanders D. The myasthenia gravis Composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
15. Sanders D, Hart I, Mantegazza R, Shukla S, Siddiqui Z. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:40-406.

Síndrome del ácido transretinoico. A propósito de un caso

Antonio Felipe del Río Prado,* Julia Aurora González López,* Mario Alberto Valdés Dávila,**
Francisco Israel Guerrero Díaz***

RESUMEN

La leucemia promielocítica aguda es el subtipo de leucemia mieloide aguda de mejor pronóstico en el adulto. Su incidencia es menor a 10%. Desde el punto de vista citogenético se observa una translocación t(15;17). La incorporación del ácido transretinoico ha logrado altas tasas de remisión completa debido a la rápida desaparición de la coagulopatía y, en consecuencia, disminución de la tasa de recaídas, en comparación con el tratamiento de quimioterapia sola. Casi siempre es bien tolerado pero puede tener efectos secundarios; el más grave es el síndrome de ácido transretinoico, potencialmente mortal. Las manifestaciones son: fiebre, ganancia de peso, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria, derrame pleural o pericárdico, hipotensión, insuficiencia hepática y renal. El tratamiento es con suspensión del ácido transretinoico, medidas de apoyo y altas dosis de esteroides.

Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, ácido transretinoico, síndrome de ATRA.

ABSTRACT

Acute promyelocytic leukemia (APL) is now the most curable subtype of acute myeloid leukemia in adults. The incidence is less 10%, is common the t(15;17) translocation. The incorporation of transretinoic acid (ATRA) in induction results in a high complete remission rate, leads to a rapid resolution of characteristic life-threatening coagulopathy, and most importantly, decreases the relapse rate compared with treatment with chemotherapy alone. It is usually well tolerated but may have side effects, of which the most severe ATRA syndrome is potentially fatal. The manifestations are fever, weight gain, pulmonary infiltrates, respiratory distress, pleural or pericardial effusion, hypotension, liver and kidney failure. The treatment is based on suspension of the ATRA, support measures and high doses of steroids.

Key words: Acute promyelocytic leukemia, transretinoic acid, ATRA syndrome.

La leucemia promielocítica aguda representa 8 a 10% de las leucemias mieloides agudas. Tiene características clínicas y biológicas específicas; es más frecuente en jóvenes, tiende a la pancitopenia y

suele cursar con coagulación intravascular diseminada.¹ El tratamiento de primera línea de la leucemia promielocítica aguda consiste en la administración de ácido transretinoico, un fármaco que directamente induce: diferenciación celular en la médula ósea, inhibición del crecimiento celular y apoptosis. Sin embargo, puede manifestarse como efecto secundario síndrome de ATRA, ocasionado por el efecto del ácido transretinoico sobre la diferenciación de los promielocitos, lo que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación e infiltración tisular.²

* Residente de tercer año de Medicina Interna.

** Jefe del servicio de Investigación y Enseñanza.

*** Profesor titular de la materia y médico adscrito a Medicina Interna.
Hospital Universitario de Saltillo Dr. Gonzalo Valdés Valdés, SSA. Saltillo, Coah.

Correspondencia: Dr. Antonio Felipe del Río Prado. Departamento de Investigación y Enseñanza del Hospital Universitario Dr. Gonzalo Valdés Valdés. Calzada Francisco I. Madero 1291, colonia Centro, Saltillo 25000, Coahuila. Correo electrónico: tdelrio@hotmail.com. Recibido: 20 de octubre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: del Río-Prado AF, González-López JA, Valdés-Dávila MA, Guerrero-Díaz FI. Síndrome del ácido transretinoico. A propósito de un caso. Med Int Mex 2011;27(3):310-313.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, con antecedente de hipotiroidismo primario de cinco años de evolución, trata-da con 150 mcg de levotiroxina al día. Su padecimiento se inició con: debilidad generalizada, astenia, adinamia,

hiporexia, mareo, cefalea intensa y disnea ocasional de dos meses de evolución. Posteriormente se agregó fiebre no cuantificada, escalofrío y pérdida de peso, por lo que acudió a valoración. A la exploración física se le encontraron petequias en la cara, el tórax y el abdomen; cardiopulmonar sin afectación, no se palparon adenopatías ni visceromegalias. Las extremidades se encontraron con equimosis diseminadas y palidez generalizada de la piel y los tegumentos. La biometría hemática al ingreso fue de 2,890 leucocitos, 1900 neutrófilos, 880 linfocitos, hemoglobina de 8.43 g/dL, hematócrito 24.5% (anemia normocítica y normocrómica) y 33,000 plaquetas, deshidrogenasa láctica 959 IU/L, función hepática y renal conservadas, tiempos de coagulación en límites normales, perfil tiroideo normal y la radiografía de tórax normal (Figura 1). El aspirado de médula ósea se reportó hiper celular, con blastos de aspecto mielóide en su totalidad, con cuerpos de Auer en empalizada y con gránulos en su interior (Figura 2). Se estableció el diagnóstico de leucemia promielocítica aguda por inmunofenotipo y morfología de acuerdo con la clasificación francesamericana-británica (FAB). Se inició tratamiento con quimioterapia con doxorubicina (60 mg/m²/día) y ácido transretinoico (45 mg/m²/día).

A partir del segundo día de tratamiento, la paciente tuvo: hipotensión, edema en los miembros inferiores, dificultad respiratoria con saturación de 78% a la oximetría de pulso, oliguria y elevación de azoados, con insuficiencia prerrenal (urea 115 mg/dL y creatinina 1.2 mg/dL) e hiperbilirrubinemia de 2.5 mg/dL.

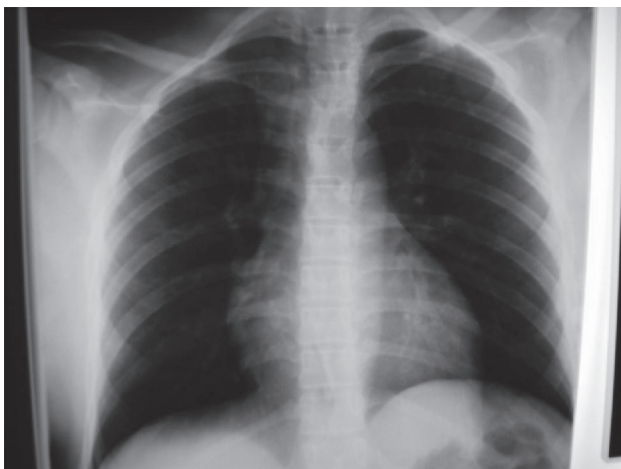


Figura 1. Radiografía de tórax normal al ingreso.

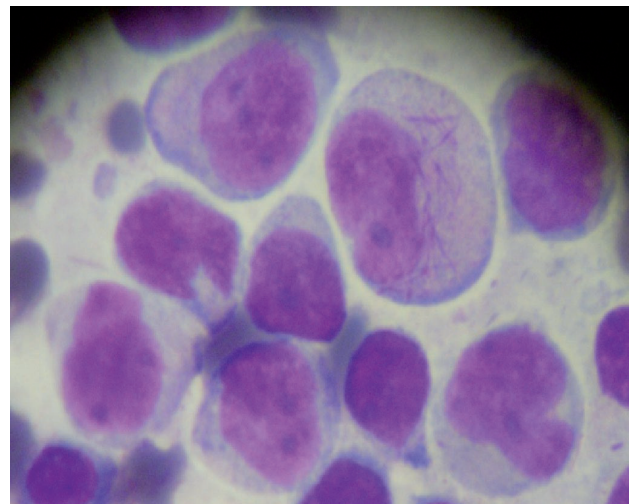
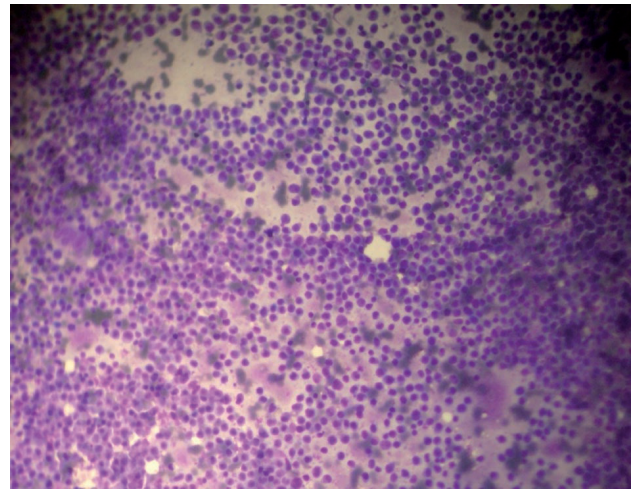


Figura 2. Médula ósea hiper celular, blastos de aspecto mielóide, con cuerpos de Auer en empalizada y gránulos en su interior.

Se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos debido a inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria (hipotensión de 80/55, oliguria, estertores crepitantes difusos, índice de Kirby de 116 y APACHE de 24 puntos). Se inició apoyo con ventilación mecánica controlado por presión con PEEP con 15 cm de agua y distensibilidad estática en 13 cm de agua. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados intersticiales bilaterales (Figura 3) y ecocardiograma con datos de derrame pericárdico, sin afectación hemodinámica. Se inició tratamiento con un esquema de antibióticos de amplio espectro (imipenem, amikacina, vancomicina y fluconazol) ante la sospecha del proceso infeccioso en un paciente inmunocomprometido. Se reportaron cultivos de secreción bronquial, urocultivo

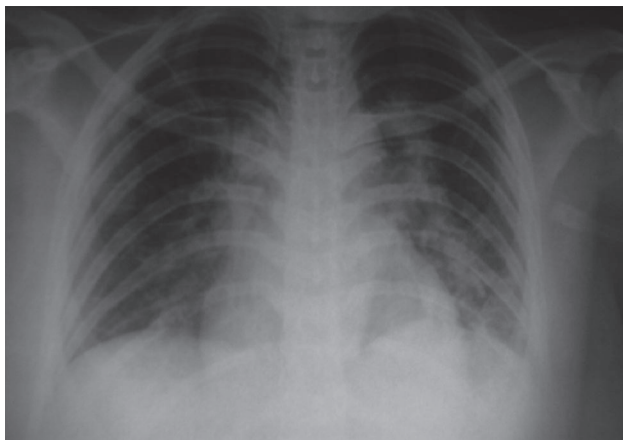


Figura 3. Radiografía de tórax posterior al tratamiento con ácido transretinoico. Se aprecian infiltrados intersticiales bilaterales.

y hemocultivo negativos. También se descartó infección por micobacterias y hongos. La búsqueda de virus resultó negativa. La biometría de control reportó: 2,450 leucocitos, 2,310 neutrófilos, 140 linfocitos, hemoglobina 5.39 g/dL, hematócrito 15.9%, 4,500 mil plaquetas. Se indicó transfusión de aféresis plaquetaria, plasmas y paquetes globulares. La dosis de ácido transretinoico se redujo a 20 mg al día y se inició la administración de dosis altas de dexametasona (16 mg cada 12 h) ante la posibilidad de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por ácido transretinoico.

La paciente continuó con deterioro ventilatorio y hemodinámico, a pesar del apoyo de volumen, inotrópicos, dosis altas de esteroide, ventilación mecánica con maniobras de reclutamiento y protección alveolar, con sangrados en diversos sitios (urinario, vaginal y oral). Las medidas de soporte no fueron eficaces: la paciente experimentó fracaso hemodinámico y, posteriormente, insuficiencia multiorgánica. Falleció en la unidad de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes con leucemia promielocítica aguda, el ácido transretinoico induce la remisión completa, combinado con arabinósido de citocina y antracíclicos. El ácido transretinoico regula el crecimiento, la diferenciación celular, la apoptosis y la función inmunitaria.³ El síndrome de ácido transretinoico es una complicación grave con una incidencia de 5 a 27% y mortalidad hasta de 30%. Este síndrome

lo describió por primera vez Frankel, en 1992, quien estableció los criterios clínicos de esta afección. La patogénesis de este síndrome no ha sido completamente entendida. Los tres mecanismos fisiopatológicos básicos descritos son: respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con fuga capilar y obstrucción de la microcirculación que produce infiltración tisular. Existen múltiples factores implicados, entre ellos la liberación de múltiples citocinas IL-1, IL-2, IL-6 y FNT – α que promueven activación leucocitaria a través de la generación de óxido nítrico.⁴ La cathepsina G, una proteasa de serina, aumenta la permeabilidad capilar, dañando el endotelio e interactuando con moléculas de adhesión celular, como las integrinas (CD11 a, CD 11b, CD 54). Esto favorece que los promielocitos se adhieran al endotelio y migren al intersticio celular.⁵ La expresión genética de moléculas de matriz extracelular (ICAM-1 y VCAM -1) permite la unión de la célula leucémica al endotelio y la afectación a la microcirculación. La migración de leucocitos al espacio alveolar es fundamental en la insuficiencia respiratoria. Está demostrado que la IL-8 y el oncogen regulador de crecimiento (GRO- α) participan en la quimiotaxis de neutrófilos, la adhesión celular y activamente en la inflamación pulmonar.⁶ Los hallazgos histopatológicos característicos son: edema, hemorragia, exudados fibrosos, daño microvascular e infiltración leucocitaria pulmonar, hepática y renal.⁷

El síndrome de ácido transretinoico aparece de 2 a 21 días después del inicio del tratamiento (con una media de siete días), algunos autores señalan que se ha asociado con altas dosis de ácido transretinoico (45 mg/m²), por lo que se ha sugerido utilizar dosis más bajas (15-25 mg/m²).⁸ Se manifiesta clínicamente por insuficiencia respiratoria (89%), fiebre (81%), infiltrados pulmonares (81%), ganancia de peso y edema (50%), derrame pleural (47%), insuficiencia renal (39%), derrame pericárdico (19%) e insuficiencia hepática (15%).⁹ La lesión renal más frecuente es la necrosis tubular y la infiltración renal por linfocitos.¹⁰ El diagnóstico de este síndrome es sobre todo clínico y en algunos casos puede ser difícil de diferenciar de la enfermedad de base o de sus complicaciones sépticas. Hay una gran semejanza entre el síndrome de ácido transretinoico y el síndrome de hiperpermeabilidad capilar que se caracteriza por infiltración neutrofilica en el intersticio alveolar, con necrosis fibrinoide y trombosis capilar.¹¹

El tratamiento consiste en la suspensión del ácido transretinoico. No se ha establecido que el retiro del medicamento sea una medida eficaz, aunque se considera prudente interrumpir su administración hasta que los síntomas y signos hallan remitido. Los esteroides a dosis altas son fundamentales por su efecto modulador en la función endotelial. La dexametasona es el esteroide de elección a dosis de 10-20 mg cada 12 h y en etapas tempranas revierte este síndrome. Generalmente se requiere el uso de volumen y vasopresores, debido a la pérdida importante de volumen intravascular. En la mayoría de los casos existen datos compatibles de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a la administración de ácido transretinoico que requiere ventilación mecánica y maniobras de reclutamiento alveolar. Existen casos descritos en los que la ventilación mecánica no invasiva puede ser útil.¹² La insuficiencia renal que casi siempre es de tipo prerrenal puede responder inicialmente al uso de volumen; sin embargo, en 15% de los casos se puede requerir tratamiento renal sustitutivo. Una vez que se resuelve el síndrome, el ácido transretinoico puede reiniciarse de forma segura en la mayoría de los casos en combinación con esteroides y la quimioterapia; sin embargo, se requiere una observación estricta del paciente. En la actualidad existen estudios que se han enfocado en descubrir posibles blancos a nivel endotelial (IL-8, GRO- α), para crear regímenes terapéuticos para tratar la inflamación pulmonar.

CONCLUSIÓN

El síndrome de ácido transretinoico es una complicación frecuente y grave del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con ácido transretinoico, con un riesgo elevado de muerte por insuficiencia respiratoria y multiorgánica. Es indispensable reconocer rápidamente el

cuadro porque el tratamiento temprano con dosis altas de esteroides es efectivo en muchos casos.¹³

REFERENCIAS

1. Tallman M, Nabhan C, Feusner J, et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99:759-767.
2. Carrillo-Esper R, Carvajal R, Contreras V y col. Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Mex* 2004;140(5).
3. Tsai W, Hsu H, Chyn Lin C, et al. Role of interleukin-8 and growth-regulated oncogene α in the chemotactic migration of all-trans retinoic acid-treated promyelocytic leukemic cells toward alveolar epithelial cells. *Crit Care Med* 2007;35:879-885.
4. Kakkar N, Dhameja N, Das A, et al. ATRA Syndrome with extensive Organ infiltration. *American Journal of Hematology* 2002;71:59-66.
5. Ninomiya M, Kiyoi H, Ito M, et al. Retinoic acid syndrome in NOD/scid mice induced by injecting an acute promyelocytic leukemia cell line. *Leukemia* 2004;18:442-448.
6. Tsai W, Hsu H, Chyn Lin C, et al. Role of interleukin-8 and growth-regulated oncogene α in the chemotactic migration of all-trans retinoic acid-treated promyelocytic leukemic cells toward alveolar epithelial cells. *Crit Care Med* 2007;35:879-885.
7. Tallman M, Andersen J, Schiffer C, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-95.
8. De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of All Trans-Retinoic Acid Syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(8): 2712-2718.
9. Zimmerman J. Understanding another acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35(3): 974-975.
10. Sastre A, Gago E, Baños M, y col. Insuficiencia renal aguda en el síndrome de ácido-transretinoico. *Nefrología* 2007;27(2).
11. Nicolls M, Terada L, Turder R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1302-1305.
12. Bassani M, Oliveira A. Noninvasive ventilation in a pregnant patient with respiratory failure from all-trans-retinoic-acid (ATRA) syndrome. *Respir Care* 2009;54(7):969-972.
13. Martín del Pozo M, Cisneros E, Solano F y col. El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. *Ann Med Int* 2001;18(4):195-200.

Hematoma hepático relacionado con antiagregante plaquetario

Luis Fernando García-Frade Ruíz,* Eduardo Villanueva Sáenz,** Juan Carlos Peláez Piedrahita***

RESUMEN

Antecedentes: se comunica el caso de una paciente tratada con un antihipertensivo y 100 mg al día de ácido acetilsalicílico desde hacía tres meses. El padecimiento se inició tres semanas previas a su valoración, con ataque al estado general, mialgias, artralgias y escalofríos, seguido de distensión abdominal y dolor en el hemiabdomen derecho, con irradiación a la región infraescapular izquierda. Tras su valoración en el servicio de Urgencias se le realizó un ultrasonido y una tomografía abdominales que mostraron un hematoma en el lóbulo izquierdo del hígado. Al no contar con antecedente de traumatismo se le realizó tiempo de sangrado de Ivy que resultó prolongado en 11 minutos, con agregometría plaquetaria alterada. Se le dio tratamiento médico con infusión de desmopresina durante 24 horas con corrección del tiempo de sangrado. Se le realizó una resonancia magnética que corroboró el hematoma hepático. Se le hizo un drenaje por cirugía laparoscópica y fue egresada a los siete días en condiciones adecuadas.

Discusión: no se cuenta con reportes acerca del hematoma hepático relacionado con el uso de antiagregantes plaquetarios.

Conclusión: es posible que las manifestaciones atípicas de sangrado posteriores al consumo de antiagregantes plaquetarios resulten de fenómenos multifactoriales: altas dosis del fármaco; interacciones farmacológicas, alimenticias o herbales y traumatismos no perceptibles. Algunas subpoblaciones con resistencia a la acción del ASA pudieran existir también sujetos con respuesta incrementada a los efectos del mismo, quizá con distintos polimorfismos genéticos.

Palabras clave: hematoma hepático, ácido acetilsalicílico.

ABSTRACT

Background: We present the case of a patient being given anti-hypertensive treatment for 3 months and with a daily 100 mg dosage of acetylsalicylic acid who began showing symptoms 3 weeks prior to the examination with muscular pain, arthralgia and chills, followed by abdominal distension and pain in the right side with irradiation to the left infraescapular region. After the original exam in the emergency room an abdominal ultrasound and tomography showed the presence of hematoma in the left lobe of the liver. Not having shown record of previous trauma, a bleeding time test using the Ivy method was performed with a result of 11 minutes and an altered aggregometry slope. A 24 hour desmopressin infusion was used to correct the bleeding time test. A magnetic resonance corroborated the presence of hepatic hematoma. Drainage by laparoscopic surgery is performed and in 7 days time the patient is released.

Discussion: no reports were found about the relationship of hepatic hematoma and the use of platelet drugs.

Conclusion: it is possible that the presence of atypical manifestations of bleeding after the consumption of platelet drugs is from multi-factor phenomena like: high dosage; pharmacological, nutritional or herbal interactions; non-perceivable trauma; or an elevated response to the effect of the acetylsalicylic acid with different genetic polymorphisms.

Key words: hepatic hematoma, acetylsalicylic acid.

* Medicina Interna.

** Cirugía gastrointestinal y de colon y recto.

*** Cardiología.
Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García-Frade Ruíz. Camino a Santa Teresa 1055-1037, colonia Héroes de Padierna, México 10700 DF. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com
Recibido: 28 de octubre 2010. Aceptado: Febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Frade Ruíz LF, Villanueva-Sáenz E, Peláez Piedrahita JC. Hematoma hepático relacionado con el uso de antiagregante plaquetario. Med Int Mex 2011;27(3):314-319.

www.nietoeditores.com.mx

Se comunica un caso excepcional de hematoma hepático relacionado con el consumo de antiagregante plaquetario y se hace una breve revisión.

Caso

Paciente femenina de 56 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia:

Heredofamiliares: padre finado a los 94 años y madre finada a los 87 años, ambos por accidente cerebrovascular no especificado. Un hermano con antecedente de cáncer testicular, una hermana finada

Hematoma hepático relacionado con antiagregante plaquetario

Luis Fernando García-Frade Ruíz,* Eduardo Villanueva Sáenz,** Juan Carlos Peláez Piedrahita***

RESUMEN

Antecedentes: se comunica el caso de una paciente tratada con un antihipertensivo y 100 mg al día de ácido acetilsalicílico desde hacía tres meses. El padecimiento se inició tres semanas previas a su valoración, con ataque al estado general, mialgias, artralgias y escalofríos, seguido de distensión abdominal y dolor en el hemiabdomen derecho, con irradiación a la región infraescapular izquierda. Tras su valoración en el servicio de Urgencias se le realizó un ultrasonido y una tomografía abdominales que mostraron un hematoma en el lóbulo izquierdo del hígado. Al no contar con antecedente de traumatismo se le realizó tiempo de sangrado de Ivy que resultó prolongado en 11 minutos, con agregometría plaquetaria alterada. Se le dio tratamiento médico con infusión de desmopresina durante 24 horas con corrección del tiempo de sangrado. Se le realizó una resonancia magnética que corroboró el hematoma hepático. Se le hizo un drenaje por cirugía laparoscópica y fue egresada a los siete días en condiciones adecuadas.

Discusión: no se cuenta con reportes acerca del hematoma hepático relacionado con el uso de antiagregantes plaquetarios.

Conclusión: es posible que las manifestaciones atípicas de sangrado posteriores al consumo de antiagregantes plaquetarios resulten de fenómenos multifactoriales: altas dosis del fármaco; interacciones farmacológicas, alimenticias o herbales y traumatismos no perceptibles. Algunas subpoblaciones con resistencia a la acción del ASA pudieran existir también sujetos con respuesta incrementada a los efectos del mismo, quizá con distintos polimorfismos genéticos.

Palabras clave: hematoma hepático, ácido acetilsalicílico.

ABSTRACT

Background: We present the case of a patient being given anti-hypertensive treatment for 3 months and with a daily 100 mg dosage of acetylsalicylic acid who began showing symptoms 3 weeks prior to the examination with muscular pain, arthralgia and chills, followed by abdominal distension and pain in the right side with irradiation to the left infraescapular region. After the original exam in the emergency room an abdominal ultrasound and tomography showed the presence of hematoma in the left lobe of the liver. Not having shown record of previous trauma, a bleeding time test using the Ivy method was performed with a result of 11 minutes and an altered aggregometry slope. A 24 hour desmopressin infusion was used to correct the bleeding time test. A magnetic resonance corroborated the presence of hepatic hematoma. Drainage by laparoscopic surgery is performed and in 7 days time the patient is released.

Discussion: no reports were found about the relationship of hepatic hematoma and the use of platelet drugs.

Conclusion: it is possible that the presence of atypical manifestations of bleeding after the consumption of platelet drugs is from multi-factor phenomena like: high dosage; pharmacological, nutritional or herbal interactions; non-perceivable trauma; or an elevated response to the effect of the acetylsalicylic acid with different genetic polymorphisms.

Key words: hepatic hematoma, acetylsalicylic acid.

* Medicina Interna.

** Cirugía gastrointestinal y de colon y recto.

*** Cardiología.
Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García-Frade Ruíz. Camino a Santa Teresa 1055-1037, colonia Héroes de Padierna, México 10700 DF. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com
Recibido: 28 de octubre 2010. Aceptado: Febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Frade Ruíz LF, Villanueva-Sáenz E, Peláez Piedrahita JC. Hematoma hepático relacionado con el uso de antiagregante plaquetario. Med Int Mex 2011;27(3):314-319.

www.nietoeditores.com.mx

Se comunica un caso excepcional de hematoma hepático relacionado con el consumo de antiagregante plaquetario y se hace una breve revisión.

Caso

Paciente femenina de 56 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia:

Heredofamiliares: padre finado a los 94 años y madre finada a los 87 años, ambos por accidente cerebrovascular no especificado. Un hermano con antecedente de cáncer testicular, una hermana finada

a los 15 años por probable linfoma. Tiene una hija aparentemente sana.

Antecedentes personales no patológicos: originaria y residente de la Ciudad de México. Casada y dedicada al hogar. Con alimentación adecuada en calidad y cantidad. Actividad física: sedentaria. Tabaquismo: positivo desde los 20 años de edad con cinco cigarrillos al día. Consumo de alcohol y toxicomanías: negadas. Viajes recientes: Acapulco un mes antes.

Antecedentes personales patológicos: alergias: negadas. Traumatismos: negados. Quirúrgicos: intervención de meniscos del miembro pélvico izquierdo hace un año, resección de quistes mamarios benignos en el 2008, apendicectomía complicada con peritonitis hace siete años, histerectomía y ooforectomía bilateral a los 29 años por causa no especificada. Transfusionales: hace siete años por cirugía abdominal. Médicos: hipertensión arterial sistémica diagnosticada hace tres meses. Medicamentos: diltiazem cada 12 horas, losartan cada 12 horas, terapia hormonal sustitutiva desde los 29 años hasta la fecha, ácido acetilsalicílico 100 mg al día desde hace tres meses. Niega consumo de productos “naturistas”, refiere ingerir te rojo y te verde de manera ocasional.

Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 14 años, cinco embarazos, un parto, cuatro abortos (por causa no especificada).

Padecimiento actual: se inició aproximadamente tres semanas previas a su valoración con mialgias y artralgias, acompañadas de escalofríos y debilidad generalizada. Dos semanas después se agregó dolor en el epigastrio, tipo urente con intensidad 5/10 con irradiación en el hemicinturón hacia la región infraescapular izquierda acompañado de malestar general, distensión abdominal y evacuaciones pastosas. El día de su valoración tuvo exacerbación del dolor abdominal, que evolucionó a intensidad 10/10 con irradiación a la cara anterior del tórax y miembro torácico izquierdo, acompañado de náuseas, sin llegar al vómito, y disnea, por todo esto acudió al servicio de Urgencias para su valoración.

Exploración física

Tensión arterial: 172/74 mmHg, frecuencia cardiaca: 93 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 24 por minuto, saturación de oxígeno por oximetría: 91% al medio ambiente, consciente, orientada, con facies de dolor, con palidez de piel y mucosas +/+++ y leve deshidratación

de las mismas, con ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, campos pulmonares limpios bien ventilados, con abdomen ligeramente distendido, blando, normoperistáltico, con dolor intenso a la palpación superficial en el hemiabdomen derecho, con irradiación al costado izquierdo del tórax, sin datos de irritación peritoneal, miembros pélvicos sin edema, homans negativo.

Con los siguientes estudios de laboratorio a su ingreso en el servicio de urgencias: hemoglobina 15.2 g/dL, plaquetas 309,000, leucocitos 20,600 con 73% de neutrófilos, 13% de linfocitos y 4% de eosinófilos, CPK 64 U/L, CPK-MB 23 U/L, troponina I 0.0 ng/mL, glucosa 105 mg/dL, urea 13 mg/dL, creatinina 0.64 mg/dL, ácido úrico 3.4 mg/dL, proteínas totales 7.1 g/dL, albúmina 4.0 g/dL, calcio 9.2 mg/dL, fósforo 3.34 mg/dL, sodio 138 mEq/L, potasio 3.6 mEq/L, bilirrubina total 0.62 mg/dL, bilirrubina directa 0.10 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.52 mg/dL, fosfatasa alcalina total 78 U/L, TGO 14.6 U/L, TGP 18.8 U/L, GGT 29.5 U/L, DHL 172 U/L, colesterol total 181 mg/dL, triglicéridos 614 mg/dL, amilasa 23 U/L, lipasa 10 U/L, TP 12.2 seg con 100% de actividad, TPT 25 seg, TT 21 seg.

El ultrasonido abdominal demostró la existencia de un quiste complejo, con componente hemorrágico en el lóbulo hepático izquierdo y cambios por esteatosis tipo ecográfica. (Figura 1)

La tomografía contrastada de abdomen reveló, a la altura del lóbulo hepático izquierdo, una imagen hipo-

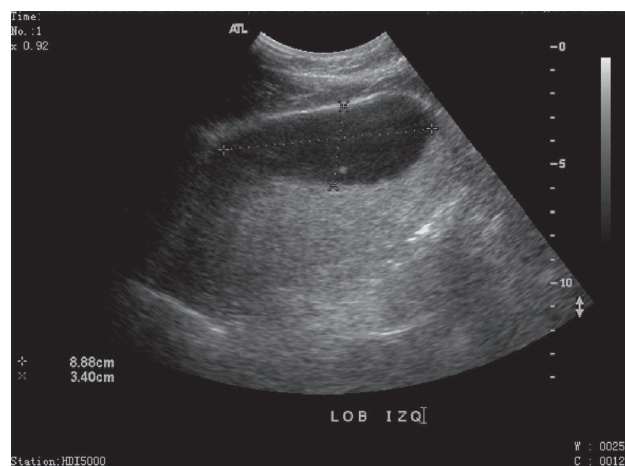


Figura 1. Ultrasonido que demuestra la existencia de un quiste complejo con componente hemorrágico en el lóbulo hepático izquierdo.

densa de aproximadamente 10.0 por 4.6 cm de densidad heterogénea, predominantemente hipodensa (22 a 34 UH) con áreas lineales hiperdensas de 62 a 70 UH, en todas las fases, localizadas hacia la pared posterior, sin reforzamiento importante posterior al contraste. (Figura 2)



Figura 2. Tomografía contrastada de abdomen que demuestra a nivel del lóbulo hepático izquierdo la presencia de imagen hipodensa.

Tras lo anterior, se solicitó la medición del tiempo de sangrado de Ivy, que resultó prolongado en 11 minutos (normal 1 a 7 minutos) y agregometría plaquetaria que mostró disminución en el porcentaje para ADP, epinefrina y colágena.

La paciente se ingresó a la unidad de terapia intermedia, previa colocación de un catéter central, vía subclavia derecha, con monitoreo electrocardiográfico y de tensión arterial continuos, con hidratación intravenosa, reposo absoluto, medias antitrombóticas, colocación de sonda Foley, antimicrobiano profiláctico, captopril sublingual por razón necesaria, clonixinato de lisina intravenosa, morfina intravenosa horaria e infusión de desmopresina intravenosa para 24 horas, con monitoreo del sodio sérico y de la hemoglobina.

A las 24 horas de tratamiento médico la paciente se encontró hemodinámicamente estable, con dolor 7/10 en hemiabdomen derecho y costado izquierdo del tórax, a pesar del tratamiento analgésico mencionado, con tiempo de sangrado de Ivy de seis minutos, hemoglobina 12.7 g/dL, plaquetas 267,000 y leucocitos en 16,800 con 2% de eosinófilos, con sodio sérico de 136 mEq/L y mejor estado de hidratación.

La resonancia magnética de la zona hepática demostró la existencia de un hematoma subcapsular de aproximadamente 12 x 5 x 7 cm en sus ejes longitudinal,

anteroposterior y transversal, respectivamente, localizado hacia el lado anterior del lóbulo hepático izquierdo que condicionaba el desplazamiento del lóbulo hepático, en sentido posterior con datos de sangrado en diferente estadio, con un quiste hepático simple hacia el segmento VIII de 1 cm de diámetro mayor. (Figura 3)

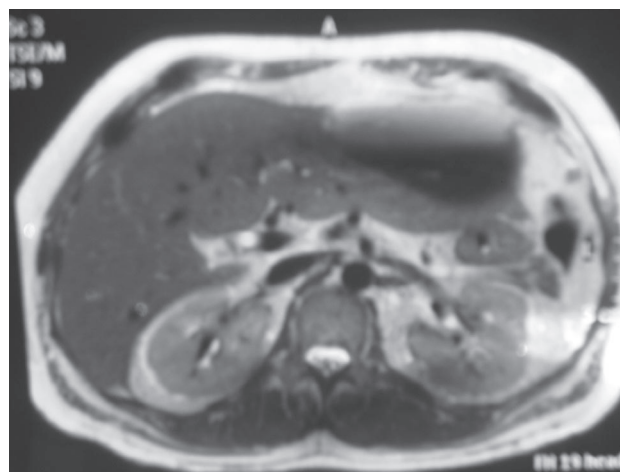


Figura 3. Resonancia magnética que demuestra hematoma subcapsular de aproximadamente 12 cm x 5 cm x 7 cm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal respectivamente, localizado hacia el aspecto anterior del lóbulo hepático izquierdo que condiciona desplazamiento del lóbulo en sentido posterior con datos de sangrado en diferente estadio.

Debido a la persistencia de dolor intenso y riesgo de rotura del hematoma, con la paciente estable y corrección del tiempo de sangrado, se decidió hacerle un drenaje por vía laparoscópica, cercano a las 72 horas de su ingreso. Los estudios de patología del material enviado reportaron la existencia de fragmentos de coágulos sanguíneos. (Figuras 4, 5 y 6)

La paciente fue egresada del hospital al séptimo día de su ingreso con adecuada recuperación postquirúrgica, sin dolor, afebril, comiendo y deambulando sin alteraciones.

DISCUSIÓN

El hematoma hepático es una enfermedad médico-quirúrgica secundaria a diferentes causas: traumatismos tóraco-abdominales, complicación de biopsia hepática (percutánea o transyugular), de embarazos complicados con preeclampsia o síndrome de HELLP, secundario al tratamiento con agentes trombolíticos, secundario a litotricias extracorpóreas, como complicación de la CPRE



Figura 4. Hematoma hepático en laparoscopia.

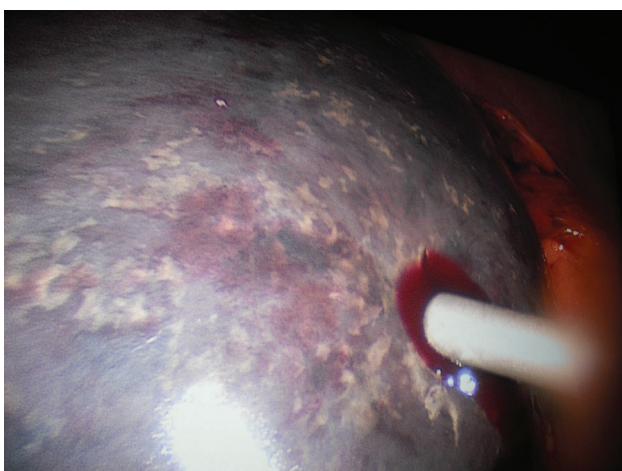


Figura 5. Drenaje del hematoma.



Figura 6. Fragmento de coágulo sanguíneo resaca del interior del hematoma.

(colangiopancreatografía retrógrada endoscópica), abuso de esteroides anabólicos o secundario a fasciola hepática.¹⁻⁷

Los pocos casos reportados en la bibliografía respecto a la formación de un hematoma hepático sin el antecedente de traumatismo se han referido, en su mayoría, como secundarios a fasciola hepática o como complicación de la preeclampsia.

La paciente de este caso carecía de antecedentes de traumatismo que pudiera recordar ni tampoco haber sido objeto de actividades fuera de lo común, como masajes corporales o esfuerzos extremos ni a procedimientos médico invasivos en los meses previos.

Los casos reportados de hematoma hepático secundario a fasciola se caracterizan por: ictericia, eosinofilia importante, granulomas en el estudio histopatológico y, en algunos casos, fasciola.^{1,4} El caso aquí reportado no mostró, en ninguna de las biometrías hemáticas, eosinofilia, no alteró las pruebas de función hepática ni mostró granulomas en el estudio patológico.

Diagnóstico diferencial: debido al antecedente de estancia en Acapulco cuatro semanas previas, con inicio de los síntomas una semana después con ataque al estado general, mialgias, artralgias, escalofríos y un hematoma inusual, se solicitó serología para dengue, que resultó en rangos normales para IgM e IgG, lo que descartó posible trombocitopenia que hubiese sucedido en semanas previas, secundaria a dicha infección, lo cual, también hubiera sido muy poco frecuente.

Las plaquetas y el ácido acetilsalicílico

El sistema de coagulación se divide en tres fases: fase vascular, que consiste en la contracción vascular a través de reflejos nerviosos; fase plaquetaria, que tiene como objetivo la formación de un tapón plaquetario a través de tres mecanismos: adhesión, liberación granular y agregación plaquetaria; y la fase plasmática, en donde intervienen los factores de la coagulación, los que a través de una “cascada” de activación enzimática conducen a la formación de un tapón de fibrina que reviste al tapón plaquetario formado previamente.⁸ Para fines de esta comunicación se mencionan sólo los mecanismos involucrados en la adhesión y activación plaquetaria.

Tras la lesión de la pared vascular, el vaso sanguíneo expone hacia el interior de la luz vascular el colágeno subendotelial, sitio en donde las plaquetas se adhieren a través de su receptor, la glicoproteína Ia/IIa.⁸

La unión entre las plaquetas y el colágeno subendotelial se refuerza a través de la glucoproteína adhesiva conocida como factor de von Willebrand, que se “ancla” en las plaquetas a través del receptor de glucoproteína Ib/IX en un extremo y del colágeno subendotelial, por el otro. Enseguida se unen a las plaquetas los agonistas plaquetarios: adrenalina, trombina y colágena, tras lo cual se activan dos enzimas de la membrana plaquetaria: la fosfolipasa C y la fosfolipasa A₂, que catalizan la liberación de ácido araquidónico a partir de dos fosfolípidos de membrana: el fosfatidil inositol y la fosfatidil colina.⁸

El ácido araquidónico forma endoperóxidos a través de la ciclooxigenasa (la que puede ser inhibida por los AINES). Estos endoperóxidos pueden formar tromboxano A₂ en presencia de la tromboxano sintetasa. El tromboxano A₂ (TXA₂) aumenta, a su vez, la actividad de la fosfolipasa C, que estimula la activación plaquetaria.⁸

El estudio clínico de la fase plaquetaria incluye: cuenta plaquetaria, tiempo de sangrado y agregometría. Esta última consiste en obtener plasma rico en plaquetas mediante centrifugación para someterlo a método de absorbencia, a través del cual se agregan agonistas plaquetarios, como la ristocetina, epinefrina, ADP, serotonina, fibrinógeno, colágena, ácido araquidónico, etc; (en nuestro medio no se utiliza al ácido araquidónico en las pruebas) con el fin de medir el porcentaje de agregación con cada uno de los reactivos.⁸

El ácido acetilsalicílico es un derivado del árbol *Salix alba* (un sauce blanco). El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos inhiben a la ciclooxigenasa-1 (COX-1), con lo que evitan la generación de TXA₂. El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente a partir del estómago y el intestino proximal, alcanzando un pico máximo a las dos horas y una vida media de 2 a 15 horas, dependiendo de la dosis.⁹

El ácido acetilsalicílico, en condiciones normales, no inhibe por completo la función plaquetaria, debido a que las altas concentraciones de otros agonistas plaquetarios pueden activarlas por vías alternas.⁹

El efecto del ácido acetilsalicílico sobre la COX-1 es irreversible (acetilación en la posición 529 de la enzima), por lo que una dosis única diaria de ácido acetilsalicílico es suficiente para inhibir la función plaquetaria a lo largo de su vida (12 a 15 días). La dosis de ácido acetilsalicílico que se requiere para inhibir la función plaquetaria es de aproximadamente 100 mg.⁹

La incidencia de efectos adversos del ácido acetilsalicílico, en especial los relacionados con sangrado del tubo digestivo, se correlaciona con la frecuencia y dosis administradas. Su principal efecto adverso es la hemorragia. La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor es de 1 a 2 por cada 1000 pacientes al año.¹⁰

El único efecto hasta el momento referido de lesión hepática tras el uso de ácido acetilsalicílico ha sido la hepatotoxicidad relacionada con su consumo por tiempo prolongado y altas dosis (concentraciones de salicilato en plasma de 100-350 µg/mL), mas no se reportan hematomas hepáticos con su uso.¹¹

Es importante considerar las interacciones farmacológicas, alimenticias y herbales que existen con el uso de los agentes antitrombóticos. Con frecuencia, los pacientes omiten el consumo de otros fármacos, “productos naturalistas”, hierbas, remedios caseros, etc; que bien pueden aumentar el efecto del ácido acetilsalicílico, como por ejemplo, el consumo de tamarindo (*Tamarindus indica*) aumenta la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico y su combinación con etanol tiene un efecto agonista sobre el tiempo de sangrado.¹²

CONCLUSION

Es posible que las manifestaciones atípicas del sangrado, tras el consumo de antiagregantes plaquetarios, resulten de fenómenos multifactoriales como: altas dosis del fármaco, interacciones farmacológicas, alimenticias o herbales; traumatismos no perceptibles, o que así como se han descrito subpoblaciones con resistencia a la acción del ácido acetilsalicílico, pudieran existir también sujetos con una respuesta incrementada a los efectos del mismo, quizá con distintos polimorfismos genéticos. Ejemplo de esto último lo constituyen los pacientes que a dosis profilácticas presentan equimosis frecuentes, epistaxis o aún el caso reportado en este artículo.

“El conocimiento no lo adquiere quien toma un libro sino quien nunca lo deja”

REFERENCIAS

1. Martínez-Bebert, Rodríguez-Báez, Pila-Pérez, y col. Hematoma hepático por fascioliasis. Gac Med Méx 2002;138(3):271-274.

2. Priego P, Rodríguez G, Mena A, y col. Hematoma subcapsular hepático tras CPRE. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(1).
3. Trostchansky J, Ruso L, Vázquez A, y col. Hematoma hepático por traumatismo cerrado de abdomen. Experiencia con una estrategia conservadora. *Cir Urug* 2003;73(1):97-103.
4. Loja D, Alvizuri J, Vilca M, y col. Hematoma hepático subcapsular por fasciola. *Rev Gastroenterol Perú* 2003;23:143-148.
5. Peces R, Cabrera C, Peces C. Hematoma hepático gigante en un paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 2009;29(3):279-281.
6. Padilla D, Ladrón C, Ramia J, y col. Hematoma subcapsular hepático sintomático tras litotricia renal extracorpórea mediante ondas de choque. *Actas Urol Esp* 2001;25(10):774-776.
7. Pilco P, McCormarck L, Pérez D, y col. Hematoma hepático subcapsular roto en síndrome Hells. Revisión de la literatura y reporte de un caso con manejo conservador. *Rev Gastroenterol Perú* 2006;26:207-210.
8. García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: *Manual de trombosis y terapia antitrombótica*. García-Frade. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
9. García-Frade LF. Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica. *Med Int Mex* 2010;26(4):383-389.
10. García-Frade LF, Arredondo J. Agentes antitrombóticos. En: *Manual de trombosis y terapia antitrombótica*. García-Frade. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
11. Schrör K. Drug-Induced Liver Injury. En: *Acetylsalicylic Acid*. Germany: Wiley-Blackwell, 2009.
12. García-Frade LF, Mas AP. Interacciones farmacológicas y alimenticias en el paciente con trombosis. En: *Manual de trombosis y terapia antitrombótica*. García-Frade. 1ª ed. México: Alfil, 2008.

Los enamoramientos. Alfaguara. México. 1ª Edición 2011

Javier Marías

También de Marías antes hemos comentado alguna de sus obras: *Corazón tan blanco* y *Mañana en la batalla piensa en mí*. *Tu rostro mañana*, escrita en tres volúmenes, *Fiebre y lanza*, *Baile y sueño*, y *Veneno y sombra y adiós*, constituye según muchos expertos su obra cumbre, elogiada por muchos críticos, rápidamente traducida a muchos idiomas, motivo de muchas ediciones, es el antecedente de *Los enamoramientos*, escribir después de una tan larga y elogiada obra no debe ser fácil, sin embargo, tres años después del tercer volumen de *Tu rostro mañana* Marías lanza esta su nueva obra. Marías es un prodigioso manejador del idioma, con su muy intenso trabajo de novelista, alterna el periodismo, cuando menos una vez a la semana saca un artículo en un diario español, que es muy seguido y criticado, siendo miembro de la Real Academia Española de la Lengua, recientemente y utilizando este espacio ha hecho una crítica muy intensa e ingeniosa de las modificaciones recientes a nuestra lengua, llamándolas cuando menos simplistas y generadoras de confusión, además es un ensayista distinguido con obras muy renombradas. Es pues un auténtico hombre letras y al parecer de muchas letras.

En *Los enamoramientos* hace un relato preciosista sobre este estado del amor o del inicio del amor. Dos personajes, la mujer que relata y el principal masculino del relato, son presas del enamoramiento, aunque no simultaneo o entre ellos, la mujer no es correspondida y el hombre tiene otro amorío. La trama es impecable, pero quizá lo mejor sea el manejo del relato y la maravilla del manejo del idioma, es impecable, aun siendo una obra larga, no parece sobrarle nada y por supuesto no le falta nada.

Causalmente en la *Gaceta de la Facultad de Medicina* (10 de abril de 2011:11-13) un experto neurocientífico Eduardo Calixto González hace un análisis de la neurofisiología del enamoramiento, enumera las sustancias que entran en juego y las zonas cerebrales en donde se desarrolla el proceso, llama al enamoramiento “lo que nos hace ser ilógicos irreales, e irreflexivos como antecedente del amor verdadero” y diría que en algunas ocasiones antecedente del amor verdadero. Marías logra la descripción de estos actos irreales, ilógicos e irreflexivos de manera magistral en *Los enamoramientos*. Para mayor logro el final es ilógico probablemente irreal y desde luego irreflexivo y no ejemplificante.

**La mente del escritor. Ensayos sobre la creatividad científica y artística.
Ediciones Cal y Arena. Universidad Autónoma de Tabasco. México.
1ª Edición 2011**

Bruno Estañol

Hemos comentado ya en este espacio algunas de las obras de Estañol, como *La conjetura de Euler*, *El telar encantado* y como *Perro bailarín*. La mente del escritor se parece más a las dos últimas, es una obra de ensayo, muy compleja tiene que ver con varias de las capacidades del autor, su enorme cultura, su capacidad para meditar y reflexionar y, me parece que también su formación y ejercicio profesional de neurólogo, con frecuencia se refiere y apoya en aspectos neurobiológicos, neurofisiológicos y neuroquímicos. Se trata de un libro muy complejo, a mi me parece que quizá un poco desordenado, lo que lo hace no fácil de leer, por lo que probablemente habrá que releerlo, es lo suficientemente interesante como para intentar volver a acercarse a él.

El subtítulo se acerca más al contenido del libro, porque no sólo habla de escritores sino que lo hace también de pintores e investigadores e incluso hace el análisis de algún caso clínico históricamente interesante. En la primera sección del libro: *La creatividad en la literatura, la pintura y la música*, se establecen los motivos del libro y como va a desarrollarse. En cuanto a los escritores hace un análisis muy interesante de lo que parecen las motivaciones para escribir y el encanto y la maravilla de la ficción, hace una diferencia entre los que de manera más o menos brillante de la época en que viven y los que hacen una maravillosa fantasía de la etapa que les toca vivir y establece una diferencia más entre los poetas en los que su capacidad empieza a desarrollarse desde la más tierna infancia. Diserta si el cerebro especializado es el dominio a expensas de otras funciones cerebrales y la manera de la que puede surgir la creatividad, expone algunos ejemplos acerca de cómo la superespecialidad puede reducir o podría hacerlo con otras funciones cerebrales. En varios de los capítulos

expresa que la memoria pudiera ser el centro del desarrollo de la creatividad, pone como ejemplos a grandes creadores con una enorme capacidad creadora como Mozart. Habla de cómo los grandes genios se desarrollan partiendo desde la infancia, quizá porque en esa etapa de la vida existe una mayor plasticidad y se consiguen mayores y mejores logros. Sin embargo reflexiona sobre los problemas y las infelicidades de los niños prodigio, haciéndose anotaciones acerca del potencial autodestructivo de estos personajes. En diferentes capítulos diserta sobre diferentes trastornos de la memoria, sus características y sus consecuencias para los pacientes. Como decíamos existe una enorme diversidad de tópicos, en uno de ellos reflexiona sobre lo que un autor (Styron) escribe y describe de la depresión y como este trastorno del ánimo puede desbastar no sólo la creatividad sino todo el entorno de quien la sufre y su vida misma.

Dentro de la sección *La creatividad en la Medicina* hay un capítulo *La capacidad degenerar hipótesis*, en el que disecciona la labor de un médico clínico al elaborar un diagnóstico, la necesidad de generar una hipótesis de trabajo para ayudar al paciente y de cómo ésta decisión se toma siempre desde la incertidumbre, en el mismo capítulo analiza como muchas otras actividades del ser humano se realizan desde la incertidumbre.

No trato de hacer un análisis de cada uno de las secciones y capítulos del libro, sólo pongo algunos ejemplos, que muestran la diversidad y complejidad de los temas tratados, que demuestran la gran capacidad de Bruno Estañol y que establecen un reto para el lector para seguir su pensamiento y establecer un análisis de lo comentado, quizá exista alguien que además pueda hacer una síntesis.

Manuel Vicent. Aguirre, el magnífico. 2ª edición Alfaguara. Madrid, 2011

Manuel Ramiro H.

Espero que cuando aparezca esta nota ya puedan conseguir la obra, yo la tengo porque mi amigo Víctor Huggo Córdova me la trajo de Barcelona, en un mes se agotó la primera edición prueba del interés que desencadenó su aparición. Manuel Vicent, el biógrafo, es un escritor de gran éxito que se ha manejado a caballo entre la literatura y el periodismo, dominando a plenitud los dos géneros; es sobreviviente de una época que incluye el final del franquismo y toda la transición política española. Tiene en el género de la ficción grandes obras como *Tranvía a la Malvarrosa* y escribe cuando menos una vez a la semana en periódicos de gran circulación en España, sobre todo de la actualidad política, pero siempre con un enfoque social particular. Javier Aguirre, el biografiado, es un personaje singular, lleno de encanto, de misterio, a veces de escándalo, cuya vida transcurre desde antes de la instalación de la Segunda República, hasta culminada la transición, muere en 2001; primer misterio no se conoce con precisión su fecha de nacimiento y por lo tanto nunca se supo su edad exacta. Se trata de un personaje más digno del Renacimiento que de la época en la que vivió. Vicent nos relata que fue declarado su biógrafo oficial por Aguirre durante la entrega de uno de los Premios Cervantes (el otorgado a Torrente Ballester) en presencia del Rey de España, puede que aquí empiece lo ampuloso y complicado de la biografía que muestra este libro. Aguirre nace de una madre soltera en una época en que esto constituía una grave afrenta social, entre su madre, sus tíos y él mismo logran superar esta diferencia e integrarse a un sistema social muy complicado, lo consigue ingresando (aunque tardíamente) al seminario jesuita, de donde se ordena sacerdote, por su gran capacidad intelectual, que ya había mostrado antes de ingresar a la carrera eclesiástica, pero

reafirmada durante su preparación rápidamente se coloca en los primeros sitios, logrando ser enviado a estudiar Teología en diversos sitios europeos pero durante un periodo más largo en Alemania en donde es discípulo de figuras que después serían connotadas en la Curia. A su regreso ocupa lugares preponderantes y después se hace o lo hacen editor en Taurus, destacándose por la publicación de obras hasta antes vetadas y adquiriendo gran fama de editor liberal dando inicio a la que después se desarrolló como una industria editorial destacadísima, el mérito es que lo hace todavía durante el franquismo; posteriormente abandona los hábitos y empieza una larga carrera entre cultural y política, llega a ser Director de Música durante la gestión de un destacado Ministro de Cultura. Su particular carrera siempre estuvo aderezada con grandes escándalos en donde se destacaban, alrededor de su gran cultura, su capacidad para hacerse presente, su ambición y con frecuencia escándalos sexuales. Una de las sorpresas surgidas es que súbitamente se da a conocer de su noviazgo y matrimonio con Cayetana la duquesa de Alba, una de las mujeres más ricas de España y de la que se dice tiene el linaje más alto dentro de la nobleza española y quizá de toda Europa. Unos años después y luego de un periodo de ostracismo fallece.

La obra está escrita siempre en primera persona, aunque ciertamente en ocasiones se confunde si esa primera persona es el biógrafo o el biografiado, siempre con un espíritu burlesco y marcado por la sorna. La duquesa de Alba, ese personaje más conocido por sus apariciones en la revista *Hola* hace, en el País, una defensa de su esposo, destacando su gran valía intelectual y negando las versiones escandalosas que rodean siempre la biografía de Vicent. Dos versiones de la vida de un personaje indudablemente fuera de lo común