



EDITORIAL

- 211 **Las especialidades médicas**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 213 **Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética**
Yazmín Moctezuma Montaño, Leticia Rodríguez López, Juan Agustín Parra Rojas
- 220 **Riesgo cardiovascular evaluado mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico de diagnóstico reciente**
Abdul Álvarez Ponce, Fidel Cerda Téllez, César I. Elizalde Barrera, Saúl Huerta Ramírez
- 227 **Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa**
José Ricardo Garrido García, Gerardo Sánchez Hernández, Alberto Melchor López, César Iván Elizalde Barrera, Lilliana Sánchez Vargas
- 234 **Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico**
Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga, Dalila Huerta Vargas, Lizbeth Castellanos De la Cruz, José Juan Lozano Nuevo, Saúl Huerta Ramírez, César Iván Elizalde Barrera, Alberto Melchor López
- 240 **Causas y prevalencia del derrame pleural en el Hospital General Naval de Alta Especialidad**
José Raúl Macías Felipe, Miguel Quintana Quintana
- 244 **Efecto del trandolapril y su combinación a dosis fija con verapamilo sobre los niveles de biopterinas en pacientes diabéticos hipertensos**
Montserrat Berenice Duran-Salgado, Hilda Vargas-Robles, Leonardo Del Valle-Mondragón, Bruno Alfonso Escalante-Acosta, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 249 **Evaluación de marcadores bioquímicos en individuos con neumonía comunitaria grave por influenza A (H1N1) en Oaxaca, México**
Eduardo Revilla-Rodríguez, Verónica Olvera-Sumano, María R. Ruiz-Olivera, José A. Baltazar-Torres, Mario Acosta-Castellanos, Héctor Sánchez-Valencia, Oscar García-López, Jesús Elizarrarás-Rivas, J Omar López-Ortiz, Andrea Barrios-Miranda, Ricardo M Cerda-Flores

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 256 **El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México**
José Humberto Arcos-Correa, Marcela Vela-Amieva
- 262 **Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales**
Raúl Carrillo Esper, Verónica Zárate Vega
- 269 **Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica**
Marco Antonio López Hernández

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 278 **Matemáticas en medicina: una necesidad de capacitación**
Victor Hugo Olmedo Canchola, Raúl Ariza Andraca

CASOS CLÍNICOS

- 282 **Megacolon tóxico**
Raúl Carrillo-Esper, José Luis Calderón-Álvarez Tostado, Jimena Muciño-Bermejo, Francisco Javier Ramírez-Rosillo
- 288 **Infiltrados pulmonares bilaterales recurrentes por hemosiderosis pulmonar idiopática**
Pamela Alejandra Salcido de Pablo, Claudia Baños Segura, Greta Cristina Reyes Cordero, Deyanira Munguía Moreno, José Eduardo Amador Mena, Juan Carlos Vázquez García, Patricio Santillán Doherty
- 293 **Vasculitis leucocitoclástica y procesos linfoproliferativos; micosis fungoide**
Victor Hugo Córdova Pluma, César Augusto Vega López, Sergio Masse Ebrard, José Ángel Martínez Muñoz, Guadalupe Marcela Clavellina Miller, Samuel Almeida Navarro
- 298 **Necrosis y absceso de piel secundario tatuaje permanente en un adulto joven**
Roberto Rodríguez-García, Arturo Aguilar-Ye, Roberto Rodríguez-Silva, Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán

CARTAS AL EDITOR

- 303 **Solicitud de aclaración**
Luis Humberto Calixto Almazán
- 303 **Respuesta**
Carlos Gerardo Esquivel Molina

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 304 **Benjamin Valente Acosta, Brenda Biaani León Gómez, Leslie Eugenia Quintanar Trejo, Luis Gerardo Rodríguez Lobato, María Magdalena, Cavazos Quero. Manual del Médico Interno de Pregrado**
Alberto Lifshitz
- 305 **Irene Durante-Montiel, José Rogelio Lozano-Sánchez, Adrián Martínez-González, Sara Morales López, Melchor Sánchez-Mendiola. Evaluación de competencias en ciencias de la salud**
Alberto Lifshitz
- 306 **Luis Miguel Gutiérrez Robledo, David Kershenobich. Envejecimiento y salud: una propuesta para un plan de acción**
Alberto Lifshitz
- 307 **Carlos Fuentes. La Gran Novela Latinoamericana**
Manuel Ramiro H
- 308 **Mario Vargas Llosa. La civilización del espectáculo**
Manuel Ramiro H

Medicina Interna

de México



3

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2011-2012

Presidente

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Vicepresidente

Dr. Jesús Ruiz Macossay

Secretario General

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Tesorero

Dr. Eloy Medina Ruiz

Secretaría de Actividades Científicas

Dra. Blanca Alicia Chong Martínez

Secretaría de Admisión y Filiales

Dra. Irma Luisa Ceja Martínez

Secretario de Comunicación Social

Dr. Jorge Alberto Rodríguez García

Pro-Secretario General

Dr. Eduardo Meneses Sierra

Pro-Tesorera

Dra. María Luisa Orduña Garrido

Pro-Secretario de Actividades Científicas

Dr. César Alejandro Arce Salinas

Pro-Secretario de Admisión y Filiales

Dr. René Acosta Domínguez

Pro-Secretario de Comunicación Social

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclco de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

Dr. David Kersenobich

Dr. Alberto Lifshitz G.

Dr. Adolfo Martínez-Palomo

Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles

Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Roberto Tapia Conyer

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dr. Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)
Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)
Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)
Dr. Estefan Lindgren (Suecia)
Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Difusión de la Medicina Interna

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
Dra. Edith Flores Hernández

Planeación estratégica

Dr. Ernesto Alcántar Luna
Dr. Roberto López Espinosa

Relaciones internacionales

Dr. Víctor Huggo Cordova Pluma
Dr. Haiko Nellen Hummel

Investigación clínica

Dra. Sandra Carlota Treviño Pérez
Dra. Esperanza Martínez Abundis

Educación Médica

Dr. Francisco Rafael Anaya Gómez
Dr. Alejandro Arce Salinas

Enlace legislativo

Dr. Heriberto Martínez Camacho
Dr. Alejandro Cárdenas Cejudo

Gestión de calidad

Dr. Héctor Aguirre Gas
Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Peritaje y Servicio Social Profesional

Dr. Rubén Antonio Gómez Mendoza
Dr. Germán Vargas Ayala

Ética y Bioética Médica

Dra. María del Carmen Cedillo Pérez
Dra. María Antonieta Calderón Márquez

Fotografía de portada: En el siglo XVI Miguel Ángel pintó "La creación del Sol, la Luna y los planetas" como una muestra de las fuerzas sobrenaturales; pero muchos pensadores renacentistas habían perdido interés en ese tipo de fenómenos y estaban más interesados en descubrir respuestas en la naturaleza. Capilla Sixtina, Ciudad del Vaticano, Roma.

Volumen 28
mayo-junio, 2012

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-1501. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Roma Color, S.A. de C.V. Pascual Orozco No. 70 Col San Miguel, C.P. 08650 Deleg. Iztacalco, México D.F.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 211 **Las especialidades médicas**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 213 **Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética**
Yazmín Moctezuma Montaño, Leticia Rodríguez López, Juan Agustín Parra Rojas
- 220 **Riesgo cardiovascular evaluado mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico de diagnóstico reciente**
Abdul Álvarez Ponce, Fidel Cerda Téllez, César I. Elizalde Barrera, Saúl Huerta Ramírez
- 227 **Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa**
José Ricardo Garrido García, Gerardo Sánchez Hernández, Alberto Melchor López, César Iván Elizalde Barrera, Liliana Sánchez Vargas
- 234 **Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico**
Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga, Dalila Huerta Vargas, Lizbeth Castellanos De la Cruz, José Juan Lozano Nuevo, Saúl Huerta Ramírez, César Iván Elizalde Barrera, Alberto Melchor López
- 240 **Causas y prevalencia del derrame pleural en el Hospital General Naval de Alta Especialidad**
José Raúl Macías Felipe, Miguel Quintana Quintana
- 244 **Efecto del trandolapril y su combinación a dosis fija con verapamil sobre los niveles de biopterinas en pacientes diabéticos hipertensos**
Montserrat Berenice Duran-Salgado, Hilda Vargas-Robles, Leonardo Del Valle-Mondragón, Bruno Alfonso Escalante-Acosta, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 249 **Evaluación de marcadores bioquímicos en individuos con neumonía comunitaria grave por influenza A (H1N1) en Oaxaca, México**
Eduardo Revilla-Rodríguez, Verónica Olvera-Sumano, María R. Ruiz-Olivera, José A. Baltazar-Torres, Mario Acosta-Castellanos, Héctor Sánchez-Valencia, Oscar García-López, Jesús Elizarrarás-Rivas, J Omar López-Ortiz, Andrea Barrios-Miranda, Ricardo M Cerda-Flores

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 256 **El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México**
José Humberto Arcos-Correa, Marcela Vela-Amieva
- 262 **Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales**
Raúl Carrillo Esper, Verónica Zárate Vega
- 269 **Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica**
Marco Antonio López Hernández

EDITORIAL

- 211 **Medical specialties**
Manuel Ramiro H.

ORIGINAL ARTICLES

- 213 **Association of serum albumin with severity of diabetic retinopathy**
Yazmín Moctezuma Montaño, Leticia Rodríguez López, Juan Agustín Parra Rojas
- 220 **Cardiovascular risk assessed through ankle-arm index in patients with recent diagnosis of metabolic syndrome**
Abdul Álvarez Ponce, Fidel Cerda Téllez, César I. Elizalde Barrera, Saúl Huerta Ramírez
- 227 **Pentoxifylline versus steroid in short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis**
José Ricardo Garrido García, Gerardo Sánchez Hernández, Alberto Melchor López, César Iván Elizalde Barrera, Liliana Sánchez Vargas
- 234 **Comparison between scales and biomarkers as predictors in sepsis and septic shock**
Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga, Dalila Huerta Vargas, Lizbeth Castellanos De la Cruz, José Juan Lozano Nuevo, Saúl Huerta Ramírez, César Iván Elizalde Barrera, Alberto Melchor López
- 240 **Causes and prevalence of pleural effusion in the Hospital General Naval de Alta Especialidad**
José Raúl Macías Felipe, Miguel Quintana Quintana
- 244 **Effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on the levels of biopterins in hypertensive diabetic patients**
Montserrat Berenice Duran-Salgado, Hilda Vargas-Robles, Leonardo Del Valle-Mondragón, Bruno Alfonso Escalante-Acosta, Alberto Francisco Rubio-Guerra
- 249 **Evaluation of biochemical markers in individuals with severe community-acquired pneumonia by influenza A (H1N1) in Oaxaca, Mexico**
Eduardo Revilla-Rodríguez, Verónica Olvera-Sumano, María R. Ruiz-Olivera, José A. Baltazar-Torres, Mario Acosta-Castellanos, Héctor Sánchez-Valencia, Oscar García-López, Jesús Elizarrarás-Rivas, J Omar López-Ortiz, Andrea Barrios-Miranda, Ricardo M Cerda-Flores

REVIEW ARTICLES

- 256 **Adult patient with phenylketonuria: a new challenge for the internist in Mexico**
José Humberto Arcos-Correa, Marcela Vela-Amieva
- 262 **Vitamin D in critically ill patients. Current concepts**
Raúl Carrillo Esper, Verónica Zárate Vega
- 269 **Paraneoplastic neurological syndromes. Literature Review**
Marco Antonio López Hernández

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 278 **Matemáticas en medicina: una necesidad de capacitación**
Víctor Hugo Olmedo Canchola, Raúl Ariza Andraca

CASOS CLÍNICOS

- 282 **Megacolon tóxico**
Raúl Carrillo-Esper, José Luis Calderón-Álvarez Tostado, Jimena Muciño-Bermejo, Francisco Javier Ramírez-Rosillo
- 288 **Infiltrados pulmonares bilaterales recurrentes por hemosiderosis pulmonar idiopática**
Pamela Alejandra Salcido de Pablo, Claudia Baños Segura, Greta Cristina Reyes Cordero, Deyanira Munguía Moreno, José Eduardo Amador Mena, Juan Carlos Vázquez García, Patricio Santillán Doherty
- 293 **Vasculitis leucocitoclástica y procesos linfoproliferativos; micosis fungoide**
Víctor Huggo Córdova Pluma, César Augusto Vega López, Sergio Masse Ebrard, José Ángel Martínez Muñoz, Guadalupe Marcela Clavellina Miller, Samuel Almeida Navarro
- 298 **Necrosis y absceso de piel secundario tatuaje permanente en un adulto joven**
Roberto Rodríguez-García, Arturo Aguilar-Ye, Roberto Rodríguez-Silva, Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán

CARTAS AL EDITOR

- 303 **Solicitud de aclaración**
Luis Humberto Calixto Almazán
- 303 **Respuesta**
Carlos Gerardo Esquivel Molina

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 304 **Benjamin Valente Acosta, Brenda Biaani León Gómez, Leslie Eugenia Quintanar Trejo, Luis Gerardo Rodríguez Lobato, María Magdalena, Cavazos Queiro. *Manual del Médico Interno de Pregrado***
Alberto Lifshitz
- 305 **Irene Durante-Montiel, José Rogelio Lozano-Sánchez, Adrián Martínez-González, Sara Morales López, Melchor Sánchez-Mendiola. *Evaluación de competencias en ciencias de la salud***
Alberto Lifshitz
- 306 **Luis Miguel Gutiérrez Robledo, David Kershenobich. *Envejecimiento y salud: una propuesta para un plan de acción***
Alberto Lifshitz
- 307 **Carlos Fuentes. *La Gran Novela Latinoamericana***
Manuel Ramiro H.
- 308 **Mario Vargas Llosa. *La civilización del espectáculo***
Manuel Ramiro H.

OPINION ARTICLES

- 278 **Mathematics in medicine: we need training**
Víctor Hugo Olmedo Canchola, Raúl Ariza Andraca

CASE REPORTS

- 282 **Toxic megacolon**
Raúl Carrillo-Esper, José Luis Calderón-Álvarez Tostado, Jimena Muciño-Bermejo, Francisco Javier Ramírez-Rosillo
- 288 **Bilateral pulmonary infiltrates by recurrent idiopathic pulmonary hemosiderosis**
Pamela Alejandra Salcido de Pablo, Claudia Baños Segura, Greta Cristina Reyes Cordero, Deyanira Munguía Moreno, José Eduardo Amador Mena, Juan Carlos Vázquez García, Patricio Santillán Doherty
- 293 **Leukocytoclastic vasculitis and lymphoproliferative processes; mycosis fungoides**
Víctor Huggo Córdova Pluma, César Augusto Vega López, Sergio Masse Ebrard, José Ángel Martínez Muñoz, Guadalupe Marcela Clavellina Miller, Samuel Almeida Navarro
- 298 **Necrosis and skin abscess secondary to permanent tattoo on a young adult**
Roberto Rodríguez-García, Arturo Aguilar-Ye, Roberto Rodríguez-Silva, Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán

LETTERS TO THE EDITOR

- 303 **Request for Clarification**
Luis Humberto Calixto Almazán
- 303 **Answer**
Carlos Gerardo Esquivel Molina

INTERNIST CORNER

- 304 **Benjamin Valente Acosta, Brenda Biaani León Gómez, Leslie Eugenia Quintanar Trejo, Luis Gerardo Rodríguez Lobato, María Magdalena, Cavazos Queiro. *Manual del Médico Interno de Pregrado***
Alberto Lifshitz
- 305 **Irene Durante-Montiel, José Rogelio Lozano-Sánchez, Adrián Martínez-González, Sara Morales López, Melchor Sánchez-Mendiola. *Evaluación de competencias en ciencias de la salud***
Alberto Lifshitz
- 306 **Luis Miguel Gutiérrez Robledo, David Kershenobich. *Envejecimiento y salud: una propuesta para un plan de acción***
Alberto Lifshitz
- 307 **Carlos Fuentes. *La Gran Novela Latinoamericana***
Manuel Ramiro H.
- 308 **Mario Vargas Llosa. *La civilización del espectáculo***
Manuel Ramiro H.

Las especialidades médicas

Manuel Ramiro H.

Hace 25 años, al final de la década de los años 80 se publicó, dentro de la serie “La Salud en México: Testimonios 1988”, un libro en dos volúmenes: “Especialidades médicas en México” en donde se realizó una revisión histórica, un análisis del desarrollo de cada una de ellas y en algunos casos una visión con perspectiva hacia el futuro.¹

Pensamos que dado el tiempo transcurrido y que durante este lapso algunas de las predicciones no se han cumplido, a que la situación actual del sistema de salud reúne características muy complejas y a que las necesidades de recursos humanos son diferentes cuantitativa y cualitativamente; parece pertinente un nuevo estudio al respecto.

Recientemente tuve la oportunidad de revisar el capítulo de un Libro que publicará el Instituto Mexicano del Seguro Social, “La Educación en Salud en el IMSS”, en el que se hace un estudio minucioso de los requerimientos de recursos humanos para la salud, especialmente de médicos especialistas a corto, mediano y largo plazos. Debido al crecimiento del sistema de salud, a las bajas por defunciones y jubilaciones, las necesidades de médicos especialistas es muy grande; en unas especialidades más que en otras, pero prácticamente en todas el número supera a las posibilidades de formación. Si tomamos en cuenta que el IMSS forma y emplea a más de la mitad de los médicos especialistas del país podemos suponer que las necesidades son extrapolables al resto del Sistema Nacional de Salud.²

En un panel del Segundo Congreso Nacional de Educación en México se trató este problema, quizá la opinión más constante fue la necesidad de buscar soluciones interinstitucionales y colegiadas.³

Para ello debería poderse reunir a destacados y prestigiados médicos, líderes en su especialidad, pidiendo que analicen el desarrollo de sus especialidades, los requerimientos de formación de recursos humanos frente a las necesidades actuales y las que se avizoran, la participación de su especialidad en el contexto de Sistema de Salud, el cumplimiento del compromiso académico hasta el momento y los requerimientos al futuro, en el que se revisen las necesidades de profesores, características de las sedes de formación y la duración de los cursos. En el análisis también se deben incluir las necesidades para formar sub-especialistas y las características que los cursos deberían tener incluyendo prerrequisitos, duración de los cursos, necesidades de profesores y cómo deben o deberían constituirse las sedes, para ello se deben contemplar tanto los deseos y anhelos de los médicos como las características del mercado y las necesidades de los sistemas de salud, tanto el público como el privado.

Se debe incorporar en este análisis una visión institucional que incluya las formadoras de los recursos como el IMSS, el ISSSTE y la Secretaría de Salud, en la de esta última se debe revisar además su papel como organismo rector en los recursos humanos para la salud, tanto a nivel licenciatura como de posgrado. También sería necesario que se incluyan las instituciones académicas, especialmente las universitarias, las que avalan dichos cursos de posgrado. Debería escucharse el punto de vista de los consejos certificadores de las especialidades, incluidas las academias y el organismo rector de los consejos. Con estos tres puntos de vista se pueden confrontar las necesidades numéricas y de calidad de los médicos especialistas en México.

Muchos son los aspectos pendientes en la necesidad de esta nueva visión sobre las especialidades médicas y deberían poderse responder muchas interrogantes, entre ellas, y por poner sólo algunas:

- La Medicina General, su participación en el Sistema de Salud y la posibilidad de que ésta sea ampliada:
- ¿La medicina es una licenciatura propedéutica?
- ¿La medicina general es una profesión con capacidades y posibilidades de ejercerse dentro del Sistema de Salud mexicano?
- Las escuelas y facultades de Medicina en México, características, diferencias y puntos de encuentro.
- ¿La Medicina Familiar es una solución adecuada para la atención del primer nivel de atención, requiere o permite el auxilio de la medicina general?
- La Pediatría, necesidades actuales, su papel propedéutico en las subespecialidades pediátricas. ¿Donde deben formarse los pediatras y donde los subespecialistas pediátricos? ¿Cuántos?
- La Medicina Interna es una especialidad propedéutica o terminal: dos puntos de vista. Necesidades actuales, su participación en el segundo nivel de atención y su interacción en el ejercicio de otras especialidades: geriatría, nefrología, etc.
- Geriatría, ¿Cuántos geriatras? ¿Dónde formarlos? ¿Con qué prerequisites?
- Los Cuidados Intensivos como especialidad, ¿se requieren unidades y especialistas del adulto, del niño, coronarias, neurológicas, posoperatorias y unidades obstétricas? Posibilidades reales en el país.
- Cirugía General, su campo y su papel propedéutico en la formación de otras especialidades quirúrgicas. La laparoscopia como especialidad.
- ¿Cirugía torácica o cirugía cardiovascular o neurología quirúrgica? ¿Una o las tres?
- ¿Ginecoobstetras, cuántos y con qué características? Cómo impactar en la muerte materna.
- ¿La ortopedia y traumatología requieren de subespecialidades?
- Imagen ¿cuántas y cuáles subespecialidades?
- ¿Quién debe hacer el intervencionismo vascular, ¿los cardiólogos? ¿los especialistas en imagen? ¿los cirujanos vasculares? ¿Cómo se deben preparar, en dónde y cuántos?

Deberá examinarse la pertinencia de nuevas especialidades que han surgido con mayor o menor reconocimiento como:

- Especialidades rurales
- Medicina Integral
- Gerencia y Calidad
- Administración de los sistemas de salud

Así como la necesidad de que surjan nuevas especialidades y quizá deba suspenderse la preparación en algunas.

En general deberá meditar sobre la duración de los cursos de especialidad, tomando en cuenta que quizá algunas se están prolongado demasiado, incluidos los prerequisites.

Pero un aspecto relevante resultará del factor rector de la Secretaría de Salud, que hasta ahora se ha reducido a realizar, muy bien por cierto, la selección para ingresar a los cursos de especialidad. Pero es probable que tenga que ampliarse y requiera de interactuar con las otras instituciones de salud, las universidades y los consejos de especialidad. Nuevos estudios, análisis y opiniones hacen notar que es indispensable para conseguir logros en la formación de recursos humanos para la salud, la interacción de las instancias educativas, las del sector salud y el estado.⁴

REFERENCIAS

1. Soberón G, Kumate J, Laguna J. Especialidades médicas en México. La Salud en México Testimonios 1988. Biblioteca de la Salud Secretaría de salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Ciudad de México: El Colegio Nacional. Fondo de Cultura Económica, 1989.
2. Echevarría-Zuno S, Lifshitz A, Casares S, Lifshitz A. La formación de médicos especialistas un reto a corto plazo: la solución una política pública. En: Echevarría-Zuno S, Lifshitz A, Salamanca F. (ed) La Educación en Salud en el IMSS. IMSS. 20q12. En prensa.
3. Hernández-Torres F, González de Cossio M, Barragán S, Cedillo MC, Carrasco J. Presente y Futuro de la Formación de Médicos Especialistas en México. Panel II Congreso Nacional de Educación Médica México, Mayo-2012.
4. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, Cohen J, Crisp N, Evans T, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet* 2010;376(9756):1923-1958.

Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética

Yazmín Moctezuma Montaña,* Leticia Rodríguez López,** Juan Agustín Parra Rojas***

RESUMEN

Antecedentes: en los pacientes con diabetes mellitus la disfunción endotelial y los cambios ateroscleróticos se relacionan con la progresión de las complicaciones microangiopáticas. Se han observado en estos pacientes baja concentración de albúmina sérica y albuminuria determinadas por un proceso inflamatorio crónico; por lo tanto, se pretende estudiar la asociación entre la albúmina sérica y la severidad de las retinopatías en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo: determinar si la concentración de albúmina sérica está asociada con la severidad de la retinopatía diabética.

Material y métodos: se incluyeron pacientes de la consulta externa de Medicina Interna de los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, sin afección renal ni hipertensión arterial. Se determinó la concentración de albúmina sérica de dichos pacientes y se les envió a valoración por Oftalmología para detectar retinopatía diabética y, en su caso, la severidad de la misma. Se calcularon los promedios de concentración de albúmina sérica y las desviaciones estándar de dos grupos: con y sin retinopatía diabética. La comparación de los resultados de los grupos se realizó mediante la prueba t de Student y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se incluyeron un total de 74 pacientes de los cuales 40 fueron hombres y 34 mujeres; edades promedio de 49.7 ± 9.81 años y 45.79 ± 11.01 años, respectivamente. Se incluyeron 37 con y 37 pacientes sin retinopatía diabética.

Resultados: la duración de la diabetes mellitus fue mayor entre los hombres (IC 95% 3.85-8.84, $p < 0.001$) pero la concentración de albúmina sérica fue menor en ellos que en las mujeres (IC 95% 0.1451-0.6384, $p = 0.002$). La mayor prevalencia de retinopatía diabética se observó en los hombres: 40 (57%). El tiempo de duración de la diabetes difirió en ambos grupos (IC 95% 4.56-9.48, $p < 0.0001$). La concentración de albúmina sérica fue de 3.38 ± 0.558 g/dL en el grupo sin retinopatía y de 2.98 ± 0.4941 g/dL en el grupo con retinopatía (IC 95% 0.582-0.6472, $p = 0.002$). Una concentración de albúmina sérica menor de 3 g/dL en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 aumenta su riesgo de presentar retinopatía (OR 7.57; IC 95% 2.39-22.60). Dieciséis pacientes presentaron retinopatía proliferativa comparados con aquellos que no presentaron neovascularización. No se encontraron diferencias en las concentraciones de albúmina sérica, en la edad o en la duración de diabetes.

Conclusiones: una concentración de albúmina sérica inferior a 3 g/dL, en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2, se asocia con retinopatía.

Palabras clave: retinopatía diabética, hipoalbuminemia.

ABSTRACT

Background: In patients with diabetes mellitus and endothelial dysfunction atherosclerotic changes are associated with the progression of chronic complications. In these patients has been observed low serum albumin and albuminuria determined by a chronic inflammatory process. Therefore, the objective was to study the association between serum albumin and the severity of retinopathy in Mexican patients with diabetes mellitus type 2.

Objective: Determine if serum albumin concentration is associated with diabetic retinopathy severity.

Material and methods: We included patients from hospitals of Secretaria de Salud del Distrito Federal with diagnosis of type 2 diabetes mellitus without renal involvement or hypertension. We determined the concentrations of serum albumin and sent the patients for ophthalmologic evaluation to detect diabetic retinopathy, and in his case, the severity of the same. Averages were calculated from serum albumin concentration and standard deviations of two groups: with and without diabetic retinopathy. Results comparison of the groups were performed by the Students t test and was considered statistically significant a p -value < 0.05 . We included a total of 74 patients: 40 men and 34 women; average age of 49.7 ± 9.81 and 45.79 ± 11.01 years, respectively. We included 37 with and 37 patients without diabetic retinopathy.

Results: The duration of diabetes mellitus was higher among men (95% CI 3.85-8.84, $p < 0.001$) but the serum albumin concentration was lower in them than in women (95% CI 0.1451-0.6384, $p = 0.002$). The higher prevalence of diabetic retinopathy was observed in men: 40 (57%). The duration of diabetes differ in both groups (95% CI 4.56-9.48, $p < 0.0001$). The serum albumin concentration was 3.38 ± 0.558 g/dL in the group without retinopathy and 2.98 ± 0.4941 g/dL in the group with retinopathy (95% CI 0.582-0.6472, $p = 0.002$). A serum albumin concentration less than 3 g/dL in patients with diabetes mellitus type 2 increases their risk of retinopathy (OR 7.57; 95% CI 2.39-22.60). Sixteen patients had proliferative retinopathy compared with those without neovascularization. No differences were found in serum albumin concentrations, age or diabetes duration.

Conclusion. Less than 3 g/dL serum albumin in mexican patients with type 2 diabetes mellitus is associated with retinopathy.

Key words: Diabetic retinopathy, hypoalbuminemia.

La diabetes mellitus es un problema de salud pública. Su frecuencia mundial estimada en 1995 era de 135 millones de pacientes diabéticos y se esperan alrededor de 300 millones para el año 2025.¹ La diabetes mellitus está asociada con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y muerte prematura en estos individuos.² Además del aumento de la mortalidad la diabetes también se asocia con morbilidad de enfermedades microvasculares como nefropatías, neuropatías y retinopatías. De hecho, la diabetes es la principal causa de enfermedad renal terminal, de amputaciones no traumáticas³ y cegueras en adultos en Estados Unidos.

Dentro de las complicaciones microvasculares de la diabetes la retinopatía es la más severa de las complicaciones oculares; afecta a 6% de los pacientes en Estados Unidos.⁴ La serie mexicana más extensa reporta una prevalencia de retinopatía de 31.6% en pacientes diabéticos.⁵ En términos de salud pública la retinopatía es costosa y prevalente; en algunos países desarrollados es la causa principal de ceguera; en los países en vías de desarrollo se encuentra dentro de las tres primeras causas de discapacidad visual. En nuestro país es una causa importante de pérdida de la visión.⁶ La principal complicación de la retinopatía proliferativa es la pérdida visual severa, definida como una agudeza visual menor a 5/200.

Aunque existen diversos factores que podrían participar en el desarrollo de la retinopatía diabética el principal es la hiperglucemia crónica; adicionalmente, es el único factor cuya modificación ha demostrado tener un impacto significativo sobre la incidencia de la retinopatía. Entre otros procesos la hiperglucemia crónica daña las células

de sostén que existen en los capilares de la retina (pericitos) y que conforman la barrera hematorretiniana interna. Adicionalmente, se engrosa la membrana endotelial basal a expensas de factores de crecimiento similares a la insulina; la combinación de ambos procesos facilita el cierre capilar en las capas de la retina interna.⁷ La resistencia al flujo sanguíneo en zonas de cierre capilar aumenta de manera retrógrada la presión intraluminal; cuando esta presión aumenta en una zona sin la resistencia de los pericitos origina dilatación sacciforme de la pared capilar que, clínicamente, se observa como una mancha roja puntiforme mediante oftalmoscopia: se trata de un microaneurisma, la primera manifestación oftalmoscópica de la retinopatía diabética.⁸

Dentro de la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se encuentra la disfunción endotelial. Se caracteriza por un desbalance entre las sustancias vasoconstrictoras y las vasodilatadoras. La retinopatía proliferativa y otras enfermedades asociadas con angiogénesis incrementan las concentraciones de citocinas, células inflamatorias, factores de crecimiento y factores angiogénicos.⁹ El factor de crecimiento endotelial puede inducir cambios tempranos en la retinopatía diabética como edema macular y progresión de neovascularización, se le ha encontrado en el líquido acular de pacientes con retinopatía diabética junto con el factor de crecimiento angiogénico.¹⁰ En teoría, el incremento de las especies oxidativas o la asociación con el daño isquemia-perfusión en los límites de perfusión y no perfusión en la retina, que incrementan principalmente especies oxidativas y neovascularización, provocan tanto la génesis como la progresión de la retinopatía diabética específicamente en la retinopatía diabética.¹¹

ERO (especies reactivas de oxígeno) es un término genérico donde se incluyen radicales libres y compuestos no radicales libres derivados del oxígeno molecular tales como el radical anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno (entre otros) producto de la reducción incompleta del oxígeno en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y/o de ciertas reacciones enzimáticas. Los radicales libres como el superóxido, el radical hidroxilo y el óxido nítrico (ON) y otras ERO como el peróxido de hidrógeno y el peroxinitrito se forman, en condiciones normales, en los seres vivos. El desequilibrio entre la producción de ERO y las defensas antioxidantes puede conducir a *estrés oxidativo*. El estrés oxidativo puede llevar a peroxidación lipídica y alteración

* Médico Residente de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán.

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

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

Correspondencia: Dra. Yazmín Moctezuma Montaña. Atopina 10, interior 2, colonia San Pedro Apostol. Delgación Tlalpan, D.F. Correo electrónico: dramocmony@hotmail.com
Recibido: 17 de octubre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Moctezuma Montaña Y, Rodríguez López L, Parra Rojas JA. Asociación de albúmina sérica con severidad de retinopatía diabética. *Med Int Mex* 2012;28(3):213-219.

www.nietoeditores.com.mx

de las propiedades de las membranas y de las proteínas allí insertadas, así como a daño proteínico directo y del ADN mitocondrial.¹²

El estrés oxidativo ha sido relacionado con la fisiopatología de la aterosclerosis como factor de disfunción endotelial y mediador de la inflamación en las lesiones ateroscleróticas. Noaki estudió la relación entre el estrés oxidativo, la inflamación y los cambios ateroscleróticos en las retinas de la población en general. La inflamación la representó con las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) y al estrés oxidativo con las concentraciones de metabolitos de reactantes de oxígeno (ROM). Encontró que las concentraciones de PCR y ROM están correlacionadas positivamente con los cambios escleróticos del fondo acular. Las concentraciones de ROM están positivamente asociadas con el grado de cambio de la esclerosis encontrado en el fondo ocular independientemente de la edad y de la PCR. En conclusión, el estrés oxidativo lleva a un estado inflamatorio que promueve la aterosclerosis en las arterias retinianas de la población general.¹¹

Se ha demostrado que un alto grado de inflamación, clínicamente expresada como un aumento moderado de reactantes de fase como la PCR, el fibrinógeno, la proteína SAA, etcétera, así como de las citocinas que modulan estos reactantes de fase (interleucina 6, TNF, etc) son determinantes para el desarrollo de una enfermedad cardiovascular entre una población aparentemente sana.^{13,14}

La albúmina sérica es el producto de la síntesis hepática de proteínas. En una persona sana se sintetizan 9 a 12 g/día de albúmina en el hígado. La vida media es de 15 a 19 días y su catabolismo se lleva a cabo en el endotelio vascular. Las concentraciones de albúmina pueden descender rápidamente ante estrés, traumatismo o sepsis; esto se debe a una acelerada redistribución desde el espacio intravascular, una disminución en su síntesis o aumento del catabolismo, por lo anterior la albúmina se ha relacionado directamente con el grado de inflamación.

La hipoalbuminemia y la proteinuria se relacionan la severidad de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2;¹⁵ microalbuminuria y riesgo cardiovascular también se relacionan significativamente, sin importar otros factores, ya que la primera es un marcador de daño endotelial. Stehouwer y sus colaboradores reportaron que la excreción urinaria de albúmina, la disfunción endotelial y la inflamación crónica en pacientes con diabetes tipo 2 fueron

alteraciones relacionadas entre sí que se asociaron con riesgo de muerte cardiovascular.¹⁶

Panichi y sus colaboradores observaron, en 103 pacientes con insuficiencia renal avanzada en predialisis, una prevalencia de inflamación (definida como PCR superior a 5 mg/L) de 42%. Así también se encontró una correlación negativa entre la CRP y la albúmina sérica que confirma el vínculo entre la inflamación crónica y la malnutrición en los pacientes renales crónicos.¹⁸ Ortega et al. observaron en 66 pacientes en predialisis una prevalencia de PCR > 6 mg/L de 35%. La enfermedad aterosclerótica fue más frecuente entre los pacientes con PCR elevada, así como albúmina sérica y colesterol total más reducidos.¹³

En varios estudios se ha observado que el antecedente de enfermedad aterosclerótica y la reducción de la albúmina sérica se relacionan con el incremento de PCR.^{13,17-19} Asimismo, el proceso de la inflamación crónica y sistémica juega un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis.¹³ Lo anterior también fue demostrado por Tomoyuki et al., quienes estudiaron la asociación entre la albúmina sérica y la severidad de retinopatías y neuropatías, además de nefropatía en pacientes japoneses con diabetes mellitus tipo 2. La hipoalbuminemia fue relacionada de manera independiente con la retinopatía proliferativa y con proteinuria. No así a la neuropatía, que sí se asoció con la severidad de la proteinuria.²⁰

Resumiendo: la concentración de albúmina sérica baja se asocia con la severidad de procesos inflamatorios agudos en ausencia de desnutrición. A su vez, los cambios ateroscleróticos se asocian con un estado inflamatorio continuo que puede determinarse por marcadores como PCR, IL-1, IL-6, antitrombina III; del mismo modo, el estrés oxidativo contribuye al daño endotelial y por lo tanto a las complicaciones (macroangiopatías) de la diabetes mellitus.

Lo que se pretende en este estudio es relacionar la concentración de albúmina sérica con la severidad de la retinopatía diabética (ausencia o presencia de retinopatía, retinopatía proliferativa y no proliferativa) en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal y analítico, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de tres hospitales de la Secretaría de Salud de D.F., Ticomán, Xoco y Balbuena. Las variables consideradas se resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Definición de variables y forma de medición

Variable (índice/indicador)	Definición	Escala de medición	Calificación
Albúmina	Concentración de albúmina sérica que presenta el paciente	Cuantitativa continua	g/dL
Edad	Edad del paciente en años	Cuantitativa discontinua	18-60 años
IMC	Índice de masa corporal del paciente	Cuantitativa continua	18-27
Retinopatía	Presencia de retinopatía diabética	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Duración diabetes	Número de años desde el diagnóstico de diabetes mellitus	Cuantitativa discontinua	0-50 años
Severidad	Presencia de datos de neovascularización	Cualitativa nominal	Proliferativa

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: pacientes mexicanos de 18 a 60 años con diabetes mellitus tipo 2 que estén recibiendo algún tratamiento antidiabético, que deseen participar en el estudio y firmen una hoja de consentimiento informado.

Criterios de exclusión: pacientes con obesidad o sobrepeso, hepatopatía, hipertensión arterial sistémica primaria o secundaria, alcoholismo, insuficiencia renal crónica o sin diálisis peritoneal, hemodiálisis, infección, desnutrición, con diagnóstico previo de retinopatía u otra enfermedad ocular.

Criterios de eliminación: pacientes con neoplasia o en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Procedimiento

Se invitó a pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna de los hospitales Balbuena, Xoco y Ticomán de la SSDF y que cumplieran con los criterios de inclusión. A quienes aceptaron se les realizó determinación de albúmina sérica, HbA1c y perfil de lípidos. Se enviaron a revisión oftalmológica para verificar presencia o ausencia de retinopatía diabética.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron expresados en forma de promedios y desviación estándar. La comparación de promedios de cada grupo se realizó mediante prueba de t Student. La relación entre variables fue analizada por correlación estándar usando IBM® SPSS versión 19. Estudio de dos colas considerado estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa de Medicina Interna de los Hospitales Balbuena, Xoco y Ticomán, sin hipertensión arterial o daño renal y posteriormente se enviaron a valoración oftalmológica para determinar posible retinopatía diabética. Se formaron dos grupos de 37 pacientes, uno con aquellos que presentaron algún grado de retinopatía diabética y en otro con las mismas características pero sin retinopatía diabética. En total se incluyeron 74 pacientes.

A cada paciente se le determinaron concentración de albúmina sérica, hemoglobina glucosilada, HDL y LDL. Se registraron los datos de edad y el tiempo desde el diagnóstico de diabetes mellitus.

Se estudiaron 40 hombres y 34 mujeres. Todos los pacientes presentaron diabetes mellitus tipo 2 con un promedio de 6.02 ± 4.38 y 12.3750 ± 6.33 años desde el diagnóstico (IC 95% 3.85-8.84 $p < 0.001$). La concentración de albúmina sérica sí difirió en hombres y mujeres (IC 95% 0.1451–0.6384, $p = 0.002$). No se encontraron diferencias con respecto al resto de parámetros calculados como se observa en el cuadro 2.

Al realizar la comparación de los grupos con y sin retinopatía se obtuvieron los datos incluidos en el cuadro 3 y en la figura 1.

La edad promedio de los grupos con y sin retinopatía fue 45.3243 ± 10.7161 y 50.5676 ± 9.7283 años, respectivamente. Los pacientes con retinopatía diabética en el momento del estudio promediaron mayor edad (IC 95% 4.99–9.98, $p = 0.031$). Del total de mujeres incluidas en el estudio 14 (41.1%) presentaron retinopatía; entre los

Cuadro 2. Características generales de los sujetos

	Mujer	Hombre
N	34/74	40/74
Albúmina sérica (mg/dL)	3.39 ± 0.519	3.00 ± 0.538*
Edad	45.79 ± 11.01	49.77 ± 9.812
LDL	107.61 ± 23.046	100.22 ± 23.708
HDL	36.55 ± 9.17900	36.47 ± 10.940
Duración de la diabetes (años)	6.02 ± 4.386	12.37 ± 6.335*
HbA1c	10.07 ± 3.110	10.20 ± 2.870

Datos: promedios ± desviación estándar. * $p < 0.01$ hombres vs. mujer. *Prueba t de Student.

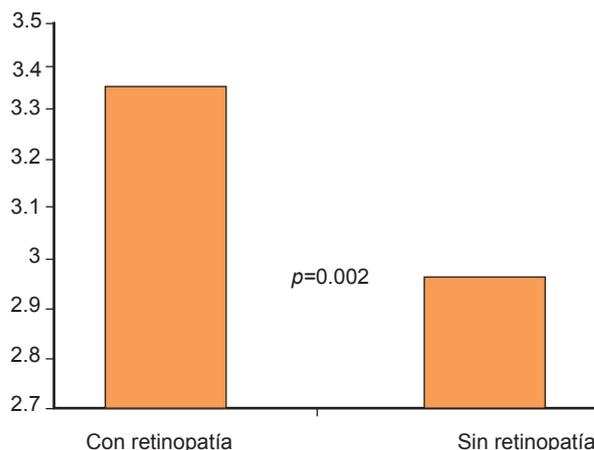
Cuadro 3. Comparación de grupos

	Sin retinopatía	Con retinopatía	<i>p</i>
N	37/74	37/74	
Género			
Mujer	20/34 (58.8%)	14/34 (41.1%)	
Hombre	17/40 (42.5%)	23/40 (57.5%)	
Albúmina	3.38 ± 0.5588	2.98 ± 0.4941	0.002*
Edad	45.32 ± 10.716	50.56 ± 9.728	0.031*
LDL	107.64 ± 22.182	99.59 ± 24.460	0.142
HDL	36.86 ± 9.894	36.16 ± 10.428	0.767
Duración de la diabetes (años)	5.94 ± 4.216	12.97 ± 6.207	<0.001*
HbA1c	10.01 ± 2.994	10.27 ± 2.966	0.710

Promedios más desviaciones estándar. * $p < 0.05$ sin retinopatía vs. con retinopatía.

hombres 23 (57%) de 40 presentaron retinopatía diabética. Se observó mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus en los pacientes con retinopatía diabética (IC 95% 4.56–9.48, $p < 0.0001$). La concentración de albúmina sérica fue 3.38 ± 0.558 g/dL en el grupo sin retinopatía y 2.98 ± 0.4941 g/dL en el grupo con retinopatía. La concentración más baja se presentó en el grupo con retinopatía (CI 95% 0.582–0.6472 $p = 0.002$).

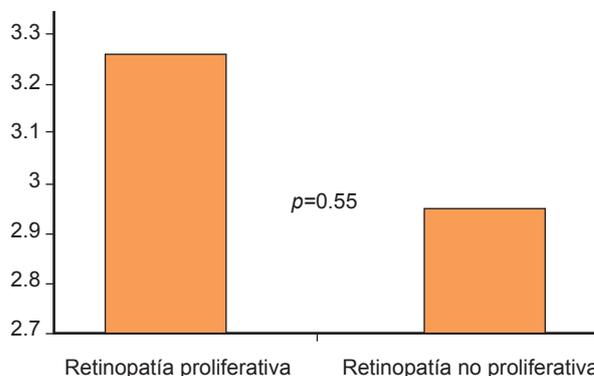
Se tomó un punto de corte de albúmina sérica de 3 g/dL y de acuerdo con este rango se agruparon los pacientes como con y sin retinopatía. Del grupo que presentó retinopatía 15 pacientes tuvieron albúmina sérica mayor de 3 g/dL y 22 presentaron albúmina sérica menor de 3 g/dL. Fueron 31 pacientes sin retinopatía y con albúmina sérica mayor de 3 g/dL y sólo 6 pacientes con albúmina sérica menor de 3 g/dL, OR 7.57; IC 95%, 2.39–22.60.

**Figura 1.** Diferencia significativa entre las concentraciones de albúmina sérica de ambos grupos.

Los pacientes con retinopatía se agruparon como con o sin retinopatía proliferativa de acuerdo con los hallazgos de neovascularización. El grupo con retinopatía no proliferativa presentó concentraciones de albúmina sérica elevadas comparadas con las del grupo con retinopatía proliferativa pero dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad o el tiempo de evolución de diabetes entre los grupos (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

Estudios previos reportan una fuerte asociación entre albúmina sérica y complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus. En el estudio Tomoyuki y sus co-

**Figura 2.** Promedio de albúmina sérica en retinopatía proliferativa y no proliferativa: sin diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 4. Severidad de la retinopatía

	No proliferativa	Proliferativa
N	21/37	16/37
Género		
Hombre	12 (32.4%)	11 (29.7%)
Mujer	9 (24.3%)	5 (13.5%)
Albúmina sérica (g/dL)	3.25 ± 0.4833	2.92 ± 0.5118*
Edad (años)	48.00 ± 0.3594	50.12 ± 0.0988*
Años con DM	9.619 ± 0.9343	12.062 ± 0.4653*

DM = diabetes mellitus; $p > 0.05$; retinopatía no proliferativa vs. retinopatía proliferativa.

laboradores²⁰ se reportó que la baja concentración de albúmina sérica se asoció con la severidad de la retinopatía en pacientes japoneses con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, en el presente estudio no se logró reproducir este resultado; aunque la concentración de albúmina sérica fue más baja en el grupo de retinopatía proliferativa la diferencia no fue estadísticamente significativa. En los grupos con y sin retinopatía la concentración de albúmina sérica sí difirió entre ambos grupos; así mismo, se demostró diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes y el tiempo de duración de la diabetes mellitus 2. La albúmina sérica ha sido descrita como un marcador indirecto de la inflamación y esto se ha demostrado en varios estudios donde se asocia hipoalbuminemia con concentraciones de PCR elevadas en pacientes con enfermedad aterosclerótica. En este estudio no se corrobora dicha relación ya que no fue posible la determinación de la PCR en los pacientes. Es de hacer notar que la concentración promedio de albúmina sérica, en todos de los pacientes estudiados, fue menor a 3.5 g/dL, lo que podría sugerir que los pacientes cursaban con cierto grado desnutrición aún cuando sólo se incluyeron pacientes con IMC dentro de los límites normales para evitar sesgos precisamente en cuanto a la interpretación de las concentraciones de albúmina. Un dato importante que no se incluyó en el estudio para poder definir puntualmente la causa de la hipoalbuminemia fue la concentración de la PCR de cada paciente. Situación que queda abierta para próximos estudios. Otro factor importante a considerar es que los pacientes que sí presentaron retinopatía tuvieron mayor tiempo de evolución de diabetes mellitus, lo cual ya ha sido reportado como factor de riesgo para de desarrollo de complicaciones crónicas en diabetes. Como se puede

observar en el Cuadro 2 los pacientes de ambos grupos no presentaron buen control metabólico de acuerdo con las metas establecidas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En el presente estudio identificamos una fuerte asociación entre la baja concentración de albúmina sérica y el desarrollo de retinopatía diabética. Sin embargo, las situaciones comentadas inducen a decir que el desarrollo de la retinopatía diabética es un problema multifactorial. Cabe la posibilidad de nuevas investigaciones seleccionando sólo pacientes con adecuado control metabólico.

CONCLUSIONES

Concentraciones de albúmina sérica menores de 3 g/dL, en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2, se asocian con el desarrollo de retinopatía. Sin embargo, la concentración de albúmina sérica no difirió en cuanto a la severidad de retinopatía diabética. La duración de diabetes mellitus (a partir del diagnóstico) es un factor importante para el desarrollo de retinopatía.

REFERENCIAS

1. Laura Moreno Altamirano. Epidemiología y diabetes. Rev Fac Med UNAM 2001;44(1).
2. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. J Clin Pharmacol 2004;44:397-405.
3. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG: Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In Diabetes in America. Washington, D.C., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995, p. 349-385 (NIH publ. no. 95-1468).
4. Zander E, Seidlein I, Herfurth S, et al. Increased prevalence of proliferative retinopathy and cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM patients with proteinuria. Exp Clin Endocr 1992;99(2):102-107.
5. Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Mexicana de Retina, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del día Panamericano de Detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999, Día "D"). Rev Mex Oftalmol 2005;79:88-92.
6. González VME, González VC, Arredondo PB, et al. Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. Arch Med Res 1994;25:355-360.
7. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Diabetes Care 2003;26:2653-2664.
8. American Academy of Ophthalmology, Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Patterns. San Francisco, American Academy of Ophthalmology; 2003.
9. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994;331:1480-1487.

10. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;1(18):445-450.
11. Naoki Sakane, shinji Fujiwara, Yoshiko sano, et al. Oxidative Stress, Inflammation, and Atherosclerotic Changes in Retinal Arteries in the Japanese Population; Results from the Miima Study. *Endocrine Journal* 2008;55:485-488.
12. Calabrese V, Lodi L, Tonon C, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005;233:145-162.
13. Ortega O, Rodríguez I, Gallar P, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1105-1109.
14. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
15. Leehey DJ, Kramer HJ, Daoud TM, et al. Progresión of kidney disease in type 2 diabetes- beyond blood pressure control: an observational study. *BMC Nephrol* 2005;6:8.
16. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbumin-uria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systemic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-1418.
17. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002;91:594-600.
18. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003,107:87-93.
19. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:113-119.
20. Tomoyuki Iwasaki, Yu Togashi and Yasuo Terauchi. Significant association of serum albumin with severity of retinopathy, in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *Endocrine Journal* 2008;55(2):311-316.

Riesgo cardiovascular evaluado mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico de diagnóstico reciente

Abdul Álvarez Ponce,* Fidel Cerda Téllez,** César I. Elizalde Barrera,*** Saúl Huerta Ramírez****

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con un índice tobillo-brazo alterado tienen riesgo de padecer eventos cardiovasculares en los siguientes 10 años (infarto cerebral o cardíaco). Se sabe que la hemoglobina glucosilada y cada uno de los componentes del síndrome metabólico incrementan el riesgo cardiovascular.

Material y métodos: llevamos a cabo un estudio poblacional transversal, analítico, multicéntrico, en 105 individuos con síndrome metabólico recién diagnosticado, en cuatro centros hospitalarios en la Ciudad de México. El riesgo cardiovascular se evaluó usando el índice tobillo-brazo.

Resultados: estudiamos 105 pacientes. El análisis de correlación lineal simple mostró factor de riesgo incrementado (oportunidad relativa [OR] 3.9 [IC 95%: 1.05-14.31]) con hemoglobina glucosilada < 6.5% y con índice tobillo-brazo < 0.9. Cuando la hemoglobina glucosilada fue > 6.5 o 7 no existió diferencia estadísticamente significativa. Correlación de la presión arterial media con el índice tobillo-brazo: OR 7.2 para presión arterial media > 88 mm Hg OR: 5.6 (IC 95%: 1.43- 23.45) y con presión arterial media > 100 mm Hg.

Conclusiones: el riesgo cardiovascular se incrementa si la hemoglobina glucosilada es menor de 6.5%, o si la presión arterial media es mayor de 88 mm Hg, en pacientes con síndrome metabólico recientemente diagnosticado.

Palabras clave: síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, índice tobillo-brazo, enfermedad arterial periférica.

ABSTRACT

Background: Patients with altered ankle-arm index have risk of cardiovascular events in the next 10 years (cerebral or cardiac infarction). It is known that the glycosylated hemoglobin and each of the components of the metabolic syndrome increases the cardiovascular risk.

Material and methods: We performed a cross-sectional, multicenter, population-based study in 105 individuals with metabolic syndrome recently diagnosis in four primary care centers in Mexico City. The cardiovascular risk was evaluated using ankle-arm index.

Results: We studied 105 patients. The linear correlation analysis showed simple factor of increased risk (odds ratio [OR] 3.9 [95% CI: 1.05 -14.31]) with glycosylated hemoglobin < 6.5 % and with ankle-arm index < 0.9. When the glycosylated hemoglobin was > 6.5 or 7 there was no statistically significant difference. Correlation of the mean arterial pressure (MAP) with the ankle-arm index: OR 7.2 for mean arterial blood pressure > 88 mm Hg OR: 5.6 (95% CI: 1.43 - 23.45) and with mean arterial pressure > 100 mm Hg.

Conclusions: Cardiovascular risk increases if the glycosylated hemoglobin is less than 6.5 %, or if the mean arterial pressure is greater than 88 mm Hg, in patients with newly diagnosed metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, cardiovascular risk, ankle-arm index, peripheral arterial disease.

* Residente cuarto año de medicina interna, Hospital General Ticomán.

** Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco.

*** Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán.

**** Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán.

Correspondencia: Dr. Abdul Álvarez Ponce. Calle Camino Real a San Francisco sin núm., colonia Guadalupe, Delegación Xochimilco, CP 16860. Teléfono celular: 5540510304. Correo electrónico: abdulalvarezponce@gmail.com

Recibido: 10 de octubre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Álvarez Ponce A, Cerda Téllez F, Elizalde Barrera CI, Huerta Ramírez S. Riesgo cardiovascular evaluado mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico de diagnóstico reciente. Med Int Mex 2012;28(3):220-226.

www.nietoeditores.com.mx

Una de las primera descripciones de las características fenotípicas del síndrome metabólico en asociación con el síndrome de ovario poliquístico fue hecha en 1921 por Archard y sus colaboradores. En 1956 Vague describió de forma sistemática las características del síndrome metabólico y en 1988 Reaven acuñó el término *síndrome X*.

La importancia del síndrome metabólico ha aumentado conforme se consideran las comorbilidades asociadas. El cálculo de su prevalencia varía dependiendo de los criterios diagnósticos empleados. Con una prevalencia general de 23.7% ésta puede variar ampliamente en los análisis de diferentes poblaciones. En mujeres mexicanas de entre 40 y 74 años de edad se calcula una prevalencia de

58.3%. La prevalencia del síndrome metabólico entre la población mexicana es de 26.6%.^{1,20}

El síndrome metabólico ha despertado gran interés en diversas disciplinas de la medicina debido, principalmente, a que incrementa los riesgos de padecer enfermedades cardiovasculares. Las alteraciones metabólicas que acompañan a este síndrome son consideradas, en su gran mayoría, factores de riesgo cardiovascular. Desde sus primeras descripciones el síndrome metabólico ha sido asociado con incrementos importantes en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. En estudios retrospectivos a largo plazo se ha observado la estrecha relación de las enfermedades cardiovasculares con el síndrome metabólico. En todas las personas con síndrome metabólico (SM), independientemente de la presencia o no de diabetes u otras alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, el riesgo cardiovascular se incrementa por un factor de 3. Utilizando modelos de regresión múltiple se observa que, de los distintos componentes del SM, la dislipidemia se asocia con el riesgo de enfermedad coronaria (riesgo relativo en hombres de 1.2 y de 1.44 en mujeres) sobre todo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La presión arterial se asocia también con el riesgo de enfermedad coronaria, particularmente en sujetos con tolerancia normal a la glucosa (riesgo relativo de 2.33). En relación con el incremento de la mortalidad general en los sujetos que presentan SM el incremento en el riesgo relativo es de 1.81 en modelos ajustados.

La enfermedad arterial periférica es causa de oclusión aterosclerótica de las arterias de las extremidades; la prevalencia ajustada a la edad es de 12% aproximadamente y es una enfermedad que afecta a hombre y mujeres por igual. Los pacientes con enfermedad arterial periférica por lo general no tienen historia de infarto de miocardio o de eventos vasculares cerebrales; tienen el mismo riesgo relativo de morir por causas cardiovasculares que aquellos pacientes que ya cuentan con una historia cardiovascular. En pacientes con enfermedad arterial periférica la frecuencia de muerte por todas las causas es igual en hombres y mujeres; se está incrementando en pacientes asintomáticos. La severidad de la enfermedad arterial periférica se asocia cercanamente con el riesgo de padecer un infarto de miocardio, un evento vascular cerebral o muerte por causas vasculares.²⁰

Un índice tobillo-brazo bajo es un factor de riesgo mayor de eventos cardiovasculares. Los pacientes con

isquemia crítica de las extremidades (la manifestación clínica más severa de la enfermedad arterial severa) y valor bajo de índice tobillo-brazo tienen una mortalidad anual de 25%.^{1,20}

Planteamiento del problema

El síndrome metabólico incluye un conjunto de alteraciones metabólicas que son consideradas factores de riesgo (tradicionales y no tradicionales) para complicaciones cardiovasculares; entre ellas destacan: alteraciones en los lípidos (hipertrigliceridemia, elevación del colesterol de baja densidad y disminución del colesterol de alta densidad), elevación de las cifras de glucosa, presión arterial y obesidad (aumento del perímetro abdominal). Junto con el síndrome metabólico las enfermedades cronicometabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 actualmente representan un problema de salud pública con morbilidad y mortalidad altas, sobre todo cardiovasculares. Sin embargo, por la dificultad de predecir en qué momento se presentarán las complicaciones y por la dificultad para evaluar sus riesgos cuantitativamente es motivo de constante investigación. Diversos métodos intentan precisar qué pacientes se encuentran en riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares a corto, mediano y largo plazos. Evalúan parámetros (signos, síntomas, índices) para determinar el riesgo con las mayores especificidad y sensibilidad posibles. La importancia del desarrollo de estos métodos radica en su capacidad para evaluar el riesgo desde el momento mismo en que se realiza el diagnóstico, se detectan factores de riesgo o anomalías propias del síndrome metabólico.

El índice tobillo-brazo es un método que permite diagnosticar enfermedad arterial periférica y valorar el riesgo cardiovascular en dichos pacientes. De acuerdo con las fuentes bibliográficas cuando su valor es menor de 0.9 implica un incremento del riesgo de presentar eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral) en los siguientes 10 años. Se sabe, por estudios hechos en población no mexicana, que la prevalencia de un índice tobillo-brazo alterado en pacientes con síndrome metabólico es de 7.3%; sin embargo, su asociación con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, con la elevación en la presión arterial sistémica y con la dislipidemia (en el contexto del síndrome metabólico) no ha sido adecuadamente establecida en la población mexicana.

Por todo lo anterior resulta trascendente preguntarse: evaluados con el índice tobillo-brazo en el momento de ser diagnosticados con síndrome metabólico ¿cuál es el riesgo cardiovascular de los pacientes? y, la alteración del índice tobillo-brazo, ¿en qué grado se asocia con el síndrome metabólico o con la alteración de la hemoglobina glucosilada?

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y analítico. Fue realizado durante los meses de mayo de 2010 hasta junio del 2011. Fueron incluidos un total de 105 pacientes que aceptaron participar.

Crterios de seleccin

Se incluyeron pacientes (hombres y mujeres) mayores de 18 años de edad, hospitalizados o en consulta externa de los Hospitales de la Secretaria de Salud del Distrito Federal (Ticomán, Xoco, Balbuena, Iztapalapa) que reunían criterios para ser diagnosticados con síndrome metabólico de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes:

- Obesidad central + > 2 componentes
- Cintura: ≥ 90 cm (hombres), ≥ 80 cm (mujeres)
- Triglicéridos ≥ 50 mg/dL, tratamiento hipolipemiente
- C-HDL: < 40 mg/dL (hombres); < 50 mg/dL (mujeres), tratamiento hipolipemiente
- Presión arterial: $\geq 130/85$ mm Hg o tratamiento antihipertensivo
- Concentraciones de glucosa o insulina ≥ 100 mg/dL, diabetes mellitus tipo 2

Crterios de exclusin

Se excluyeron los pacientes que no aceptaron ser parte del estudio, con historia de infarto de miocardio, evento vascular cerebral previo o enfermedad renal crónica.

Mediciones

Se obtuvieron los datos de 105 pacientes que cumplieran con los criterios del síndrome metabólico. Por medio de la hoja de recolección de datos aplicada a cada paciente se obtuvieron las características generales y las siguientes mediciones: nombre, sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, circunferencias de cadera y cintura, presión arterial en ambos brazos, presión arterial media,

frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial en la región podal y en la tibial posterior en ambos brazos. Antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tiempo de evolución y tratamiento previo, antecedentes de infarto de miocardio o evento vascular cerebral.

El cálculo del índice tobillo-brazo se realizó tomando en cuenta la cifras de menor valor de cada medición en la arterial braquial en ambos brazos y la presión arterial menor en la región tibial posterior o podal en ambos miembros inferiores. Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo:

ITB = presión arterial sistólica menor en región podal o tibial posterior/presión arterial menor de el brazo

Se realizaron también mediciones de: glucosa central en ayuno, hemoglobina glucosilada (HG), colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y urea. Los resultados se estratificaron en diversos puntos de corte de acuerdo con la bibliografía para riesgo cardiovascular.

Definición de variables

Las variables se definieron como se muestra en el cuadro 1.

Análisis estadístico

Se registraron los datos obtenidos de cada hoja de registro y se vaciaron en una hoja de Excel® (Microsoft Office, 2007) en valores numéricos, de forma dicotómica se distribuyeron en intervalos: índice tobillo brazo > 0.9 e índice de tobillo < 0.9 (leve a moderado y severo). Cada variable se registró de acuerdo con los diferentes puntos de corte que marca la bibliografía como riesgo o como protección. Para valorar la distribución normal o paramétrica de los valores se usó la prueba Sktest en la que se observó una distribución no paramétrica (< 0.05). Se utilizó χ^2 en caso de presentarse una muestra numerosa y para evaluar si existía una asociación estadísticamente significativa.

Para analizar la correlación entre las variables que presentaron diferencia estadística se realizó una correlación lineal simple para analizar las modificaciones del índice tobillo-brazo (para cada una de las variables que conforman el síndrome metabólico) y para la hemoglobina glucosilada en diversos puntos de corte. Se obtuvieron las oportunidades relativas (OR) que identificaban protección (< 1) o riesgo (> 1) para cada una de las variables con un valor de p estadísticamente significativo (< 0.05). Se calcularon tablas de χ^2 para intervalos de confianza de

Cuadro 1. Definición de variables

Variable	Escala de medición	
Índice tobillo-brazo (riesgo cardiovascular)	Presión arterial sistólica podal o tibial posterior/presión arterial sistólica en brazo	Normal: 0.9- 1.40 Enfermedad arterial periférica Leve: 0.40–0.89 Severa: < 0.40
Hemoglobina glucosilada	Medición en sangre de la hemoglobina glucosilada	> 6.5%
Síndrome metabólico	Colesterol HDL	Riesgo alto < 40
	Triglicéridos	>150
	Presión arterial media (PAM)	>115/75 (88)
	Glucosa en ayuno	>100

0.95 que correspondieran con la OR para considerarlos significativos y adecuados.

RESULTADOS

Se estudiaron 105 pacientes con síndrome metabólico. La relación entre el índice de tobillo-brazo (ITB) y la hemoglobina glucosilada (HG) alterada se valoró por medio de una correlación lineal simple en la cual no se encontró ninguna diferencia significativa ($p = 0.13$).

Al utilizar la HG y el ITB de forma dicotómica para evaluar la relación entre diferentes puntos de corte resultó que la HG, a un punto de corte < 6.5, (ITB < 0.9, $n = 7$, 29%) presentó una OR de 3.9, $p = 0.013$ (IC 95%: 1.05-14.31).

Al estudiar la HG en un punto de corte < 5.5 la OR resultó de 3.9, $p = 0.08$ (IC 95%: 0.47-30.8), ITB < 0.9, $n = 3$, 12%; ITB > 0.9 ($n = 3.3\%$). Al obtener el punto de corte de HG < 7.0 no se encontró diferencia estadísticamente significativa: OR 1.92, $p = 0.16$, IC 95%: 0.66-5.41; en el punto de corte > 7 para la hemoglobina glucosilada se encontró una OR de 0.51; sin embargo, la p no tuvo un valor estadísticamente significativo: $p = 0.169$ (ITB < 0.9, $n = 14$, 58%). ITB > 0.9, $n = 62$ (72%). Al evaluar la presión arterial media sólo se obtuvo el valor promedio de 50 pacientes. Se realizó la correlación lineal simple entre la presión arterial media y el índice tobillo-brazo. Ahí se encontró una asociación lineal altamente significativa ($p = 0.03$) con un coeficiente de correlación para la presión arterial media (PAM) de 0.037, lo cual implica que por cada aumento de 1 milímetro de mercurio de la presión arterial media el índice tobillo-brazo disminuye 0.037 puntos (coeficiente de correlación lineal). Se encontró en

el punto de corte para la PAM dicotómica > 88 una OR 7.2, $p = 0.012$ por medio de χ^2 (ITB < 0.9, $n = 24$, 100 %).

Cuando se realizó el análisis con un punto de corte para la presión arterial media > 100 mm Hg se encontró una OR 5.6, $p = 0.0042$, IC 95%: 1.43-23.45 (ITB < 0.9, $n = 18$, 75%). Cuando se hizo el análisis con un punto de corte de PAM > 128 mm Hg se encontró una OR 2.27, $p = 0.50$, IC 95%: 0.109-139.3 (ITB < 0.9, $n = 2$, 8%). Cuando se realizó el análisis aplicado a las otras variables del síndrome metabólico no se encontraron relaciones entre ellas y la alteración del índice tobillo-brazo: triglicéridos OR 1.76, $p = 0.29$ (IC 95%: 0.55-6.67); colesterol HDL: OR 0.835, $p = 0.83$ (IC 95%: 0.136-9.03); colesterol LDL con un punto de corte > 100 mg/dL: OR 0.998, $p = 0.99$ (IC 95%: 0.36-2.72); LDL con un punto de corte > 70 mg/dL: OR 0.386, $p = 0.054$ (IC 95%: 0.130-1.19). Glucosa con un punto de corte > 100 mg/dL: OR 0.265, $p = 0.168$ (IC 95%: 0.0185-3.906). Dado que se encontraron poca cantidad de pacientes con estos valores se aplicó prueba exacta de Fisher y no se encontraron deferencias significativas.

DISCUSIÓN

Se estima que en Estados Unidos, entre la gente que no tiene diagnóstico de diabetes mellitus, 2.4 millones tienen valores de hemoglobina glucosilada > 6.5% y 7 millones > 6%. Los datos de algunos estudios demuestran que la gente que tiene valores de hemoglobina glucosilada iguales o mayores a 6% tienen riesgo alto de desarrollar diabetes, independientemente de la concentración basal de la glucosa. También se observó que la hemoglobina glucosilada es un marcador de riesgo cardiovascular. Aún en ausencia

de diabetes mellitus la hemoglobina glucosilada se asocia con enfermedad cardiovascular y muerte; no obstante, la glucosa en ayuno no se asoció significativamente con riesgos después de ser ajustada la hemoglobina glucosilada. Se demostró también que mejoró la clasificación de riesgo cardiovascular (para enfermedad cardíaca coronaria) al incluirse la hemoglobina glucosilada, lo que sugiere que ésta podría ser superior a la glucosa en ayuno para caracterizar el riesgo a largo plazo.

Es este estudio se incluyeron sólo pacientes que cumplieran los criterios del síndrome metabólico (independientemente de que fueran o no diabéticos) o que presentaran elevación de la glucosa en ayuno; a estos se les determinó la concentración de hemoglobina glucosilada y se la correlacionó con el valor del índice tobillo-brazo por medio de correlación lineal simple. En concordancia con lo que se ha publicado, que el riesgo cardiovascular aumenta con valores de hemoglobina glucosilada mayores a 5.5%, nosotros encontramos que para un valor de hemoglobina glucosilada menor a 5.5% no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Un punto de corte de $HG < 6.5\%$ confiere riesgo cardiovascular evaluado, igualmente, por medio del índice tobillo-brazo. Se encontró una OR con valor mayor a 1 (con un adecuado intervalo de confianza) y una p significativa para ambos valores. Sin embargo, para valores de hemoglobina glucosilada mayores de 6.5% se encontró protección con una p estadísticamente no significativa que impidió establecer asociación. Asimismo, para valores menores a 7.0% no se encontró diferencia estadísticamente significativa por lo que, en este punto, no se encontró riesgo ni protección. Podemos considerar, para este estudio, a 6.5% como punto de corte y como límite inferior seguro de no incremento en el riesgo cardiovascular aún cuando no fue posible demostrar estadísticamente el límite superior. Con un punto de corte mayor a 7.0% para la HG no fue posible demostrar relación entre dicha elevación y un índice tobillo-brazo alterado ($ITB < 0.9$) pues en ningún punto de corte por arriba de 7.0% se encontró alguna p estadísticamente significativa. Tampoco se encontró tendencia hacia el riesgo cardiovascular en la oportunidad relativa (OR).

Lo anterior puede ser explicado, probablemente, por la poca cantidad de pacientes expuestos a la hemoglobina glucosilada alta que presentaron alteración del índice tobillo-brazo ($ITB < 0.9$). Es por ello que no pudo ser

corroborada la relación entre una hemoglobina glucosilada anormalmente elevada y las alteraciones en el índice tobillo-brazo. Es necesario realizar estudios en los que se incluya una mayor cantidad de pacientes con un índice tobillo-brazo bajo y hemoglobina glucosilada alta. No fue posible establecer la relación entre concentraciones de HG mayores a 5.5% e índices tobillo-brazo alterados. En nuestro estudio tampoco se pudo establecer que una hemoglobina glucosilada $< 5.5\%$ incrementa el riesgo cardiovascular ($OR\ 3.9, p = 0.08$).

Con un valor de $HG < 6.5$ si fue posible establecer riesgo (p estadísticamente significativa), lo que demuestra que en pacientes con síndrome metabólico, independientemente de que sean o no diabéticos, el riesgo se eleva por debajo de este punto de corte. En la bibliografía se comenta que el riesgo cardiovascular se incrementa con cifras de presión arterial por arriba de 115/75 (88) y que con cifras por arriba de 135/85 el riesgo cardiovascular es 4 veces mayor. Con cifras de 155/95 o mayor el riesgo disminuye a 2 veces. Sin embargo, con cifras de 175/105 o mayores el riesgo es 8 veces mayor. En nuestro estudio se utilizó la presión arterial media para buscar correlaciones entre las cifras de presión arterial media y el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico. Se encontró que, como se indica en la bibliografía, a partir de una PAM de 88 (115/75) mm Hg el riesgo se incrementa ($OR\ 7.2, p = 0.02$). Se realizaron puntos de corte con PAM de 100 mm Hg y se observó la misma tendencia de riesgo cardiovascular a un punto de corte > 128 mm Hg aunque el valor de p no fue estadísticamente significativo a pesar de una OR indicativa de riesgo; es decir, con este valor de corte no existe asociación pero no se puede afirmar que no exista riesgo hasta que no lo corroboren nuevos estudios. Lo anterior comprueba el supuesto de que, en pacientes con síndrome metabólico, una PAM a partir de 115/75 (88) mm Hg incrementa el riesgo cardiovascular (disminución del índice tobillo-brazo por cada milímetro de mercurio que se eleva la presión). Este riesgo se incrementa independientemente de tener o no diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.

Cuando se analizaron otras variables se encontró lo siguiente: al correlacionar el colesterol (en diferentes puntos de corte) con el índice tobillo-brazo alterado para valorar el riesgo cardiovascular no se encontró correlación a concentraciones de colesterol > 100 mg/dL, > 130 mg/dL ni > 180 mg/dL (valor de p estadísticamente no significa-

tivo). No obstante, la bibliografía específica que valores >100 mg/dL se consideran de alto riesgo y >130 mg/dL de muy alto riesgo.

Los datos publicados indican que triglicéridos en concentraciones por encima de 150 mg/dL incrementan el riesgo cardiovascular. En nuestro estudio no se encontró correlación entre los triglicéridos y el índice tobillo-brazo (OR 1.76 pero valor de p no estadísticamente significativo). En relación con el colesterol HDL y LDL en la bibliografía se establece que a concentraciones de HDL menores de 40 mg/dL se incrementa el riesgo cardiovascular y que con valores de LDL mayores de 70 mg/dL el riesgo cardiovascular es alto (>100 mg/dL muy alto); en nuestro estudio no encontramos correlaciones de los valores de HDL ni de LDL con el índice tobillo-brazo. En cuanto a la concentración de glucosa por arriba de 100 mg/dL, se sabe que incrementa el riesgo cardiovascular independientemente de si el paciente es diabético o no; en nuestro estudio no existió correlación entre este parámetro y el índice tobillo-brazo. En resumen: en este estudio sólo se observaron relaciones entre el índice tobillo-brazo alterado (ITB < 0.9) y la hemoglobina glucosilada $< 6.5\%$ y entre el índice tobillo-brazo alterado (ITB < 0.9) y una PAM > 88 mm Hg. Esto probablemente se deba a que pocos pacientes en el estudio cursaron con un índice tobillo-brazo alterado y son necesarios más estudios que incluyan una mayor cantidad de pacientes con enfermedad arterial periférica más severa. Consideramos conveniente realizar estudios en los que se incluyan pacientes que cumplan con criterios de síndrome metabólico, índice de tobillo-brazo alterado e índice tobillo normal, así como pacientes sin síndrome metabólico y con índices de tobillo-brazo alterado y normal.³

CONCLUSIONES

Los pacientes recién diagnosticados con síndrome metabólico pueden tener riesgo cardiovascular y éste puede ser evaluado por medio del índice tobillo-brazo (ITB); un índice tradicionalmente utilizado para evaluar enfermedad arterial periférica. Un índice tobillo-brazo menor de 0.9 es indicativo de enfermedad arterial periférica y de riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio o eventos vascular cerebral) a 10 años. En el contexto del síndrome metabólico encontramos que la hemoglobina glucosilada menor a 6.5% implica riesgo cardiovascular, lo mismo que

presentar una presión arterial media mayor de 88 mm Hg y de 126 mm Hg. En este estudio no fue posible demostrar relaciones estadísticamente significativas entre el índice tobillo-brazo y la hemoglobina glucosilada $>6.5\%$ o $< 6.5\%$, así como tampoco fue posible establecer relaciones entre el ITB y el colesterol HDL, LDL o los triglicéridos.

REFERENCIAS

1. C Suárez, L Manzano, J Mostaza, M Cairols, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica estimada mediante el índice tobillo brazo en pacientes con síndrome metabólico. Estudio MERITO I. *Rev Clin Esp* 2007;207(5):228-233.
2. Elisabeth Selvin, Michael W. Steffes, Hong Zhu. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk on non-diabetic adults. *N Eng J* 2010;362:800-811.
3. S. Marlene Grenon, Joel Gagnon, York Hsiang. Ankle-Brachial index for assessment of peripheral arterial disease. *N Eng J* 2009;361:e40.
4. Clain A, Hamilton Bailey's demonstrations of physical sign and clinical surgery. 16th, Ed Bristol, united kingdom: John Wright, 1980.
5. White C. Intermittent claudication. *N Eng J Med* 2007;256:1241-1250.
6. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;91:686-693.
7. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969;56:676-679.
8. Carlos Lahoz, Jose M Mostaza. Índice tobillo brazo: Una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardio* 2006;59(7):647-649.
9. Fowkes FG, The measurement Of Atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J epidemiol.* 1998;17:248-254.
10. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, et al. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: result from the cardiovascular health study. *Circulation* 2006;113:388-393.
11. Resnick HE, Lindsay RS, McDermont MM, Devereux RB, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the strong heart study. *Circulation* 2004;109:733-739.
12. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-3341.
13. Norberto C. Chavez Tapia, Paloma Almeda Valdes, Daniel Motola Kuba. Síndrome metabólico aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica. *Medica Sur México* 2004;11(3):160-167.
14. William R. Hiatt, Alartair J.J. Wood, M.D. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21).
15. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes care* 2003;26(3):575-581.

16. Aguilar Salinas CA, et al. Analysis agreement between the world health organization criteria and national cholesterol education program III definition of the metabolic syndrome: result from a population- based survey. *Diabetes Care* 2003;26(5):1635.
17. Park YW et al, The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1998-1994. *Arch intern med* 2003;163(4):427-436.
18. Alan T. Hirsch, Ziv J. Haskal, Normal R, Hertzler. ACC/AHA 2005 Guidelines for the managements Of Patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:e1-e192.
19. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease(PAD). TASC Working Group. Transatlantic inter-society consensus (TASC). *J vasc surg* 2000;31(1 pt 2):S1-S296.
20. González Chávez Antonio, La Valle González Fernando, Ríos González José de Jesús. Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular. 2009. Tercera edición.

Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa

José Ricardo Garrido García,* Gerardo Sánchez Hernández,** Alberto Melchor López,** César Iván Elizalde Barrera,*** Liliana Sánchez Vargas*

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis alcohólica (HA) severa es una enfermedad hepática colestásica con elevado índice de mortalidad. El principal factor involucrado en su génesis es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). No existen estudios concluyentes que demuestren cuál es el mejor tratamiento, la pentoxifilina (PTX) o los corticosteroides. **Objetivo:** Comparar la sobrevivencia a corto plazo, en la HA severa, con el uso de PTX o corticosteroides.

Material y métodos: sesenta pacientes con HA severa (índice de Maddrey >32), recibieron PTX (n=30) o prednisona [PDN] (n=30) por 28 días en un ensayo clínico comparativo. El punto final primario del estudio fue la sobrevivencia a corto plazo como efecto del tratamiento con PTX o corticosteroide. El punto final secundario fueron el desarrollo y la evolución del síndrome hepatorenal (SHR) derivados del tratamiento con PTX.

Resultados: catorce pacientes en el grupo de tratado con PTX y 18 pacientes del grupo tratado con PDN fallecieron (46.66 vs. 59.99%, $p = 0.30$). Trece pacientes en el grupo de la PDN desarrollaron SHR en comparación con 6 pacientes en el grupo tratado con PTX (RR 0.53; IC 95%: 0.04-0.35, $p = 0.05$).

Conclusiones: no se encontró diferencia entre ambos grupos de tratamiento en la sobrevivencia a corto plazo en la HA severa. La PTX disminuyó el riesgo de desarrollo de SHR. No se encontraron otras variables relacionadas con la sobrevivencia por grupo de tratamiento.

Palabras clave: hepatitis alcohólica severa, pentoxifilina, prednisona, síndrome hepatorenal, sobrevivencia.

ABSTRACT

Background: Alcoholic hepatitis (AH) severe is a cholestatic liver disease, with high mortality rate. The main factor involved in the genesis is the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α). There are no conclusive studies that support what is the best treatment using either PTX or corticosteroids. **Objective:** To compare the short-term survival in AH severe, using PTX or corticosteroids.

Material and methods: Sixty patients with AH severe (Maddrey score >32) received PTX (n = 30) or prednisone [PDN] (n = 30) for 28 days, in a randomized controlled clinical study. The primary endpoint of the study was the effect of PTX in the short-term survival compared with corticosteroid. Secondary point was the appearance and development of hepatorenal syndrome with the use of PTX.

Results: Fourteen patients in the PTX group and 18 patients in the PDN group died (46.66 vs. 59.99%, $p = 0.30$). Thirteen patients in the PDN group developed SHR, compared with 6 patients in the PTX group (RR 0.53; IC 95%: 0.04-0.35, $p = 0.05$).

Conclusions: No difference was found in both treatment groups in the short-term survival in the severe AH. The PTX decreased the risk of developing SHR. There were not other variables related to survival by treatment group.

Key words: Severe Alcoholic Hepatitis, Pentoxifylline, Prednisone, Survival, Hepatorenal Syndrome.

* Residente de cuarto año, Medicina Interna, Hospital General de Ticomán.

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

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

Correspondencia: Plan de San Luis s/n. esquina Bandera. Colonia Ticomán. CP. 07330, México, D.F. Dr. José Ricardo Garrido García. Correo electrónico: bonyharbort@yahoo.com.mx
Recibido: 6 de octubre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Garrido García JR, Sánchez Hernández G, Melchor López A, Elizalde Barrera CI, Sánchez Vargas L. Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa. Med Int Mex 2012;28(3):227-233.

La hepatitis alcohólica (HA) severa es una enfermedad hepática colestásica frecuente entre personas que abusan del alcohol.¹ La mortalidad a los 160 días del diagnóstico es de 34.19%. La insuficiencia hepática, el sangrado gastrointestinal y la infección son las tres principales causas de muerte: 55.47, 21.17 y 7.30%, respectivamente.^{2,3} De acuerdo con el Centro de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA), del Hospital General de México, la frecuencia de la HA es de 118/100 000 hombres y de 21/100 000 mujeres.⁴ En la fisiopatología de esta alteración se han involucrado al estrés oxidativo, a la formación de lipopolisacáridos (LPS) y, principalmente, a la producción del factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- α) que parece ser el factor principal en la génesis de la enfermedad.⁵⁻⁸ El espectro clínico de la HA comprende a pacientes asintomáticos, con datos de insuficiencia hepática y hasta la muerte.^{9,10} El índice de Maddrey (IDM) es una escala pronóstica utilizada para la estratificación del riesgo de muerte en pacientes con HA severa; se han utilizado otras escalas como la MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) y la GASH (*Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale*).^{11,12} Aún existe controversia acerca de cuál es el tratamiento más eficaz pero se ha observado, en varios estudios clínico controlados, que el uso de corticosteroides en pacientes con HA severa promueve mayor sobrevivencia comparado con placebo: 84.6 ± 3.4 vs. $65.1\% \pm 4.8\%$, respectivamente.¹³⁻¹⁵ La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasa; que disminuye la transcripción de los genes del FNT; por ello ha sido usado para el tratamiento de la HA severa demostrándose que disminuye la falla hepatorenal y, con ello, mejora la sobrevivencia.^{16,17}

En México existe una alta prevalencia de etilismo y sus complicaciones, entre las que se encuentra la HA; sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la eficacia de los tratamientos existentes. El objetivo del presente estudio fue evaluar la sobrevivencia a corto plazo con el uso de pentoxifilina comparado con esteroide en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico comparativo realizado en pacientes hospitalizados, entre septiembre de 2008 y junio de 2011, en las unidades hospitalarias de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (Hospital General de Balbuena, Hospital General de Xoco, Hospital General de Ticomán, Hospital General de Iztapalapa). De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado.

Cada paciente tuvo historial de etilismo y datos de hepatitis alcohólica definida como: ingesta reciente de alcohol en cantidades mayores de 50 g/día, ictericia, hiperbilirrubinemia, sin evidencia de obstrucción de la vía biliar en el ultrasonido hepático, relación de aminotransferasa de aspartato/aminotransferasa de alanina (AST/ALT) mayor de 2 y leucocitosis sin evidencia de infección activa.

La severidad de la hepatitis alcohólica se determinó mediante el índice discriminatorio de Maddrey (tiempo

de protrombina en segundos del paciente – tiempo de protrombina en segundos del testigo) $\times 4.6 +$ bilirrubina total en mg/dL.

Los pacientes fueron asignados a uno de dos grupos: los integrantes del primer grupo recibieron pentoxifilina en dosis de 400 mg VO y/o IV tres veces al día durante 28 días. Los pacientes del segundo grupo recibieron prednisona en dosis de 40 mg diarios vía oral durante 28 días.

Criterios de inclusión: criterios clínicos y de laboratorio de hepatitis alcohólica e índice discriminatorio de Maddrey >32 .

Criterios de exclusión: embarazo, infecciones bacterianas concomitantes graves al momento del ingreso al estudio, neoplasias, diagnóstico previo de cualquier otra enfermedad crónica o degenerativa como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, neumopatías, infección por VIH, consumo de sustancias potencialmente hepatotóxicas o uso previo de esteroides.

Criterios de eliminación: pacientes a quienes, durante el seguimiento, se les diagnosticó diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infección por virus de la hepatitis (demostrada por serología), pacientes que no terminaron el tratamiento.

Se usó terapia antimicrobiana, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, medidas antiemión, entre otros en caso necesario.

A todos los pacientes se les efectuaron exámenes de laboratorio: citología hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, perfil de lípidos en forma periódica y se utilizaron, para la comparación, los exámenes al ingreso y los realizados 28 días después (o los previos a la defunción).

Las variables analizadas fueron: edad, género, cantidad ingerida de alcohol, encefalopatía (presencia, grado y tipo de encefalopatía hepática determinados de acuerdo con la clasificación de West Heaven), ascitis (clasificada de acuerdo con las escalas del Club Internacional de Ascitis), concentraciones séricas de bilirrubina, tiempo de protrombina, concentraciones séricas de albumina, transaminasas, creatinina, recuento de leucocitos, índice de Maddrey, hemorragia, sepsis o desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados para diferencias entre los dos grupos de tratamiento así como en sobrevivientes y

no sobrevivientes de cada grupo de tratamiento. Para la comparación entre las variables categóricas de cada grupo se usó la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de los datos continuos se usó la prueba *t*. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las variables continuas se expresaron en medias y desviación estándar [\pm DE]. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas de supervivencia de los grupos de tratamiento fueron evaluadas con la prueba de *log-rank*. Para prueba de hipótesis se usó la prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes. El análisis se realizó con el programa SPSS® versión 19.

RESULTADOS

Características de los pacientes: se evaluaron 75 pacientes con HA severa; de entre ellos se reclutaron 60 que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. De los 60 pacientes 30 (28 hombres y 2 mujeres) recibieron pentoxifilina (PTX) y 30 (28 hombres y 2 mujeres) prednisona (PDN). La edad promedio fue de 42.1 ± 8.6 años para el grupo de PTX y 44.8 ± 11.6 para el grupo de PDN ($p = 0.44$).

No se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las variables de laboratorio registradas a su ingreso al hospital (Cuadro 1). Al final del estudio (por supervivencia [SV] o defunción) la creatinina promedio fue de 2.11 ± 1.88 en el grupo de PTX y de 1.95 ± 1.54 en el grupo de PND ($p = 0.62$); sin embargo, las concentraciones de creatinina en los pacientes que sobrevivieron fue de 0.95 ± 0.42 en el grupo de PTX y de 1.34 ± 0.68 en el grupo de PND, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$). No se observaron mayores diferencias, al egreso, en el resto de las variables clínicas y de laboratorio.

Mortalidad

No hubo diferencia significativa en la supervivencia a los 28 días entre los grupos de PTX y de PDN (18/30; 59.99% vs. 14/30; 46.66%; $p = 0.30$). La mediana de supervivencia en el grupo de PTX fue de 21.7 ± 1.69 días y la del grupo de PDN 19.33 ± 1.70 días ($p = 0.32$ *log-rank*) (Figura 1).

La defunción se presentó después de una media de 12.08 ± 8.15 días y de 11.75 ± 6.14 días para los grupos de PTX y PDN, respectivamente ($p = 0.26$). De los pacientes que fallecieron, 9 (74.97%) en el grupo de PTX y 13 (81.25%) en el grupo de PDN presentaban síndrome hepatorenal ($p = 0.69$). Asimismo, 11 de pacientes del grupo de la PTX y 16 del grupo de la PDN tenían encefalopatía hepática ($p = 0.37$). Cuatro (13.32%) de los pacientes en el grupo de PTX y 3 (9.99%) en el grupo de PDN presentaron sangrado a su defunción ($p = 0.68$).

Morbilidad

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los efectos colaterales en ambos grupos de tratamiento ($p = 0.10$). La infección se presentó en 16 casos (53.3%) del grupo de PTX y en 17 (56.6%) del grupo de PDN ($p = 0.79$) y la más frecuente fue la infección de las vías urinarias. El sangrado gastrointestinal se presentó en 4 pacientes que fallecieron en el grupo de PTX y en tres pacientes del grupo de PDN. El SHR se desarrolló en 6 casos (19.8%) en el grupo de PTX y en 13 (43.32%) del grupo de PDN (RR 0.53; IC 95%: 0.04-0.35; $p = 0.052$) (Cuadro 2). Se presentó encefalopatía hepática en 23 casos (76.6%) del grupo de PTX y en 21 (69.9%) del grupo de PND ($p = 0.55$).

Comparación entre sobrevivientes y no sobrevivientes

Por grupo de tratamiento las concentraciones de creatinina fueron menores en los sobrevivientes de PTX $0.95 (\pm 0.42)$ que las de los sobrevivientes del grupo de PDN $1.34 (\pm 0.68)$ ($p = 0.04$). De los factores que intervinieron en la supervivencia la encefalopatía hepática ($p = 0.001$), la sepsis ($p = 0.001$), creatinina ($p = 0.001$), piruvato glutamil transpeptidasa (TGP) ($p = 0.001$) y la albumina fueron variables que presentaron diferencias significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes. (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la HA; se han publicado diversos estudios clínicos controlados del uso de esteroides y otros fármacos como la pentoxifilina; sin embargo, los resultados son inconsistentes o con baja significación estadística.

Este estudio evaluó dos de los tratamientos más usados para la HA severa: PTX y esteroides. Se eligió la

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y laboratorio por grupo de tratamiento.

Variable	Pentoxifilina (PTX) (n = 30)	Prednisona (PDN) (n = 30)	p
Género (masculino) ^a	28 (93%)	28 (93%)	1.00
Edad (años)	42.16 (8.68)	44.80 (11.60)	0.44
Cantidad alcohol (g/día)	190.33 (50.88)	187.66 (40.58)	0.77
Encefalopatía hepática	23 (76.6%)	21 (69.9%)	0.55
Ascitis	30 (100%)	29 (96.6%)	0.31
Sangrado	17 (56.6%)	3 (9.9%)	0.001
I. Maddrey	77 (29.94)	83.48 (35.05)	0.86
Hepatomegalia	27 (89.91%)	29 (96.57%)	0.31
Falla renal previa*	6 (19.98%)	6 (19.98%)	1.00
Creatinina (mg/dL)	2.11 (1.88)	1.95 (1.54)	0.62
Bilirrubinas (mg/dL)	14.53 (10.83)	20.58 (9.64)	0.20
TGO (UI/L)	260.40 (297.37)	213.76 (138.85)	0.48
TGP (UI/L)	77.66 (106.93)	57.26 (43.39)	0.13
Albúmina (g/dL)	1.98 (0.53)	2.09 (0.80)	0.16
T. protrombina (s)	24.56 (6.91)	25.06 (7.35)	0.60
INR	1.94 (0.60)	2.00 (0.64)	0.43
Leucocitos (10 ³ /μL)	19.06 (12.06)	14.23 (8.48)	0.30
Hb (g/dL)	10.57 (2.43)	11.46 (2.16)	0.61
Neutrófilos (10 ³ /μL)	13.28 (11.40)	13.50 (11.49)	0.35
VCM (fl)	98.82 (8.15)	101.17 (7.56)	0.91
Plaquetas (10 ³ /μL)	157.27 (83.72)	157.34 (105.29)	0.29
Glucosa (mg/dL)	126.23 (52.02)	120.60 (28.55)	0.43
Na (mmol/L)	130.92 (9.12)	134.59 (9.13)	0.71
FA (UI/L)	207.43 (118.47)	184.86 (98.58)	0.37
GGT (UI/L)	394.30 (275.78)	499.23 (477.08)	0.17

^aTodos los valores presentados como promedio (Desviación estándar).

*Concentraciones de creatinina mayores a 2.4 mg/dL.

TGO = oxalato glutamil transpeptidasa; TGP = piruvato glutamil transpeptidasa; INR = índice internacional normalizado; Hb = hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; Na = sodio; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; SHR = síndrome hepatorenal; FA = fosfatasa alcalina.

prednisona debido a que el corticosteroide de elección para el tratamiento de la HA severa es la prednisolona; la prednisona se convierte en prednisolona en el hígado.¹⁷

En este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de supervivencia en ambos grupos de tratamiento ($p = 0.30$); esto aunque al comparar las curvas de supervivencia de ambos grupos pareciera haber tal diferencia. De los 60 pacientes en estudio 12 del grupo de PTX (39.60%) y 16 (53.28%) del grupo de PND fallecieron; este resultado contrasta con el del estudio de De BK y sus colaboradores (pentoxifilina *versus* prednisolona en HA severa) donde la PTX fue superior a la prednisolona en la reducción de la mortalidad a 28 días (35.29 *vs.* 14.71%, $p = 0.04$ *long rank*).¹⁸ En un metaanálisis donde se evaluaron 5 estudios clínicos

controlados y con asignación aleatoria, que compararon la supervivencia a 28 días entre pacientes tratados con y sin corticosteroides, se encontró una supervivencia significativamente mayor en el primer grupo (79.2 ± 2.9 *vs.* 64.1 ± 3.5%, $p = 0.0005$).¹⁹ Un metaanálisis más, donde se evaluaron 15 estudios de tratamiento de HA severa con corticosteroides comparados con placebo, los glucocorticoides no redujeron la mortalidad (RR 0.83, IC 95%: 0.63-1.11).²⁰ Asimismo se han realizado estudios, donde se evaluó el cambio a PTX en pacientes con HA severa que no respondieron al tratamiento con corticosteroides, no se obtuvo beneficio alguno en la supervivencia con esta estrategia de tratamiento (35.5 ± 6.3 *vs.* 31 ± 8.6%, cambio de tratamiento con PTX y controles, respectivamente).²¹ Finalmente, en su estudio del efecto del uso de PTX en

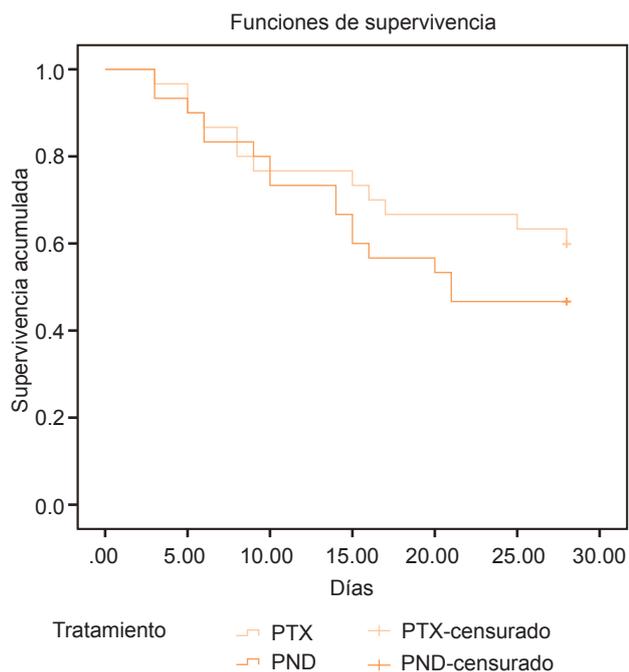


Figura 1. Curvas de supervivencia por grupo de tratamiento. Pacientes censurados: pacientes que sobrevivieron más de 28 días.

Cuadro 2. Desarrollo de síndrome hepatorenal por grupo de tratamiento

	Pentoxifilina (n = 30)	Prednisona (n = 30)	p
SHR	10 (33.33%)	14 (46.62%)	0.25
FRP	4 (40%)	1 (7.1%)	0.26
SHR	6 (19.8%)	13 (43.32%)	0.05

SHR = síndrome hepatorenal (de manera general); FRP = falla renal previa (de los casos de SHR, pacientes que ya presentaban falla renal (creatinina > 2.4 mg/dL) que progresó a SHR; SHR = pacientes que desarrollaron SHR sin FRP.

la supervivencia a corto plazo en la HA severa, Lebrech y sus colaboradores no encontraron mayor beneficio con el uso de PTX; resultado que contrasta con lo reportado por Akriadiadis et al. que encontraron mayor supervivencia con PTX en comparación con placebo ($p = 0.037$). El denominador común en estos estudios fue que el tratamiento con PTX correlacionó significativamente con baja frecuencia de complicaciones relacionadas con la HA (encefalopatía hepática y SHR).^{15,22}

En nuestro estudio se presentaron seis nuevos casos de SHR en el grupo de PTX y 13 en el grupo de PDN (19.8

vs. 43,32%, respectivamente; RR 0.53, IC 95%: 0.04-0.35; $p = 0.05$). Estos resultados concuerdan con los reportados en otros estudios. En los pacientes que sobrevivieron las concentraciones de creatinina mejoraron entre los pacientes tratados con PTX en comparación con los tratados con PDN (0.95 ± 0.42 vs. 1.34 ± 0.68 , $p = 0.04$). En el estudio citado de Akriadiadis se encontró que la PTX disminuía el riesgo de desarrollo de SHR ($p = 0.009$). Whitfield y sus colaboradores mostraron que la PTX redujo la mortalidad relacionada con el SHR (RR 0.40; IC 95%: 0.22-0.71), sin embargo, análisis subsecuentes no corroboraron esos resultados.^{15, 23}

Una de las complicaciones que se presentaron en nuestros pacientes fue la infección pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento ($p = 0.79$), sólo se encontró diferencia significativa entre supervivencia (SV) y no supervivencia (NSV) ($p = 0.001$). Dicho resultado contrasta con el obtenido por Louvet et al. donde la infección en pacientes con HA severa, tratados con corticosteroides, no fue un factor asociado con la supervivencia ($p = 0.52$). Se han reportado casos graves de infección en pacientes con HA severa tratados con esteroides como absceso pulmonar, gangrena de Fournier o infección por hongos.²⁴⁻²⁶

Otros factores asociados con la supervivencia en nuestro estudio fueron la encefalopatía hepática ($p = 0.001$), las concentraciones de TGP ($p = 0.012$), de albumina ($p = 0.001$) y creatinina ($p = 0.001$). No se encontraron diferencias significativas, como en otros estudios, en las concentraciones de bilirrubinas, en los tiempos de protrombina ni en leucocitos.^{3,12,15,27,28}

En la variable *sangrado* el grupo de PTX presentó 17 (56.6%) casos y el grupo de PDN 3 (9.9%) ($p = 0.001$); esto se debió a que a los pacientes que se presentaban con sangrado no se les prescribía PND, se les administró PTX intravenosa dado que el uso de corticosteroides está contraindicado en presencia de sangrado. En la variable *sangrado*, por lo tanto, el resultado se inclinó hacia este grupo de tratamiento (asimetría: 2.011, curtosis: 2.11).

Entre otros tratamientos que se han empleado para la supervivencia en la HA severa se encuentra la terapia antioxidante junto con corticosteroides; ésta no mejoró la supervivencia a los seis meses. También se ha usado la terapia con N-acetilcisteína intravenosa por 14 días sin beneficio para la supervivencia. Sharma y sus colaboradores utilizaron antagonistas del TNF- α como infliximab

Cuadro 3. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los sobrevivientes y no sobrevivientes independientemente del grupo de tratamiento

Variable	Sobrevivientes (n = 32)	No sobrevivientes (n = 28)	p
Días de tratamiento	28	11.89	0.001
Género (masculino) ^a	31 (96.72%)	25 (89.25%)	0.24
Cantidad alcohol (g/día)	178.43 (45.65)	201.07 (49.39)	0.45
Encefalopatía hepática ^b	19 (59.28%)	28 (100%)	0.001
Sepsis	1 (3.12%)	16 (57.12%)	0.001
Sangrado	3 (9.36%)	6 (21.42%)	0.19
Ascitis	31 (96.72%)	28 (100%)	0.34
I. Maddrey	70.13 (40.57)	95.02 (36.07)	0.27
SHR	2 (6.24%)	22 (78.54%)	0.001
Creatinina (mg/dL)	1.12 (0.57)	3.13 (2.38)	0.001
Bilirrubinas (mg/dL)	9.10 (7.72)	18.56 (9.53)	0.24
TGO (UI/L)	108.00 (100.77)	192.17 (163.68)	0.44
TGP (UI/L)	43.68 (25.31)	88.39 (112.78)	0.012
Albúmina (g/dL)	2.35 (0.825)	1.67 (0.414)	0.001
T. protrombina	25.26 (7.51)	27.52 (8.98)	0.96
INR	2.02 (0.695)	2.10 (0.737)	0.87
Leucocitos (10 ³ /μL)	12.83 (9.12)	18.74 (10.59)	0.57
Hb (g/dL)	10.75 (2.14)	10.57 (2.39)	0.55
Neutrófilos (10 ³ /μL)	10.31 (9.09)	16.90 (10.61)	0.58
VCM (fl)	101.33 (7.69)	101.73 (7.72)	0.59
Plaquetas (10 ³ /μL)	491.31 (268.76)	134.38 (66.84)	0.60
Glucosa (mg/dL)	95.90 (27.90)	106.53 (43.07)	0.10
Na (mmol/L)	135.80 (5.54)	136.95 (9.94)	0.006
FA (UI/L)	147.56 (74.54)	173.75 (90.52)	0.32
GGT (UI/L)	240.65 (159.62)	358.17 (329.61)	0.18

^aValores representados en medias (Desviación estándar).

^bValores representados en porcentaje.

*TGO = oxalato glutamil transpeptidasa; TGP = piruvato glutamil transpeptidasa; INR = índice internacional normalizado; Hb = hemoglobina; VCM = volumen corpuscular medio; Na = sodio; GGT = gamma-glutamyl transpeptidasa; SHR = síndrome hepatorenal; FA = fosfatasa alcalina.

en 19 pacientes con HA severa; encontraron mejoría en la sobrevivencia a los 2 meses (68%), decremento en la media del índice de Maddrey ($p < 0.05$) y también en las concentraciones del TNF- α ($p = 0.001$). Sin embargo, no se han realizado más estudios con infliximab para el tratamiento de la HA severa. Boetticher et al. usaron etanercept, en un estudio doble ciego controlado con placebo, como tratamiento en pacientes con HA severa; encontraron mayor mortalidad a los seis meses en el grupo de etanercept comparado con placebo (34.6 vs. 9.1%, $p = 0.04$). Morris y sus colaboradores utilizaron la granulocitoaféresis en 6 pacientes con HA severa y no encontraron ventajas en la sobrevivencia. El trasplante, en pacientes con HA severa

que no responden al tratamiento médico, continúa siendo una contraindicación pues en los estudios en los que éste se ha realizado los pacientes presentan mayor incidencia de neoplasias malignas *de novo* y con ello menor sobrevivencia postransplante.^{27,29,30-34}

CONCLUSIONES

En la hepatitis aguda alcohólica severa no se encontró superioridad en la sobrevivencia a corto plazo con el uso de pentoxifilina en comparación con el uso de prednisona. La pentoxifilina redujo el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal. La encefalopatía hepática, la infección y las

concentraciones de creatinina, TGP y albumina, fueron factores que intervinieron en la sobrevivencia.

El tratamiento de la hepatitis alcohólica severa sigue siendo controvertido. Este análisis es uno de los pocos estudios que se han realizado en México respecto del tratamiento de la hepatitis alcohólica severa. Quizá en este estudio, como en otros que han evaluado el uso de otros fármacos y su efecto en la sobrevivencia a corto plazo para la hepatitis alcohólica severa, hizo falta un tamaño de muestra mayor (grupo de tratamiento más numeroso) para una mejor evaluación de los efectos en la sobrevivencia y otras variables involucradas en ella.

REFERENCIAS

- Cohen SM. Review article: The diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):3-13.
- Yu Ch, Xu CF, et al. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. *World-Gastroenterol*. 2010;16(19):2435-2439.
- Higuera de la Tijera, Pérez Hernández. Cantidad de alcohol, hemorragia de tubo digestivo alto, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática como factores de riesgo implicados en el incremento de la mortalidad en pacientes con hepatitis por alcohol. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74(4):306-313.
- Rodríguez M, Martínez G y col. Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAmE) vs SAmE más metilprednisolona. *Med Int Mex* 2004;20:18-23.
- Lucey MR, Mathurin P, et al. Medical Progress: Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-2769.
- O'Shea R, Srinivasan D, et al. ACG Practice Guidelines. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14-32.
- Higuera de la Tijera, Pérez Hernández y col. Hepatitis Alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72(4):215-221.
- Gramenzi F, Caputo F, et al. Review article: alcoholic liver disease—pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1151-1161.
- Tan HH, Virmani S, et al. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med* 2009;76(5):484-498.
- Amini M, Runyon B, et al. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16(39):4905-4912.
- Altamirano Gómez, Zapata Irisson y col. Utilidad clínica y predicción de supervivencia intrahospitalaria de 3 escalas pronósticas en hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74(1):18-25.
- Forrest H, Evans J, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-1179.
- Lucey R. Management of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 267-275
- O'Shea R, McCullough J. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2006;44:633-636.
- Akriviadis E, Botla R, et al. Pentoxifylline Improves Short-term Survival in Severe Acute Alcoholic Hepatitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
- Cárdenas A, Gines P. Hepatorenal Syndrome. *Clin Liver Dis* 2006;10:371-385.
- Hardman G, Limbird L. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. II. Decima Edición 2003. McGraw-Hill. pp. 1601.
- De BK, Gangopadhyay S, et al. Pentoxifylline versus Prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15(3):1613-1619.
- Mathurin P, O'Grady J, et al. Corticosteroids improve 28-day survival in patients with severe alcohol hepatitis: Individual data analysis of the last 5 randomized controlled trials.
- Rambaldi A, Saconato H. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trials sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(12):116-178.
- Louvet A, Diaz E, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *Journal of Hepatology* 2008;48:465-470.
- Lebrech D, Thabut D. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138: 1755-1762.
- Louvet A, Diaz E, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 465-470.
- Whitfield K, Rambaldi A. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007339.
- Louvet A, Wartel F. Infection en patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137(2):541-548.
- Barve A, Khan R. Treatment of alcoholic liver disease. *Annals of Hepatology* 2008;7(1):5-15.
- Arentes V, Piña M. Unusual infections complicating the use of steroids with severe alcoholic hepatitis: Report of two cases. *Gastroenterology* 1995;9(2):81-83.
- Stewart S, Prince M. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2007;47:277-283.
- Jackson P, Gleeson D. Alcoholic Liver Disease. *Anaesth Crit Care and Pain* 2010;10(3):66-71.
- Moreno C. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53(6):1117-1122.
- Sharma P, Kumar A. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: An open label trial. *Journal of Hepatology* 2008;50:548-591.
- Boetticher NC, Peine CJ. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1953-1960.
- Morris JM, Dickson S. Granulocytapheresis in the treatment of severe hepatitis; a case series. *Eur J Gastroenterol* 2010;22(4):457-460.
- Varma V. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(35):4377-4393.

Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico

Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga,* Dalila Huerta Vargas,* Lizbeth Castellanos De la Cruz,* José Juan Lozano Nuevo,** Saúl Huerta Ramírez,*** César Iván Elizalde Barrera,*** Alberto Melchor López****

RESUMEN

Antecedentes: la sepsis es considerada un problema de salud pública y, debido al alto costo de la atención médica que demanda, se han desarrollado diversos modelos pronósticos para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas. **Objetivo:** Comparar dos escalas clínicas (APACHE II, LODS) con biomarcadores (lactato y eosinófilos) como predictores de mortalidad.

Pacientes y método: estudio transversal analítico, prospectivo, prolectivo. Se incluyeron pacientes adultos con el diagnóstico de sepsis o choque séptico hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de hospitales de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF). Se cuantificaron lactato, eosinófilos, así como puntaje de APACHE II y LODS al ingreso y en el seguimiento a los 28 días.

Resultados: no existieron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con sepsis o choque séptico en relación con: edad, sexo, escolaridad, foco infeccioso. Se documentó que una concentración de lactato ≥ 1.8 mmol/L es un marcador con mayor certeza diagnóstica mediante un índice de correlación de Pearson (0.65).

Conclusiones: el lactato demostró ser un biomarcador que se correlaciona directamente con la mortalidad de los pacientes con choque séptico en relación con escalas clínicas que demandan de insumos superiores.

Palabras clave: biomarcadores séricos, escalas clínicas, lactato, eosinófilos, APACHE II, LODS.

ABSTRACT

Background: Sepsis is considered a public health problem and, due high cost of medical care, diverse prognoses models has been developed to estimate the disease severity and to help physicians in the treatment decisions. **Objective:** Compare two clinical scales (APACHE II, LODS) with biomarkers (lactate and eosinophils) as predictors of mortality.

Patients and method: Analytical cross-sectional, prospective and prolective study. Were included adult patients with sepsis diagnosis or septic shock hospitalized in the Internal Medicine service in hospitals of second level of care from Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF). Lactate and eosinophils were quantified, as well as APACHE II and LODS scores, at income and in the follow-up 28 days later.

Results: There were no significant differences between the groups of patients with sepsis or septic shock in relation with age, sex, schooling or infectious focus. A concentration of lactate ≥ 1.8 mmol/L is a placeholder with greater certainty in diagnoses through an index of Pearson correlation (0.65).

Conclusions: lactate proved to be a biomarker that correlates directly with the mortality of patients with septic shock in relation to clinical scales that require higher inputs.

Key words: Serum biomarkers, clinical scales, lactate, eosinophils, APACHE II, LODS.

* Médico residente de Medicina Interna.

** Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna.

*** Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, SSDF.

**** Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, SSDF.

Correspondencia: Dr. José Juan Lozano Nuevo. Plan de San Luis esquina Bandera s/n, Colonia Ticomán, México, D.F. E-mail: nazyelijanitzin@hotmail.com.

Recibido: 12 de octubre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Hernández Arriaga NJ, Huerta Vargas D, Castellanos De la Cruz L, Lozano Nuevo JJ, Huerta Ramírez S, Elizalde Barrera CI, Melchor López A. Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico. Med Int Mex 2012;28(3):234-239.

www.nietoeditores.com.mx

La sepsis es un problema importante de salud. En Estados Unidos se estima su incidencia en 750 000 casos y contabiliza 21 000 muertes anuales.¹ Se trata de un proceso infeccioso con repercusiones sistémicas que induce hipotensión definida como: presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg (PAS), presión arterial promedio menor a 70 mm Hg o decremento en la PAS por debajo de los 40 mm Hg o menor que dos desviaciones estándar (para la edad) en ausencia de otras causas.² El choque séptico se define como un estado de hipoperfusión (a pesar de una “adecuada” reanimación) que se produce cuando agentes infecciosos (o mediadores inducidos por una infección) son liberados en el torrente sanguíneo.³ Aún después de la

restauración del volumen circulante la mala distribución del volumen circulatorio y el gasto cardíaco alto persisten como consecuencia de anomalías microvasculares.⁴ Se estima que 50% los pacientes que fallecen presentan falla orgánica múltiple y, el resto, hipotensión progresiva con resistencias vasculares sistémicas bajas y refractarias a la terapia con agentes vasopresores.⁵

Debido al alto costo de la atención médica que demanda este tipo de paciente se han desarrollado diversos modelos pronóstico para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas; con los objetivos de proveer un manejo efectivo y de mejorar el curso clínico.⁶

Las escalas clínicas como la APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) pertenecen a los denominados sistemas basados en parámetros fisiológicos; constan de dos secciones: una puntuación de severidad y otra que estima la probabilidad de mortalidad a los 28 días.⁷ La APACHE II tradicional emplea los peores valores de 12 variables fisiológicas contempladas durante las primeras 24 horas siguientes a la admisión en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Dicho modelo ha sido ampliamente validado para clasificar la severidad de la enfermedad y para predecir la mortalidad. No obstante, un problema potencial es que el puntaje puede ser dependiente del tratamiento y ser sólo reflejo de la falta de respuesta a éste.⁸

El sistema de regresión de disfunción orgánica (LODS) consiste en la cuantificación del grado de afectación en 6 sistemas orgánicos a través de la medición de variables fisiológicas desde el día del ingreso del paciente. Fue realizada en un total de 13 152 pacientes admitidos en la UCI de 12 países participantes con un análisis estadístico robusto. Emplea un modelo de regresión logística para determinar los niveles de severidad y la estimación de la probabilidad de muerte. Constituye una herramienta objetiva para la evaluación del nivel de disfunción con un aceptable grado de acuciosidad. Asigna puntaje para cada sistema basándose en su impacto en la mortalidad, no en un punto de corte arbitrario.⁹

Los biomarcadores son indicadores que se pueden cuantificar objetivamente y evaluar como determinantes de un proceso biológico normal o patológico, o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Antes de su uso cada marcador debe ser validado y calificado dependiendo de la intención de su aplicación.¹⁰

El lactato es un biomarcador útil para estratificar el riesgo de pacientes con sepsis severa.¹¹ En sepsis el incremento de lactato puede deberse tanto a un deterioro del metabolismo del lactato como a una excesiva producción del mismo.¹² Es factible, entonces, que la elevación del lactato sea una manifestación de una disfunción orgánica (derivada del deterioro del metabolismo) por falla renal y hepática subyacentes.¹³ No obstante, investigaciones previas han documentado la asociación entre mortalidad y lactato sérico independiente de falla orgánica e hipotensión refractaria. En 2009 Mikkelsen y sus colaboradores, en un estudio de cohorte en el que participaron 803 pacientes, demostraron que el incremento inicial del lactato se relaciona directamente con la mortalidad de forma independiente a la disfunción sistémica.⁶

Tradicionalmente se consideraban concentraciones mayores a 4 mmol/L para iniciar protocolos de resucitación. No obstante, se evidenció que aún pacientes hemodinámicamente estables con niveles intermedios de lactato (2-3.9 mmol/L) tienen el doble de mortalidad comparados con pacientes con niveles bajos; constituyen un grupo de pacientes en riesgo potencialmente recuperables que se beneficiarían con una terapia agresiva. Este estudio mostró mortalidad a 28 días de 22% en pacientes con sepsis y lactato de 2.9; riesgo relativo (RR) de 2.05 de muerte con una $p = 0.02$; en contraste, sujetos con lactato ≥ 4 mmol/L tuvieron un RR de 4.87 ($p = 0.001$).⁶

Se ha documentado que la eosinopenia acompaña, generalmente, a la respuesta aguda al traumatismo.¹⁴ Dicha reducción en el número de eosinófilos circulantes fue descrita por primera vez por Zappert en 1893,¹⁵ desde entonces ha sido utilizada como un signo diagnóstico útil. Después de que se observó que la eosinopenia es parte de la respuesta normal al estrés se asume que el descenso de eosinófilos circulantes se debe a la infección.¹⁶

Abidi y sus colaboradores, en 2008, demostraron que el nivel de eosinófilos se relaciona directamente con la infección llegando a distinguir entre pacientes con sepsis y aquellos sin evidencia de ésta. Un nivel de eosinófilos ≤ 50 células/mm³ cuenta con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 91% para discriminar pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de aquellos con infección.¹⁷

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, analítico, prospectivo y prolectivo. Se incluyeron pacientes con sepsis o choque séptico ingre-

sados al Servicio de Medicina Interna de los Hospitales Generales de Xoco, Balbuena, Ticomán e Iztapalapa. A su ingreso se efectuó una historia clínica y se realizó exploración física poniendo especial atención a las manifestaciones de un probable proceso infeccioso con repercusión sistémica.

Se calcularon los puntajes de APACHE II y LODS con los parámetros vitales consignados en las hojas de enfermería y con los resultados de laboratorio recabados de los expedientes además de la cuantificación de lactato sérico y el conteo de eosinófilos. Todo se registró en una hoja de concentración de datos. Se dio seguimiento a la evolución clínica de los pacientes durante los 28 días posteriores a su ingreso con el fin de cuantificar los posibles decesos (corroborados con certificados de defunción).

Con respecto al análisis estadístico se determinó la certeza diagnóstica de las escalas clínicas y biomarcadores a través de la construcción de curvas ROC (*Receiveng Operating Characteristic*) y, para determinar la mejor herramienta de predicción de mortalidad, se aplicó prueba de correlación de Pearson considerando como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Al término del período de estudio se habían incluido 30 pacientes (18 hombres y 12 mujeres) con una edad promedio de 61.5 ± 20 años; 17 contaban con diagnóstico de sepsis (56.7%) y 13 (43.3%) con choque séptico.

El promedio de lactato fue de 2.53 ± 0.44 , el de eosinófilos de 54.7 ± 27.9 , APACHE II 18 ± 1.5 y LODS 4.43 ± 0.64 . La mortalidad fue de 43.3%, fueron mujeres 30.7% y 70% hombres con un promedio de edad de 68 años; el principal foco infeccioso fue el pulmonar (Cuadro 1).

Con respecto a los parámetros cuantificados existió una diferencia significativa entre las concentraciones de lactato en ambos grupos que correlacionó bien con la severidad del proceso infeccioso. Así, pacientes con sepsis presentaron 1.34 ± 0.15 mmol/L en tanto que los pacientes con choque séptico tuvieron 4.09 ± 0.84 mmol/L.

Con una estratificación de las concentraciones de lactato en 3 subgrupos: bajo, intermedio y alto, se realizó la Figura 1 que muestra el desglose en cada uno de los grupos estudiados; se observaron diferencias significativas.

El promedio de eosinófilos en los pacientes estudiados fue de 54.77 ± 27.9 células/mm³ (Figura 2).

En la Figura 3 se muestra el puntaje obtenido en la población con choque séptico y sepsis, respectivamente; se observan diferencias significativas entre los subgrupos.

El puntaje obtenido por los pacientes de acuerdo con sus parámetros de ingreso se detalla en la Figura 4 advirtiéndose que existieron diferencias significativas entre los subgrupos.

De acuerdo con lo evidenciado por la curva ROC se determinó una concentración de lactato 1.8 mmol/L, de eosinófilos 50 células/mm³ así como un puntaje de APACHEII y de LODS de 3 como punto de corte, para asignar exposición o riesgo a los pacientes participantes, en relación con el subgrupo.

Se efectuó correlación de Pearson para establecer el mejor indicador de mortalidad en la población estudiada obteniéndose los resultados que se muestran en el Cuadro 2.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó el mejor predictor de mortalidad a 28 días comparando biomarcadores con escalas clínicas especialmente diseñadas para tal fin. La principal causa de muerte registrada fue el choque séptico (43%) en concordancia con lo reportado en la bibliografía. Los pacientes participantes compartieron características sociodemográficas, no obstante que predominó el género masculino esto no fue estadísticamente significativo. En relación con el origen infeccioso el principal fue pulmonar, resultando congruente también con lo reportado para pacientes con sepsis bacteriana en los países en vías de desarrollo.

Al comparar los promedios con un análisis t de Student se evidenciaron diferencias significativas entre las concentraciones de lactato en los subgrupos analizados, resultados también acordes con otros estudios publicados. Al efectuar la estratificación del lactato se hizo evidente que los pacientes con concentraciones altas (>4 mmol/L) o intermedias (>1.8 mmol/L) de lactato tienen 25 veces más posibilidades de fallecer en los 28 días del seguimiento.

En la comparación de promedios de eosinófilos no se encontraron diferencias, esto concordó con lo reportado por Abidí y sus colaboradores en 2008 al documentar que la eosinopenia constituía un marcador de sepsis sin lograr distinguir la severidad del proceso infeccioso.¹⁷ Cabe destacar que 83.3% de los pacientes participantes en nuestro

Cuadro 1. Características basales de los pacientes con sepsis y choque séptico

Parámetro	Total (n = 30)	Sepsis (n = 17)	Choque séptico (n=13)	Valor de p
Edad (años)	61.5 ± 20.9	56 ± 21.3	68 ± 19.32	0.140
Género masculino	18 (60%)	9 (30%)	9 (30%)	0.142
Escolaridad				0.181
No referida	4 (13.3%)	2 (11.7%)	2 (15.3%)	
Analfabeta	10 (33.3%)	3 (17.6%)	7 (53.8%)	
Primaria	9 (30%)	7 (41.1%)	2 (15.3%)	
Secundaria	5 (16.6%)	4 (23.5%)	1 (7.6%)	
Bachillerato	2 (6.6%)	1 (5.8%)	1 (7.6%)	
Signos				
TAM	78.8 ± 17	80.0 ± 15.31	76.1 ± 19.32	0.455
Frecuencia cardiaca	95.7 ± 17	100.23 ± 17.2	89.9 ± 16.91	0.113
Frecuencia respiratoria	25.3 ± 9.5	28.12 ± 2.6	21.6 ± 6.1	0.610
Temperatura (°C)	36.5 ± 1.1	36.6 ± 1.2	36.46 ± 0.98	0.602
Laboratorios				
Leucocitos (cel/mm ³ x10 ³)	16.37 ± 9.6	9	15.17 ± 10	0.561
Plaquetas (cel/mm ³ x10 ³)	263 ± 32.2	270 ± 36.5	253 ± 60	0.811
Foco infeccioso				
Pulmonar	15 (50%)	8 (47.1%)	7 (53.8%)	
Urinario	9 (30%)	7 (41.2%)	2 (15.4%)	
Tejidos blandos	3 (10%)	1 (5.9%)	2 (15.4%)	
Meníngeo	2 (6.7%)	1 (5.9%)	1 (7.7%)	
Peritoneal	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)	
Lactato (mmol/L)	2.5 ± 0.44	1.34 ± 0.65	4.09 ± 3.1	0.001*
Eosinófilos (cél/mm ³)	54.77 ± 27.9	41.05 ± 17.6	72.69 ± 61.5	0.247
APACHE II (puntos)	18.17 ± 1.5	13.94 ± 1.8	23.69 ± 1.8	0.001*
LODS (puntos)	4.83 ± 0.6	2.76 ± 0.48	4.09 ± 0.84	0.0001*

*p ≤ 0.05

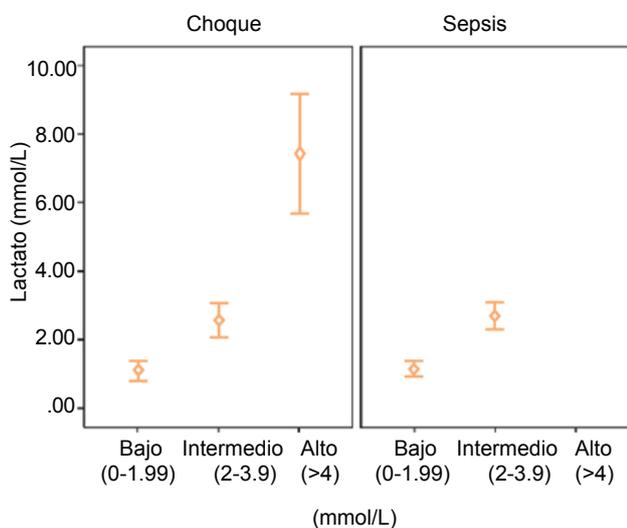


Figura 1. Estratificación de los niveles de lactato.

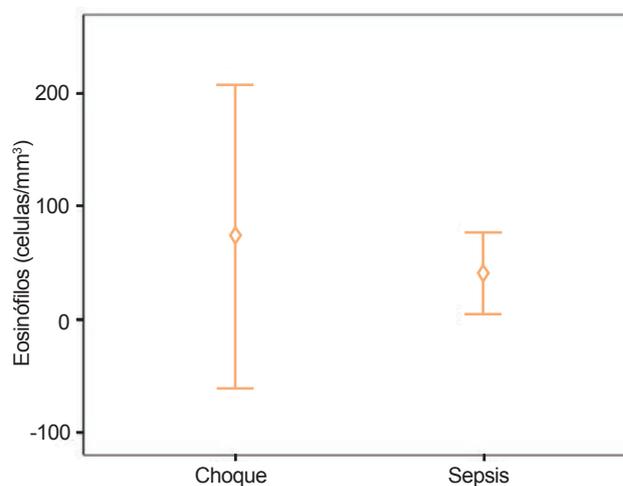


Figura 2. Cifras de eosinófilos en la población estudiada.

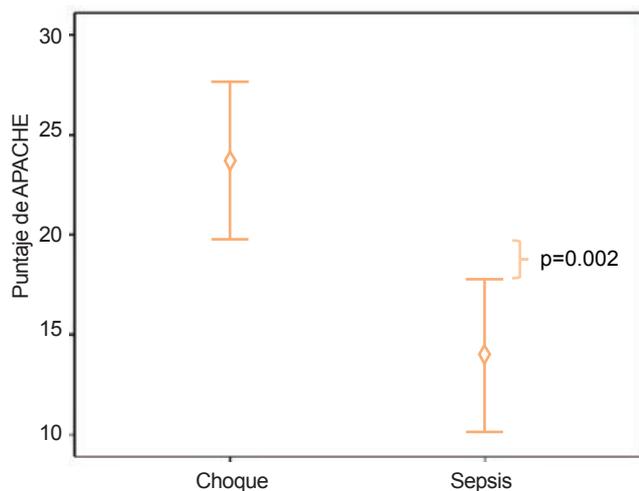


Figura 3. Puntuación de APACHE II en los pacientes estudiados.

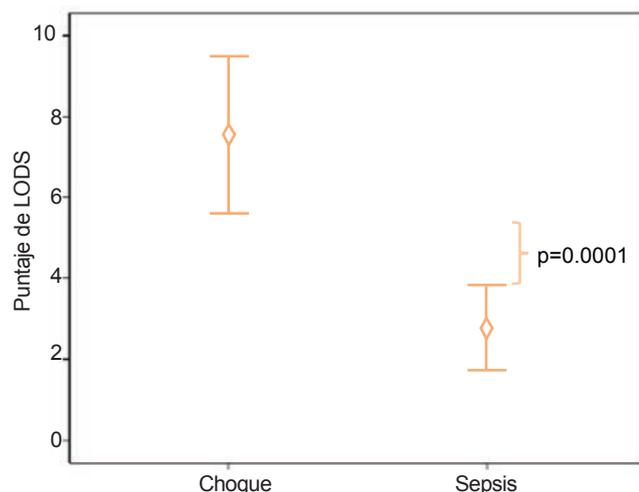


Figura 4. Puntuación de LODS en la población estudiada.

estudio poseían recuentos menores de 50 eosinófilos. Lo anterior puede explicarse por factores que intervienen en el mecanismo de regulación como el secuestro de eosinófilos circulantes (migración al sitio afectado) mediado por la liberación de agentes quimiotácticos.

Como era de esperarse el puntaje de APACHE II correspondió con la severidad del proceso infeccioso con diferencias significativas entre los 2 subgrupos. Dicha

Cuadro 2. Correlación de Pearson de biomarcadores vs. escalas clínicas

Característica	Correlación de Pearson (r^2)	Valor de p
Lactato		
Promedio	0.577	0.001*
>1.8 mmol/L	0.659	0.0001*
Eosinófilos		
Promedio	0.218	0.247
< 50 células/mm ³	0.211	0.264
Puntuación de APACHE II		
Promedio	0.576	0.001*
>18 puntos	0.593	0.0001*
Puntuación de LODS		
Promedio	0.687	0.0001*
>5 puntos	0.591	0.001*

* $p \leq 0.005$

escala se encuentra validada en población nacional como predictor de la mortalidad en Unidades de Terapia Intensiva.

El grado de afectación orgánica puede estimarse al cuantificar el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas integrando un valor numérico a un parámetro fisiológico; éste sirve como puntaje basal al que se le adicionan puntos complementarios en relación con la edad y las comorbilidades (Knaus et al., 1981).

También se evidenciaron diferencias entre los pacientes con choque séptico y sepsis en relación con los puntos obtenidos tras la aplicación de LODS.

Bajo la consigna de establecer el desempeño de los modelos pronósticos de mortalidad empleados en este estudio se efectuaron curvas tipo ROC obteniéndose niveles de discriminación calificados como “muy buenos” a excepción del nivel de eosinófilos (establecido como “pobre”).

Se encontró asociación entre la concentración de lactato >1.8 mmol/L, puntaje de APACHE >18 puntos y LODS >5 con riesgo incrementado de mortalidad; resultados congruentes con lo reportado en publicaciones anteriores.

Con el fin de discriminar entre los instrumentos empleados y establecer aquel con el mejor desempeño e índice de correlación con la mortalidad a 28 días se efectuó la prueba de Spearman reportando R^2 para lactato >1.8 mmol/L ($R^2 = 0.65$), APACHE II >18 puntos ($R^2 = 0.57$) y LODS >5 puntos ($R^2 = 0.59$).

CONCLUSIONES

El lactato es un marcador estrechamente vinculado con la severidad del proceso infeccioso y predice la mortalidad con mayor certeza que las escalas clínicas. El recuento de eosinófilos no se considera un marcador adecuado para la estimación de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico.

Debido las limitaciones de este estudio (como el tamaño reducido de la muestra) se sugiere ser cautelosos en relación con los resultados reportados. Se requieren estudios de investigación complementarios para los nuevos marcadores bioquímicos relacionados con la gravedad del proceso infeccioso y que pudieran dictaminar la evolución clínica del paciente.

REFERENCIAS

1. Angus DC y col. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
2. Bone RC y col. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
3. Dellinger RP, y col. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
4. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, y col. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-242.
5. Hollenberg SM. Vasopressor Support in Septic Shock. *CHEST* 2007;132:1678-1687.
6. Mikkelsen ME., y col. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677.
7. Knaus WA: APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002;137:37-41.
8. Knaus WA, y col. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
9. Le Gall JR. The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005;31(12):1618-1623.
10. Rivers EP y col. Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for early identification of at-risk patient and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008;23:S1-S47.
11. Shapiro NI y col. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-528.
12. Revely JP y col. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240.
13. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999;81:343-350.
14. Bass DA y col. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 1980;65:1265-1271.
15. Zappert J. Ueber das Vorkommen der Eosinophilen Zellen in menschlichen Blute. *Z Klin Med* 1893;23:227-308.
16. Gil H y col. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited. *Rev Med Interne* 2003;24:431-435.
17. Abidi K y col. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical Care* 2008;12:R59.

Causas y prevalencia del derrame pleural en el Hospital General Naval de Alta Especialidad

José Raúl Macías Felipe,* Miguel Quintana Quintana**

RESUMEN

Antecedentes: en México el derrame pleural es muy frecuente con una prevalencia de 400 casos por cada 100 000 habitantes al año; las causas más comunes son falla cardíaca congestiva, neumonía y cáncer. El estudio citológico del líquido pleural, por su simplicidad, es el método más utilizado para diagnosticar el derrame pleural maligno (hasta en un 60%). **Objetivo:** determinar la prevalencia del derrame pleural así como conocer sus causas más frecuentes; evaluar la utilidad de la citología del líquido pleural para el diagnóstico final.

Material y método: estudio retrospectivo, descriptivo y transversal en el que se revisaron 67 expedientes y reportes de citología de líquido pleural de pacientes con derrame pleural, en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2010, en el Hospital General Naval de Alta Especialidad.

Resultados: los resultados obtenidos fueron: la prevalencia de periodo fue de 13.4 por cada 1 000 ingresos en 5 años. La causa más frecuente del derrame pleural fue neoplásica: 43.5% cardiogénica 9.5%, paraneumónica 22%, insuficiencia renal crónica 13% y otras 12%. Sensibilidad y especificidad de la citología del líquido pleural para el diagnóstico fueron 97.7 y 43%, respectivamente. La exactitud de la prueba fue de 79.1% con 2.3% de falsos positivos y 56.5% de falsos negativos.

Conclusión: la utilidad de la citología, con sensibilidad de 97.7% y especificidad de 43%, fue similar a la reportada en la bibliografía internacional.

Palabras clave: derrame pleural, citología de líquido pleural, toracocentesis.

ABSTRACT

Background: In Mexico the pleural effusion is very frequent with a prevalence of 400 cases per 100 000 inhabitants in the year; the most common causes are congestive heart failure, pneumonia and cancer. The cytologic examination of the pleural fluid, because of its simplicity, is the most widely used method to diagnose malignant pleural effusion (up to 60 %). **Objective:** To determine the prevalence of pleural effusion as well as understand their more frequent causes; evaluate the usefulness of the pleural fluid cytology for the final diagnosis.

Material and method: Retrospective, descriptive and cross-sectional study in which 67 cases were reviewed, reports of cytology of pleural fluid of patients with pleural effusion in the period between January 2005 and December 2010, at the Hospital General Naval de Alta Especialidad.

Results: Results were as follows: period prevalence was 13.4 for every 1 000 income in 5 years. The most frequent cause of pleural effusion was neoplastic: 43.5% cardiogenic 9.5 %, paraneumonic 22%, chronic kidney failure 13% and other 12%. Sensitivity and specificity of the pleural fluid cytology in the diagnosis were 97.7 and 43 %, respectively. The accuracy of the test was 79.1% with 2.3% false positive and 56.5% false negative results.

Conclusion: The utility of the cytology, with sensitivity of 97.7% and a specificity of 43%, was similar to that reported in the international bibliography.

Key words: Pleural effusion, pleural fluid cytology, thoracocentesis.

* Residente de tercer año Medicina Interna.

** Especialista en Oncología médica, Jefatura de Oncología Médica Hospital General Naval de Alta Especialidad, México, D.F.

Correspondencia: Dr. José Raúl Macías Felipe. Eje 2 oriente tramo Heroica Escuela Naval núm. 701, Colonia Presidentes Ejidales, CP. 04830 México DF. Correo electrónico: Rj02_@hotmail.com
Recibido: 17 de septiembre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Macías Felipe JR, Quintana Quintana M. Etiología y prevalencia del derrame pleural en el Hospital General Naval de Alta Especialidad. Med Int Mex 2012;28(3):240-243.

www.nietoeditores.com.mx

En México el derrame pleural es muy frecuente, se estima una prevalencia de 400 casos por cada 100 000 habitantes al año¹ pero no existe información precisa de su incidencia. En Estados Unidos la incidencia es de 1 millón de nuevos casos al año.²

Los derrames pleurales se presentan con frecuencia en pacientes que padecen patología pulmonar o pleural propiamente, pero no debemos olvidar que el derrame pleural es casi siempre una manifestación de enfermedades extrapulmonares, particularmente embolismo y enfermedades

cardíacas o de órganos abdominales; se presenta de forma unilateral o bilateral en enfermedades del tejido conectivo o neoplasias. Las causas más comunes son falla cardíaca congestiva, neumonía y cáncer.³

La evaluación de un paciente con derrame pleural de causa no conocida comienza con la toracocentesis diagnóstica, la medición de proteínas y LDH en el líquido pleural, diferenciando entre derrames trasudativos y exudativos mediante los criterios de Light. El tratamiento varía y depende de la causa; será curativo en muchos procesos y paliativo en otros casos.⁴

Mediante el análisis de líquido pleural, de sus características microscópicas, citoquímicas y citológicas, en conjunción con la presentación clínica, se puede llegar a establecer el diagnóstico hasta en 75% de los casos; cuando se utilizan pruebas bioquímicas especiales dicho porcentaje puede aumentar hasta 95%.⁵⁻⁸

La técnica de imagen más utilizada para el diagnóstico del derrame pleural es la radiografía de tórax que permite localizar y diagnosticar la mayoría de los derrames mayores de 200 mL; sin embargo 50 mL de líquido pleural también pueden ser detectados en una proyección lateral a nivel del ángulo costofrénico.⁹⁻¹⁰ La ecografía torácica es muy rentable para guiar la toracocentesis y para diferenciar el derrame pleural maligno del benigno; reduce la incidencia de neumotórax yatrogénico y es superior a la radiografía al diagnosticar y cuantificar el derrame con alta especificidad, particularmente cuando se utiliza la modalidad Doppler color.¹¹⁻¹⁵

En cuanto a la tomografía computada, su utilidad fundamental y no rutinaria, es complementar algunos diagnósticos dudosos en la radiografía convencional, como distinguir un absceso pulmonar periférico de un empiema, líquido pleural de ascitis y engrosamiento pleural localizado o difuso. La utilidad de la resonancia magnética en patología pleural es similar a la de la tomografía y además es de acceso limitado por lo que no es considerada de rutina en el estudio del derrame pleural.¹⁶

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) ha demostrado ser útil en el derrame pleural maligno; sin embargo, las imágenes para distinguir una enfermedad benigna de una maligna son limitadas por falsos positivos en pacientes con inflamación pleural, incluyendo infecciones y pleurodesis con talco.¹⁷

El estudio citológico del líquido pleural es el método más utilizado, por su simplicidad, para diagnosticar el

derrame pleural maligno (hasta en un 60%). La biopsia pleural a ciegas tiene menor rentabilidad que la citología, mientras que la toracoscopia permite asegurar la naturaleza maligna de un derrame pleural en más de 95% de los casos. La bibliografía médica describe una gran variación en la sensibilidad general de la citología pleural para diagnosticar malignidad: oscila entre 40 y 87%.¹⁸ Además, existen trabajos contradictorios con respecto a las variables del líquido pleural que se asocian con una mayor rentabilidad de la citología en el derrame pleural maligno. Así, mientras algunos estudios describen una mayor sensibilidad de la citología en pacientes con concentraciones pleurales bajas de glucosa otros no confirman este hecho.¹⁹⁻²⁰

Las causas del derrame pleural dependen de la región geográfica, de la edad del paciente, de los avances en el diagnóstico y del tratamiento. En este estudio investigaremos la prevalencia del período elegido e investigaremos los diagnósticos etiológicos más frecuentes; asimismo, evaluaremos la utilidad de la citología del líquido pleural en el diagnóstico final.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, retrospectivo y descriptivo. Se revisaron 67 expedientes de pacientes registrados con diagnóstico de derrame pleural en estudio al ingresar a hospitalización, confirmados con radiografías de tórax posteroanteriores y laterales incluyendo, en algunos casos, tomografía computada. A todos los pacientes se les realizó toracocentesis y se recabaron los reportes de las citologías de líquido pleural en el Servicio de Patología durante el periodo comprendido entre el primero de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2010 en el Hospital General Naval de Alta Especialidad.

Del expediente clínico se analizaron parámetros como edad del paciente, género y diagnóstico al egreso del paciente; del Servicio de Patología se analizaron los resultados del análisis de las muestras de líquido pleural obtenidas por toracocentesis, que se tiñeron con la técnica de Papanicolaou y se extendieron en dos laminillas para su examen microscópico. Todas las muestras fueron examinadas por un patólogo que no disponía de información clínica del paciente y se clasificaron como “positivas” o “negativas”. Se consideraron negativas si se observaban células inflamatorias o mesoteliales reactivas o positivas cuando existían células con rasgos atípicos manifiestos.

RESULTADOS

De los 67 casos revisados 41 correspondieron a mujeres con 20 hasta 94 años de edad y 26 hombres con edades de 40 a 81 años (Cuadro 1). La causa más frecuente del derrame pleural fue paraneoplásica, con un total de 26 casos (43.5%) y predominio del sexo femenino (17 casos). El segundo grupo en frecuencia lo constituyó el derrame pleural paraneumónico con 15 casos (22%), afectando principalmente a mujeres con un total de 10 casos; las causas en el resto de pacientes, por orden de frecuencia, fueron: nefropatía crónica, causa cardiogénica y cirrosis hepática (Cuadro 2 y Figura 1).

Como en nuestra serie la causa principal del derrame fue neoplásica pudimos evaluar la utilidad de la citología del líquido pleural como método diagnóstico. En la distribución por tipo histológico el más frecuente fue el adenocarcinoma pulmonar (11 casos) seguido por el cáncer de mama (5 casos). Mediante una tabla de contingencia se obtuvo una exactitud de la prueba de 79.1% con falsos positivos de 2.3% y falsos negativos de 56.5% (Cuadro 3).

Sensibilidad y especificidad de la citología del líquido pleural para el diagnóstico fueron 97.7 y 43%, respectivamente. De acuerdo con nuestros resultados la prevalencia del período fue de 13.4 por cada 1 000 ingresos en 5 años (Cuadro 4).

Cuadro 1. Edad total de la población estudiada por género

Hombres	26	Edad	40-81
Mujeres	41	Edad	20-94

Cuadro 2. Distribución de casos de derrame pleural por género y diagnóstico definitivo

Diagnóstico	Género		Edad	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Paraneoplásico	9	17	72 ± 6	63 ± 31
Paraneumónico	5	10	60 ± 20	49 ± 29
Nefropatía crónica	6	4	69 ± 12	68 ± 11
Cardiogénico	3	4	61 ± 2	56 ± 11
Otros	4	5	51 ± 2	70

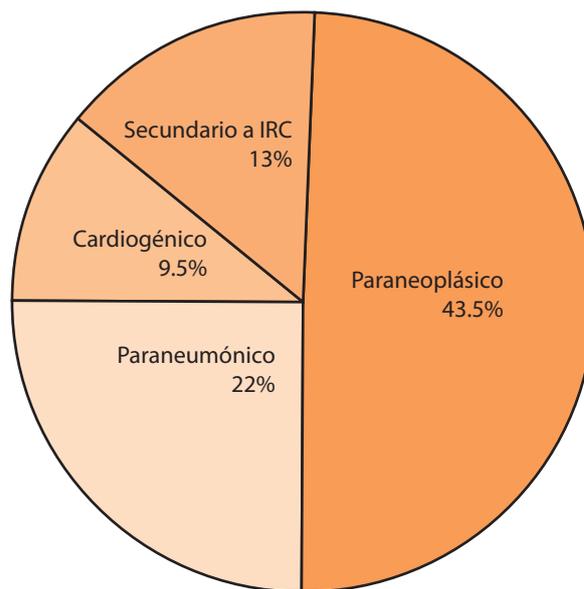


Figura 1. Causas del derrame pleural.

Cuadro 3. Contingencia. Citología de líquido pleural

	Diagnóstico definitivo		Total
	Positivo a malignidad	Negativo a malignidad	
Citología positiva a malignidad	10	1	11
	43.50%	2.30%	16.40%
Citología negativa a malignidad	13	43	56
	56.50%	97.70%	83.60%
Total	23	44	67
	100%	100%	100%

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los derrames pleurales paraneoplásicos y paraneumónicos son los más comunes entre los derrames pleurales exudativos. Los tumores que causan aproximadamente 75% de los derrames pleurales por cáncer son el carcinoma pulmonar y el carcinoma de mama, principalmente. El descubrimiento de células malignas en el líquido pleural, a pesar de las técnicas empleadas, no siempre identifica la causa del derrame. Sin embargo, en entre 5 y 15% de todos los casos la citología, como método diagnóstico,

es de relevancia pues sus sensibilidad y especificidad se asemejan a las reportadas en la bibliografía internacional.

Se puede concluir que debe establecerse la causa más frecuente de los derrames pleurales para poder hacer más eficientes los métodos de diagnóstico. En esta revisión pudimos confirmar que la citología constituye una exploración obligada en cualquier derrame pleural pues permite, de una forma sencilla y rápida, detectar malignidad; su eficiencia diagnóstica depende de las series publicadas y de las muestras tomadas y varía de 66 a 88%. En nuestra serie el porcentaje fue muy parecido al reportado en la bibliografía mundial pero nuestros datos se vieron limitados por la naturaleza retrospectiva del análisis.

REFERENCIAS

- Morales Gomez J, Narvaez Porras, Salazar Lezama, Martínez Murillo. Guía de Práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. IMSS, 2009; p:8.
- Richard W. Light MD. Approach to the patient. Pleural Diseases. 5th Edition Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p: 109-119.
- Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346:1971-1974.
- Porcel JM, Richard W Light. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. Am Fam Physician 2006;73:1211-1220.
- Bielsa S, Panadés MJ, Egido R, Rue M, Salud A, Matías-Guiu X, Rodríguez-Panadero F, Porcel JM. Rentabilidad del estudio citológico pleural en el derrame maligno. An Med Interna 2008;25:173-177.
- Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. Chest 2003;124:978-983.
- Villena V, López-Encuentra A, García-Luján R, Echave-Sustaeta J, Martínez CJ. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. Chest 2004;125:156-159.
- Romero-Candeira S, Hernández L. The separation of transudates and exudates with particular reference to the protein gradient. Curr Opin Pulm Med 2004;10:294-298.
- Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, et al. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. Acad Radiol 1996;3:103-109.
- Porcel JM, Madronero AB, Pardina M, et al. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. Respirology 2007;12:234-239.
- Barnes TW, Morgen thaler TI, Olson EJ, et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. J Clin Ultrasound 2005;33:442-446.
- Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis. A prospective randomized study comparing three different methods. Arch Intern Med 1990;150:873-877.
- Lipscomb DJ, Flower CDR, Hadfield JW. Ultrasound of the pleura: an assessment to fits clinical value. Clin Radiol 1981;32:289-290.
- Wu RG, Yuan A, Liaw YS, et al. Image comparison of real-time gray-scale ultrasound and colour Doppler ultrasound for use in diagnosis of minimal pleural effusion. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:510-514.
- N Qureshi, N Rahman, F Gleeson. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. Thorax 2009;64:139-143.
- Kearney SE, Davies CWH, Davies RJO. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. Clin Radiol 2000;55:542-547.
- Naresh C Gupta, John S Rogers, Geoffrey M Graeber, Jessica L Gregory, Usman Waheed, David Mullet, BA. Clinical Role of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Patients With Lung Cancer and Suspected Malignant Pleural Effusion. Chest 2002;122:1918-1924.
- Clare Hooper, Y C Gary Lee, Nick Maskell. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17.
- Rahman NM, Davies RJ, Gleeson FV. Investigating suspected malignant pleural effusion. BMJ 2007;334:206-207.
- Mark E Roberts, Edmund Neville, Richard G Berrisford, George Antunes, Nabeel J Ali. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40.

Efecto del trandolapril y su combinación a dosis fija con verapamilo sobre los niveles de biopterinas en pacientes diabéticos hipertensos

Montserrat Berenice Duran-Salgado,* Hilda Vargas-Robles,** Leonardo Del Valle-Mondragón,***
Bruno Alfonso Escalante-Acosta,**** Alberto Francisco Rubio-Guerra*

RESUMEN

La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor esencial para la síntesis de óxido nítrico; la disminución de su síntesis o su oxidación a dihidrobiopterina (BH2) provoca disfunción endotelial y aterosclerosis. Se ha postulado que el índice BH4/BH2 sea más importante que los valores de BH4 para mantener una adecuada función endotelial. Tanto los inhibidores de enzima convertidora como los calcioantagonistas han mostrado que mejoran la función endotelial.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del trandolapril (T) y su combinación a dosis fija con verapamilo (TV) en los niveles de biopterinas y en el índice BH4/BH2 en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2.

Material y método: cuarenta pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, sin tratamiento antihipertensivo previo, fueron asignados aleatoriamente a alguno de dos grupos de 20 pacientes. Un grupo recibió TV dosis 2/180 mg una vez al día y el otro grupo recibió T, dosis 2 mg diarios. En ambos grupos el tratamiento duró 3 meses. BH4 y BH2 se midieron por cromatografía líquida de fase reversa con fluorescencia al inicio y el final del estudio. Los pacientes fueron evaluados mensualmente y se registró presión arterial, glucemia de ayuno y efectos adversos. El análisis estadístico se realizó con las pruebas de Shapiro-Wilk y Wilcoxon.

Resultados: Todos los pacientes presentaron una reducción significativa de la presión arterial, los 2 regímenes terapéuticos aumentaron los niveles de BH4 (TV: 3.85 a 9.95; T: 5.23 a 10.13) y redujeron también los niveles de BH2 (TV: 9.94 a 6.87; T: 8.36 a 7.47) además de mejorar el índice BH4/BH2 (TV: 0.39 a 1.45; T: 0.63 a 1.35). Sin embargo, el incremento de BH4 con TV fue significativamente mayor ($p < 0.05$) que el observado con T. Lo mismo sucedió con el índice BH4/BH2 ($p < 0.01$). Ningún paciente presentó efectos adversos.

Conclusión: Nuestros resultados muestran que dosis fija de TV brinda un beneficio mayor sobre los niveles de las biopterinas que la monoterapia. Esto explica, al menos en parte, los efectos favorables de las combinaciones que incluyen un calcioantagonista con un inhibidor de la enzima convertidora en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular.

Palabras clave: tetrahidrobiopterina, dihidrobiopterina, trandolapril, verapamilo, pacientes hipertensos con diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Tetrahydrobiopterin (BH4) plays an essential role in regulating nitric oxide (NO) synthesis. When BH4 oxidized to dihydrobiopterin (BH2), leads to endothelial dysfunction and atherosclerosis. Recent studies show that BH4/BH2 ratio may be even more important than absolute BH4 for an adequate endothelial function. Both calcium channel blockers (CCB) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) have shown to improve endothelial function. The aim of this study was to evaluate the effect of trandolapril (T) and its fixed-dose combination with verapamil (TV) on biopterin levels and in BH4/BH2 ratio in hypertensive type-2 diabetic patients.

Material and Methods: Forty type-2 diabetic patients with never-treated hypertension were randomly assigned to two groups. One group received TV 2/180 mg once a day; the other group received T 2 mg once a day. Medication time in both groups: 3 months. BH4 and BH2 were measured by reverse phase high performance liquid chromatography with fluorescence detection at the beginning and end of the study. Patients were evaluated monthly for blood pressure, fasting serum glucose and adverse events. Statistical analysis was performed with the Shapiro-Wilk and Wilcoxon test.

Results: All patients experienced a significant reduction of blood pressure. Both therapeutics regimens increased the levels of BH4 (TV 3.85 to 9.95, T 5.23 to 10.13) and decreased the levels of BH2 (TV 9.94 to 6.87, T 8.36 to 7.47), and improved the BH4/BH2 ratio (TV 0.39 to 1.45, T 0.63 to 1.35) However TV produces a significantly greater increase in the BH4 levels ($p < 0.05$) and in the BH4/BH2 ratio ($p < 0.01$) when compared with monotherapy. No patient suffered adverse events.

Conclusion: Our results shown that a fixed dose of TV has more beneficial effects on biopterin parameters than monotherapy. This may explain the beneficial effects seen with combinations that included a CCB with an ACEI in high risk hypertensive patients.

Key words: Tetrahydrobiopterin, Dihydrobiopterin, Trandolapril, Verapamil, Hypertensive diabetic patients.

El endotelio vascular tiene como función conservar la integridad del sistema vascular. Entre las actividades que realiza para lograrlo destacan: controlar la contracción y relajación vascular, la fibrinólisis, inhibir la adhesión plaquetaria y de leucocitos, evitar la proliferación de las células musculares y mantener un estado antitrombótico y antiinflamatorio.¹

El mecanismo fundamental para un buen funcionamiento endotelial es la producción y disponibilidad constante de óxido nítrico. La disfunción endotelial se presenta cuando la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) disminuye (por reducción en la síntesis o aumento en la degradación), lo que lleva a un estado vasoconstrictor, proliferativo, proinflamatorio y procoagulante; esta situación facilita el daño vascular y el desarrollo de hipertensión y aterosclerosis.²

La BH4 es un cofactor indispensable para el funcionamiento de la sintasa de óxido nítrico (eNOS); cada monómero de la sintasa tiene un sitio de unión al cofactor en el dominio de oxigenasa de la enzima, como eNOS es funcionalmente un dímero se requieren 2 moléculas de BH4 para una adecuada actividad de la enzima.² Durante este proceso, que es completamente dependiente de BH4, el cofactor dona electrones al complejo Heme-Fe-O-O de la enzima permitiendo la oxidación de L-arginina y la liberación de óxido nítrico. De esta manera se transforma en el radical trihidrobiopterina-H⁺ (BH3-H⁺) que es reducido a BH4 por la acción de las flavinas ligadas a eNOS mediante transferencia de electrones.²

Cuando las concentraciones de BH4 disminuyen en la célula endotelial (por disminución en su síntesis o aumento

en la oxidación) hay un desacoplamiento entre el oxígeno y el proceso de oxidación de L-arginina, lo que genera aniones superóxido y menor producción de óxido nítrico. Este hecho da lugar a disfunción endotelial.³

Por otra parte, el aumento de estrés oxidativo dentro de la célula endotelial favorece que la BH4 se oxide a dihidrobiopterina (BH2) que carece de actividad como cofactor pero que compete con la BH4 por el dominio de oxigenasa del eNOS; esto interfiere con la actividad de la enzima, reduce la producción de ON y genera disfunción endotelial (Figura 1).²

Recientemente se ha postulado que el índice BH4/BH2 es más importante que los valores de BH4 para mantener un adecuado funcionamiento de la eNOS.⁴

Diversos fármacos, como las estatinas y algunos antihipertensivos aumentan la concentración de BH4 y también el índice BH4/BH2. Es probable que ello contribuya a la normalización de la función endotelial que acompaña su uso.²

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del trandolapril (T), y de su combinación a dosis fija con verapamilo (TV), en los niveles de las biopterinas y en el índice BH4/BH2 en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

MATERIAL Y MÉTODO

En este estudio clínico incluimos 40 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 sin tratamiento antihipertensivo previo. Después de recabar su consentimiento informado fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de 20 pacientes cada uno. Un grupo recibió la combinación a dosis fija de trandolapril y verapamilo (TV): 2/180 mg una vez al día; el otro grupo recibió trandolapril (T): 2 mg diarios. En ambos grupos la duración del estudio fue de tres meses. Los pacientes fueron evaluados mensualmente para registró de su presión arterial, glucemia en ayuno y efectos adversos.

Se excluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina > 2.5 mg/dL), diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 descompensada (glucemia > 200 mg/dL), enfermedades reumáticas, neoplasias, antecedentes de infarto agudo de miocardio o enfermedad vascular cerebral; historia de abuso de

* Hospital General de Ticomán SSDF, México DF.

** Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México DF.

*** Instituto Nacional de Cardiología. México DF.

**** CINVESTAV Monterrey, Nuevo León. México.

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra. Plan de San Luis S/N esq Bandera. México 07330 DF. Tel. y fax: (52 555) 5754 13 90. Correo electrónico: clinhta@hotmail.com
Recibido: 5 de marzo 2012. Aceptado: abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Duran-Salgado MB, Vargas-Robles H, Del Valle-Mondragón L, Alfonso Escalante-Acosta B, Rubio-Guerra AF. Efecto del trandolapril y su combinación a dosis fija con verapamilo sobre los niveles de biopterinas en pacientes diabéticos hipertensos. *Med Int Mex* 2012;28(3):244-248.

www.nietoeditores.com.mx

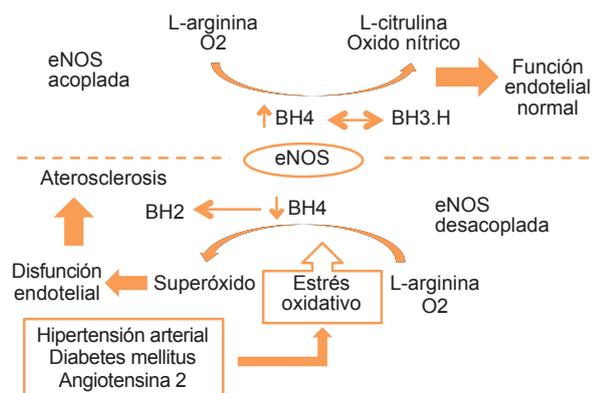


Figura 1.

alcohol o drogas psicotrópicas, antecedente de ingesta de antihipertensivos, estatinas y glitazonas.

Todas las muestras se tomaron por punción venosa (aproximadamente 15 mL), después de un ayuno de 8 horas, en tubos sin anticoagulante. Las muestras para química sanguínea y perfil de lípidos se enviaron al laboratorio y las requeridas para determinación de biopterinas se centrifugaron a 800 rpm durante 15 minutos, posteriormente se separó el suero y se guardó a -70°C hasta ser procesado.

Se hicieron en forma inmediata las determinaciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFPE), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP). La cuantificación del colesterol LDL se realizó mediante el método de Friedewald en pacientes que presentaron valores de triglicéridos < 400 mg/dL; en quienes tenían valores superiores el LDL se determinó directamente.

Las BH4 y BH2 se midieron por cromatografía líquida de fase reversa con fluorescencia al inicio y el final del estudio. El análisis estadístico se realizó con las pruebas de Shapiro-Wilk y Wilcoxon. Los datos se presentan como promedios \pm desviaciones estándar y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación de nuestro hospital y se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos.

RESULTADOS

Las características basales en ambos grupos se muestran en el cuadro 1. Todos los pacientes presentaron una reducción significativa de la presión arterial. En el grupo con dosis fija de TV ésta disminuyó de $174 \pm 12/94 \pm 8$ mm Hg a $131 \pm 9/79 \pm 4$ mm Hg ($p < 0.005$); en el grupo tratado solamente con T de $176 \pm 15/92 \pm 13$ mm Hg a $134 \pm 12/81 \pm 7$ mm Hg ($p < 0.005$).

Los dos regímenes terapéuticos aumentaron los niveles de BH4 (TV: 3.85 a 9.95; T: 5.23 a 10.13) y redujeron los de BH2 (TV: 9.94 a 6.87; T: 8.36 a 7.47). Ambos tratamientos mejoraron el índice BH4/BH2 (TV: 0.39 a 1.45; T: 0.63 a 1.35). Sin embargo, al analizar estadísticamente los resultados encontramos que el incremento de BH4 con dosis fija de TV fue significativamente mayor ($p < 0.05$) que el observado únicamente con T. Lo mismo sucedió con el índice BH4/BH2 ($p < 0.01$).

Ningún paciente tuvo cambios significativos en la frecuencia cardíaca: en el grupo TV la modificación fue de 76 ± 4 X' a 75 ± 5 X' y en el grupo T de 76 ± 7 X' a 76 ± 5 X' ($p > 0.05$).

Ningún paciente presentó efectos adversos.

DISCUSIÓN

En el manejo del paciente diabético con hipertensión arterial las guías de tratamiento recomiendan iniciar con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{5,6} Sin embargo, la mayoría de los pacientes va a requerir al menos dos fármacos para alcanzar la meta terapéutica ($< 130/80$ mm Hg); en tal caso las mismas guías sugieren agregar un segundo agente con distinto mecanismo de acción, usualmente un antagonista del calcio o un diurético tiazídico.

En este estudio encontramos que la combinación a dosis fija de trandolapril con verapamilo produjo una mejoría de los valores de biopterinas más acentuada que la monoterapia con trandolapril; es importante señalar que nuestros pacientes no habían recibido estatinas ni antihipertensivos que se ha demostrado que modifican los valores de las biopterinas, lo cual hubiera introducido un sesgo.⁷

La hipertensión y la DM2 son promotores de disfunción endotelial e inflamación vascular, ambas entidades clínicas son precursoras del desarrollo de aterosclerosis; de igual manera los efectos proinflamatorios de la angiotensina 2 son bien conocidos.⁸

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

	TV	T	p
Edad	59.6 ± 9.1 Años	60 ± 9.2	Ns
Sexo (M/F)	8/12	7/13	Ns
Glucemia basal	133 ± 29	135 ± 30	Ns
Índice de masa corporal	30.4 ± 5	30.4 ± 4	Ns
LDL	126.5 ± 27	125 ± 29	Ns
Presión arterial	174 ± 12/94 ± 8 mm Hg	176 ± 15/92 ± 13 mm Hg	Ns
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	8.52 años	8.46 años	Ns
Tiempo de evolución de la hipertensión	11.4 años	11.3 años	Ns

Como se mencionó previamente una menor disponibilidad de BH4 provoca un desacople entre eNOS y L-arginina; esto ocasiona que la enzima produzca radicales libres de oxígeno en lugar de óxido nítrico. Particularmente, el peroxinitrito oxida la BH4 a BH2 dando lugar a disfunción endotelial.² De hecho, una de las principales causas de disfunción endotelial en animales de experimentación con resistencia a la insulina es la reducción en la disponibilidad de BH4.⁹

El déficit de BH4 en las células endoteliales se ha involucrado entre los mecanismos que llevan a la patología vascular, incluida la aterosclerosis¹⁰ y algunos autores han propuesto que la oxidación de BH4 a BH2 sea la causa más común de disfunción endotelial que conduce a enfermedad vascular.¹¹ Se sabe que la BH4 reduce la inflamación de la pared arterial y la expresión de moléculas de adhesión en aortas de rata,¹² ambas situaciones están involucradas en el desarrollo de aterosclerosis.^{1,2} El aumento en los valores de la BH4, pero fundamentalmente la mejoría en el índice BH4/BH2 que, como se mencionó previamente, parece ser más importante que los valores de la BH4 para mantener un adecuado funcionamiento de la eNOS⁴ podría tener implicaciones terapéuticas.

En el estudio *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) la combinación a dosis fija de benazeprilo/amlodipina fue superior a la combinación benazeprilo/diurético para reducir las complicaciones renales¹³ y la mortalidad cardiovascular¹⁴ a pesar de haberse dado una reducción similar de la presión arterial en ambos grupos; en dicho estudio 60% de los pacientes eran diabéticos. Una de las razones del menor número de desenlaces en quienes recibieron la combinación benazeprilo/

amlodipina en este estudio podría ser la mejoría inducida sobre la función endotelial a través de las concentraciones de biopterinas, aunque este hecho requiere ser confirmado en otro estudio.

Aunque sería esperable una reducción de la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con verapamilo no la encontramos en este estudio; no tenemos una explicación pero lo hemos reportado previamente y podría deberse a una respuesta idiosincrática de los mexicanos.^{8,15}

En conclusión, nuestros resultados muestran que aunque ambos manejos mejoran los niveles de biopterinas, la combinación a dosis fija de trandolapril/verapamilo (TV) produce niveles mayores de BH4 y una mejoría en el índice BH4/BH2 al compararse con la monoterapia con trandolapril (T).

Esto puede explicar, al menos parcialmente, los resultados de algunos estudios que muestran que las combinaciones que incluyen un inhibidor del eje renina-angiotensina con un antagonista del calcio reducen el daño a órgano blanco por mecanismos que no están relacionados con sus efectos antihipertensivos.

REFERENCIAS

1. Rubio AF, Vargas H, Maceda A, Vargas G, Rodriguez L, Escalante BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin and Experiment Hypertens* 2010;32:308-310.
2. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ramos-Brizuela LM, Escalante-Acosta BA. Is tetrahydrobiopterin a therapeutic option in diabetic hypertensive patients? *Integr Blood Press Contr* 2010;3:125-132.
3. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9220-9225.

4. Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K y cols. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio. A possible marker of endothelial dysfunction. *Cir J* 2009;955-962.
5. The Seven report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. JNC 7. Complete version. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
6. Programa de Salud del Adulto y del Anciano del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud. Guía de Tratamiento Farmacológico y Control de la Hipertensión Arterial Sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2011;22:1A-21A.
7. Antoniadis C, Bakogiannis C, Leeson P, Guzik TJ, Zhang MH, Tousoulis D. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2011;124:335-345.
8. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens* 2008;30:682-688.
9. Heitzer T, Krohn K, Albers S, Meinertz T. Tetrahydrobiopterin improves endothelial vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:1435-1438.
10. Vázquez-Vivar J. Tetrahydrobiopterin, Superoxide and Vascular Dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2009;15(47):1108-1119.
11. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. From marvel to menace. *Circulation* 2006;113:1708-1714.
12. Schmidt TS, McNeill E, Douglas G, Crabtree MJ, Hale AB, Khoo J, y cols. Tetrahydrobiopterin supplementation reduces atherosclerosis and vascular inflammation in apolipoproteína E-knockout mice. *Clinical Science* 2010;119:131-142.
13. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-1181.
14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
15. Rubio AF, Arceo A, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Ramos LM. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in patients with stage-2 hypertension inadequately controlled by monotherapy. *Clin Drug Invest* 2005;25:445-451.

Evaluación de marcadores bioquímicos en individuos con neumonía comunitaria grave por influenza A (H1N1) en Oaxaca, México

Eduardo Revilla-Rodríguez,^{1,2} Verónica Olvera-Sumano,^{1,7} María R. Ruiz-Olivera,² José A. Baltazar-Torres,⁵ Mario Acosta-Castellanos,¹ Héctor Sánchez-Valencia,⁴ Oscar García-López,^{2,4} Jesús Elizarrarás-Rivas,³ J Omar López-Ortíz,³ Andrea Barrios-Miranda,^{1,2} Ricardo M Cerda-Flores⁶

RESUMEN

Introducción: la influenza estacional es una enfermedad infecciosa prevenible por vacunación y sujeta a vigilancia epidemiológica desde 1947.

Material y métodos: cohorte retrospectiva en tres unidades de cuidados intensivos de Oaxaca, México. Revisamos expedientes de pacientes mayores de 18 y menores de 70 años de edad con influenza por virus A (H1N1) entre el 1 marzo y el 31 de diciembre de 2009.

Resultados: de 40 expedientes se registraron: edad promedio de 40.68 (\pm 11.86) años; 23 hombres (57.5%) y 17 mujeres (42.5%); IMC de 33.34 (\pm 7.3). Diabetes mellitus en 17.5%, hipertensión arterial sistémica en 10% y obesidad en 60% de los casos. Del total 97.5% requirió ventilación mecánica 15.1 (\pm 11.72) días; promedio de 14.38 (\pm 11.67) días estancia en la unidad de cuidados intensivos y 18.88 (\pm 14.24) días de estancia hospitalaria. La mortalidad fue 67.5%. El análisis comparativo al ingreso y egreso de cuidados intensivos mostró diferencias significativas en leucocitos, albúmina, pH, PaCO₂ y bicarbonato. En el grupo de sobrevivientes observamos diferencias significativas en: días ventilación mecánica, estancia en cuidados intensivos y hospitalaria, así como bandas al ingreso. Al egreso hubo diferencias significativas en todas las variables, excepto en el fibrinógeno. Parámetros ventilatorios y gasométricos sin diferencias significativas al ingreso y al egreso, todas las variables excepto bicarbonato mostraron diferencias significativas.

Discusión: La neumonía comunitaria grave secundaria a influenza A (H1N1) afectó población joven con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad pero no influyó en la mortalidad. La mortalidad encontrada se aproxima a la de reportes previos publicados en México.

Palabras clave: neumonía comunitaria grave, marcadores bioquímicos, influenza A (H1N1).

ABSTRACT

Background: Seasonal flu is an infectious disease under epidemiological surveillance in México since 1947.

Material and Methods: We performed a retrospective cohort study in three Intensive Care Units (ICU) of Oaxaca, México, by review of patient records in a range of 18 to 70 years, infected by influenza virus A (H1N1) between March 1 and December 31, 2009.

Results: Forty records were reviewed. The average age of patients was 40.68 (\pm 11.86 years), 57.5% (23) were men and 42.5% (17) women, mean BMI was 33.34 (\pm 7.3). We found diabetes in 17.5%, hypertension in 10% and obesity in 60% patients. 97.5% required mechanical ventilation (MV) for 15.1 (\pm 11.72) days, mean 14.38 \pm 11.67 days of intensive care staying and 18.88 \pm 14.24 of the residence time. Mortality was 67.5%. Comparative analysis at admission and discharge showed significant differences in biochemical makers like leukocyte count and albumin, pH, PaCO₂ and bicarbonate levels. Survival group showed significant differences for: MV days, intensive care and residence time as well immature forms in leukocyte count. At discharge there were significant differences in all variables except fibrinogen levels. Ventilator and blood gas parameters had not significant differences in admission, all the discharge values except bicarbonate showed significant differences.

Discussion: The severe community-acquired pneumonia due to influenza A (H1N1) affects young population with comorbidities such as mellitus diabetes, hypertension and obesity, but did not affect mortality. The reported mortality in this paper is similar to previous reports in México.

Key words: Severe community-acquired pneumonia, Biochemical markers, Influenza A (H1N1).

La influenza estacional o interpandémica es una de las enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación de mayor incidencia en el mundo. Sujeta a vigilancia epidemiológica desde 1947¹ es indistinguible de la influenza pandémica ya que puede asociarse con las mismas complicaciones médicas; es de dispersión rápida y confiere al individuo que la padece gran susceptibilidad a desarrollar insuficiencia respiratoria aguda en diferentes grupos de edad.² En México, estimaciones recientes demuestran que hasta 10 000 personas mueren cada año por complicaciones asociadas con esta enfermedad.³

A finales de 1997 se presentaron en países del sureste asiático casos de influenza humana producidos por el virus A (H5N1) de origen aviar. Esta enfermedad se asoció con letalidad elevada y desde entonces la amenaza de una pandemia de influenza producida por este virus había estado latente.⁴

En marzo de 2009 fueron identificados y reportados los primeros casos de influenza A (H1N1) en Estados Unidos (EU) y México.⁵

Uno de los primeros casos diagnosticados y reportados en México se presentó en el Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”, de la ciudad de Oaxaca. El reporte confirmatorio fue emitido por el Laboratorio Nacional de Microbiología de la Oficina de Salud Pública de Canadá

el 17 de abril de 2009. Y aunque los servicios de salud hicieron su mejor esfuerzo por contener la diseminación de la enfermedad para el 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia de gripe desde 1968.⁶

Cuando se hizo oficial la presencia de influenza por virus A (H1N1) en México ya habían ocurrido 20 defunciones atribuidas a la enfermedad⁷ y la influenza se encontraba en franca fase de epidemia; de tal manera que se presentó una oleada de casos confirmados, probables y/o sospechosos, de los cuales un alto porcentaje requirió atención en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los hospitales públicos de la ciudad.⁸

La enfermedad se diseminó rápidamente a través del planeta. En el polo sur las UCI enfrentaron un reto sin precedentes; en agosto de 2009 poco más de 25% de los pacientes que habían sido hospitalizados en Australia y Nueva Zelanda tenían sospecha o confirmación de influenza A (H1N1). En el hemisferio norte los principales países afectados fueron EU, Canadá, Inglaterra y España, pero para finales de agosto todos los países tenían casos y muertes reportadas por gripe pandémica.⁹

En México, el grupo más numeroso de pacientes graves y las muertes ocurrieron durante el primer brote, entre el 18 de marzo y el 1 de junio de 2009. En este lapso de tiempo se presentaron un total de 5 029 casos y 97 muertes documentadas. Para agosto de 2009 fueron reportados en el continente americano 116 046 casos y 2 234 muertes; alrededor del mundo hubo 277 607 casos y 3 205 muertes.¹⁰

Tres estudios mexicanos reportaron su experiencia en el manejo de pacientes con influenza A (H1N1). En el primero de ellos, Pérez Padilla y sus colaboradores reportaron 18 casos confirmados. De estos, 12 (66%) requirieron ventilación mecánica y la mortalidad fue de 58%. De los pacientes fallecidos 71% había desarrollado insuficiencia renal aguda en algún momento de la enfermedad. Este fue uno de los primeros estudios mexicanos publicados y no reportó factores de riesgo asociados con mortalidad.¹¹

Domínguez y sus colaboradores reportaron 58 pacientes con influenza A (H1N1) confirmada, sospechosa o probable. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital fue de 6 días, la edad promedio de los pacientes fue de 44 años, 36% tenían obesidad (IMC >30) y la mortalidad fue de 41.4%. En este estudio se identificaron como factores de riesgo asociados con la muerte la gravedad de la enfermedad al ingreso (evaluada mediante

¹ Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca.
² Hospital General de Zona “Dr. Demetrio Mayoral Pardo”, IMSS, Oaxaca, Oax.
³ Delegación de Investigación en Salud, IMSS, Oaxaca, Oax.
⁴ Hospital Regional “Presidente Juárez”, ISSSTE, Oaxaca, Oax.
⁵ UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D.F.
⁶ Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.
⁷ Facultad de Medicina. Universidad Regional del Sureste, Oaxaca.

Correspondencia: Dr. Eduardo Revilla Rodríguez/Dra. Verónica Olvera Sumano. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca. Calle Aldama S/N. San Bartolo Coyotepec, Oaxaca, México. Tel 01-951-5018080 Ext. 1150-1095. Correos electrónicos: eduardo-revilla@hotmail.com/verónica_o_s@hotmail.com
 Recibido: 25 de marzo 2012. Aceptado: abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Revilla-Rodríguez E, Olvera-Sumano V, Ruiz-Olivera MR, Baltazar-Torres JA, Acosta-Castellanos M, Sánchez-Valencia H et al. Evaluación de marcadores bioquímicos en individuos con neumonía comunitaria grave por influenza A (H1N1) en Oaxaca, México. *Med Int Mex* 2012;28(3):249-255.

escala APACHE II y SOFA), hipoxemia refractaria y concentraciones séricas elevadas de creatina-cinasa (CPK).¹²

Gómez y sus colaboradores reportaron 18 casos confirmados, de los cuales 11 correspondieron a influenza A (H1N1), 5 a virus de influenza A que no se pudieron subtipificar y 1 con influenza estacional por virus A (H3N2). Los 18 pacientes fueron ingresados a la UCI y la mortalidad fue de 55.55%. Este estudio tampoco identificó factores de riesgo para gravedad de la enfermedad o para mortalidad.¹³

Durante esta pandemia la mortalidad en México fue de alrededor de 60%. Si bien la mayoría de los casos presentaron como complicación de la infección neumonía comunitaria grave, en los casos más graves se presentaron alteraciones multisistémicas que condicionaron el desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple y contribuyeron a la elevada tasa de mortalidad.

El propósito del presente estudio es describir el perfil epidemiológico de los pacientes con neumonía comunitaria grave (NCG) por influenza A (H1N1) atendidos en tres UCI de hospitales del Sector Salud de la ciudad de Oaxaca y el comportamiento de diferentes marcadores bioquímicos de función orgánica en estos enfermos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, en tres UCI de la ciudad de Oaxaca, México. Fueron analizados 18 expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 y menores de 70 años con sospecha, probabilidad o confirmación de influenza por el virus A (H1N1), ingresados a la UCI entre el 1 de marzo y el 31 de diciembre de 2009. Se utilizaron las definiciones operacionales para caso sospechoso, probable o confirmado de influenza A (H1N1) propuestas por los *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) de los EU.¹⁴ Se excluyeron los pacientes cuyo expediente clínico careciera de la información necesaria para realizar el estudio.

Se registraron los siguientes datos demográficos y clínicos, tanto al ingreso como al egreso de la UCI: edad, género, índice de masa corporal (IMC), comorbilidad, biometría hemática, química sanguínea y gasometría arterial. Fue registrado, además, el uso de ventilación mecánica, los parámetros ventilatorios utilizados al ingreso y al egreso de la UCI y los días de apoyo mecánico ventilatorio. Finalmente, se registraron los días de estancia en la UCI y en el hospital; así como la mortalidad.

Las variables numéricas se expresan como promedio \pm desviación estándar y las nominales como porcentaje. Para la comparación de las variables numéricas se utilizó la prueba t de Student y las variables nominales fueron comparadas utilizando la prueba χ^2 . Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El protocolo fue aprobado por los comités de investigación de los hospitales participantes. Por la naturaleza retrospectiva del estudio no se consideró necesario el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Fueron analizados un total de 40 expedientes de pacientes con Influenza A (H1N1) ingresados a las unidades de cuidados intensivos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos de tres instituciones de salud de la ciudad de Oaxaca.

La población analizada reportó un promedio de edad de 40.68 (\pm 11.86 años) con una distribución por sexos de 23 hombres (57.5%) y 17 mujeres (42.5%); índice de masa corporal de 33.34 (\pm 7.3). Fueron documentadas comorbilidades como diabetes mellitus (17.5%), hipertensión arterial (10%) y obesidad (60%).

Requirieron ventilación mecánica asistida 97.5% de los casos durante 15.1 (\pm 11.72) días; con un promedio de 14.38 (\pm 11.67) días estancia en la UCI y 18.88 (\pm 14.24) días de estancia hospitalaria. La mortalidad fue de 67.5% (Cuadro 1).

Se realizó análisis comparativo, al ingreso y al egreso de la UCI, de elementos formes y bioquímicos en sangre encontrando diferencias estadísticamente significativas en leucocitos y albúmina con un valor de p menor a 0.05 (Cuadro 2); así como de parámetros ventilatorios y gasométricos en donde fueron documentadas diferencias estadísticamente significativas en potencial de hidrogeniones, presión parcial de bióxido de carbono arterial y bicarbonato (Cuadro 3)

Posteriormente se realizó un análisis comparativo de todas estas variables considerando la supervivencia y no supervivencia de los pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: días de ventilación mecánica asistida, días de estancia en UCI y días de estancia hospitalaria (Cuadro 4).

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con influenza A H1N1 ingresados a la UCI

N	40
Edad (años)	40.68 ± 11.86
Sexo masculino (%)	57.5
IMC	33.34 ± 7.3
Comorbilidad (%)	
DM	17.5
HTA	10
Obesidad	60
Ventilación mecánica (%)	97.5
Días de ventilación mecánica	15.1 ± 11.72
Días de estancia en la UCI	14.38 ± 11.67
Días de estancia en el hospital	18.88 ± 14.24
Mortalidad (%)	67.5

UCI = unidad de cuidados intensivos; IMC = índice de masa corporal; DM = diabetes mellitus; HTA = hipertensión arterial.

Cuadro 2. Elementos formes y bioquímicos en sangre de los pacientes con influenza A (H1N1) al ingreso y al egreso de la UCI

	<i>Al ingreso a la UCI</i>	<i>Al egreso de la UCI</i>	<i>p</i>
Leucocitos 10 ³ /mm ³	10.35 ± 6.86	16.19 ± 9.72	<0.05
Neutrófilos (%)	75.16 ± 26.62	73.37 ± 11.19	0.336
Linfocitos (%)	12 ± 6.62	12.83 ± 8.92	0.864
Bandas (%)	6.95 ± 6.71	8.24 ± 9.11	0.395
Fibrinógeno (mg/dL)	618.92 ± 214.58	644.44 ± 247.18	0.664
CPK (UI)	560 ± 1045.41	371.28 ± 518.92	0.323
DHL (mg/dL)	704.5 ± 763.87	709.45 ± 976.26	0.771
Albumina (mg/dL)	2.19 ± 0.68	1.76 ± 0.64	<0.05
Creatinina (mg/dL)	1.33 ± 1.42	1.57 ± 1.83	0.352

UCI = unidad de cuidados intensivos; CPK = creatina-cinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

Cuadro 3. Parámetros ventilatorios y gasométricos de los pacientes con influenza A (H1N1) al ingreso y al egreso de la UCI

	<i>Al ingreso a la UCI</i>	<i>Al egreso de la UCI</i>	<i>p</i>
Pins	21.9 ± 6.01	22.24 ± 9.04	0.942
FiO ₂	85.44 ± 18.02	85.24 ± 21.94	0.822
PEEP	12.64 ± 4.01	13.05 ± 6.57	0.687
pH	7.36 ± 0.11	7.29 ± 0.18	< 0.05
PaO ₂	62.3 ± 23.21	66.6 ± 25.34	0.414
SaO ₂	84.73 ± 13.56	81.45 ± 20.2	0.352
PaCO ₂	38.48 ± 12.55	53.28 ± 23.15	< 0.05
HCO ₃	22.04 ± 5.63	25.06 ± 8.01	< 0.05

UCI = unidad de cuidados intensivos; Pins = presión inspiratoria; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno; PEEP = presión al final de la espiración; pH = potencial hidrogeniones; PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; PaCO₂ = presión parcial de bióxido de carbono arterial; HCO₃ = bicarbonato.

Al confrontar sobrevivientes y no sobrevivientes en cuanto a sus elementos formes y bioquímicos en sangre se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en los porcentajes de bandas al ingreso; sin embargo, al egreso se mostraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables consideradas, excepto fibrinógeno (Cuadro 5).

Finalmente al comparar los parámetros ventilatorios y gasométricos entre sobrevivientes y no sobrevivientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas al ingreso; al egreso todas las variables consideradas, excepto el bicarbonato, mostraron diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 6).

DISCUSIÓN

El análisis de nuestros resultados muestran que la población afectada por neumonía comunitaria grave secundaria

Cuadro 4. Comparación de las características clínicas y demográficas de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con influenza A (H1N1) ingresados a la UCI

	Sobrevivientes	No sobrevivientes	<i>p</i>
N	13	27	
Edad (años)	38.38 ± 13.24	41.78 ± 11.24	0.404
Sexo masculino (%)	53.8	59.3	0.746
IMC	31.05 ± 4.94	34.44 ± 8.05	0.172
Comorbilidad (%)			
DM	15.4	18.5	0.807
HTA	7.7	11.1	0.736
Obesidad	53.8	63	0.581
Ventilación mecánica (%)	92.3	100	0.144
Días de ventilación mecánica	24.08 ± 13.95	10.78 ± 7.52	<0.05
Días de estancia en la UCI	22.15 ± 14.8	10.63 ± 7.64	<0.05
Días de estancia en el hospital	33.92 ± 13.21	11.63 ± 7.48	<0.05

UCI = unidad de cuidados intensivos; IMC = índice de masa corporal; DM = diabetes mellitus; HTA = hipertensión arterial.

Cuadro 5. Comparación de los elementos formes y bioquímicos en sangre de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con influenza A (H1N1) al ingreso y al egreso de la UCI

Variable	Ingreso			Egreso		
	Sobrevivientes	No sobrevivientes	<i>p</i>	Sobrevivientes	No sobrevivientes	<i>p</i>
Leucocitos 10 ³ /mm ³	10.4 ± 6.24	10.33 ± 7.25	0.975	9.6 ± 4.49	19.36 ± 10.02	< 0.05
Neutrófilos (%)	70.21 ± 24.16	77.36 ± 27.8	0.447	67.46 ± 10.14	76.32 ± 10.66	< 0.05
Linfocitos (%)	14.7 ± 9	10.81 ± 4.99	0.091	22.13 ± 7.84	8.19 ± 4.91	< 0.05
Bandas (%)	1.4 ± 1.25	9.73 ± 6.61	< 0.05	1.63 ± 1.49	11.74 ± 9.54	< 0.05
Fibrinógeno (mg/dL)	676.63 ± 183.07	591.76 ± 227.93	0.367	681.88 ± 179.06	626.82 ± 276.74	0.614
CPK (UI)	398.22 ± 686.57	623.3 ± 1163.47	0.592	101 ± 92.5	474.24 ± 577.62	< 0.05
DHL (mg/dL)	418.22 ± 188.96	816.52 ± 873.25	0.189	271.38 ± 122.66	876.33 ± 1105.92	< 0.05
Albúmina (mg/dL)	2.44 ± 0.76	2.06 ± 0.61	0.132	2.36 ± 0.52	1.53 ± 0.53	< 0.05
Creatinina (mg/dL)	0.96 ± 0.41	1.51 ± 1.7	0.269	0.58 ± 0.1	2.02 ± 2.06	< 0.05

UCI = unidad de cuidados intensivos; CPK = creatina-cinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

a influenza A (H1N1) fue población joven, inclinada ligeramente hacia el género masculino y con comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial en 17.5 y 10%, respectivamente; con obesidad en 60% de los casos que no influyó en la mortalidad al final del estudio. Tuvimos una mortalidad de 67.5% que se aproxima a los reportes de trabajos realizados en el país por esta enfermedad que reportan rangos de 40 a 60%.¹¹⁻¹³

Entre los factores que pudieron tener un papel en la supervivencia se encuentran infecciones bacterianas agregadas al ingreso a la UCI o adquiridas durante la estancia, esto por la presencia de bandemia y leucocitosis determinadas al ingreso o egreso en algunos pacientes. Otro factor importante fue el estado nutricional pues la hipoalbuminemia fue una constante en los pacientes que no sobrevivieron y que tuvo significación estadística.

Cuadro 6. Comparación de los parámetros ventilatorios y gasométricos de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con influenza A H1N1 al ingreso y egreso de la UCI

	Ingreso			Egreso		
	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p
Pins	22 ± 6.6	21.88 ± 6.01	0.965	14 ± 4.56	24.39 ± 8.72	< 0.05
FiO ₂	83.92 ± 21.28	86.11 ± 16.77	0.731	58.25 ± 19.96	97.69 ± 5.14	< 0.05
PEEP	11.96 ± 5.26	12.96 ± 3.36	0.482	6.75 ± 5.15	15.96 ± 4.94	< 0.05
pH	7.4 ± 0.06	7.34 ± 0.13	0.14	7.45 ± 0.04	7.21 ± 0.18	< 0.05
PaO ₂	61.15 ± 26.85	62.85 ± 21.78	0.832	85.08 ± 26.96	57.7 ± 19.35	< 0.05
SaO ₂	83.08 ± 11.74	85.52 ± 14.5	0.6	95.69 ± 3.98	74.59 ± 21.32	< 0.05
PaCO ₂	34.85 ± 7.84	40.22 ± 14.07	0.209	36.92 ± 5.12	61.15 ± 24.37	< 0.05
HCO ₃	22.79 ± 5.02	21.68 ± 5.96	0.545	26.5 ± 3.41	24.37 ± 9.46	0.437

UCI = unidad de cuidados intensivos; Pins = presión inspiratoria; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno; PEEP = presión al final de la espiración; pH = potencial hidrogeniones; PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; PaCO₂ = presión parcial de bióxido de carbono arterial; HCO₃ = bicarbonato.

La mortalidad se relacionó fuertemente con el desarrollo de daño pulmonar probablemente asociado con la reacción inflamatoria ocasionada por el virus en el tejido pulmonar y por la necesidad de ventilar a los pacientes con parámetros fuera de los rangos protectores (de acuerdo con lo establecido por la ARDSNET y la guía Sobreviviendo a la sepsis),¹⁵ todo esto reflejado por la asociación entre mortalidad y altos requerimientos de presión inspiratoria, FiO₂ y PEEP. Esto se asoció también con mayor hipoxemia, baja saturación arterial e hipercapnia.

En cuanto a fallas orgánicas la falla renal desarrollada o agudizada durante la estancia en la UCI tuvo peso específico en la mortalidad, esto quedó de manifiesto por el incremento en las concentraciones de creatinina y su significación estadística en los no sobrevivientes.

Por otra parte los altos niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) y de creatina-cinasa (CPK) probablemente implicaron inflamación muscular que se observó con mayor frecuencia en no sobrevivientes. Este tipo de hallazgos han sido reportados previamente en defunciones por influenza estacional y en pacientes más jóvenes, ha sido constante su hallazgo en trabajos que reportan pacientes con influenza A (H1N1).^{2,16,17}

CONCLUSIONES

La pandemia de influenza A (H1N1) y su complicación más delicada: la neumonía comunitaria grave, se asociaron

con alta mortalidad en el país, incremento en la demanda de atención en las unidades de cuidados intensivos del país y con el incremento en los costos en salud pública. Nuestra serie incluye la experiencia en tres hospitales que fungieron como Centros de Referencia de tres instituciones (SSA, IMSS, ISSSTE) para la atención de estos pacientes. La experiencia en el manejo de neumonía comunitaria grave asociada con influenza A (H1N1), en nuestra serie, implicó una mortalidad alta (63%).

Los factores de riesgo de mal pronóstico fueron el grado de lesión pulmonar con el que los pacientes ingresaron al hospital o bien la desarrollada durante su estancia en la UCI, situación corroborada por los altos requerimientos de presión inspiratoria, FiO₂, PEEP, hipoxemia e hipercapnia requeridos por los pacientes no sobrevivientes y que tuvo significación estadística.

La aparición de infecciones bacterianas sobreagregadas en el transcurso de la estancia en las UCI y manifestada como leucocitosis, bandemia y linfopenia nos orilla a pensar que influyó de manera negativa en la supervivencia.

Aunque otras series han reportado comorbilidades como obesidad y enfermedades crónicas degenerativas como factores de riesgo para mortalidad, en nuestra serie no encontramos asociaciones estadísticamente significativas.

La insuficiencia renal aguda y la hipoalbuminemia fueron también factores de mal pronóstico en estos pacientes. Consideramos que aún existe peligro latente de

aparición de casos de infecciones respiratorias por virus de influenza, probablemente de cepas diferentes con mayor grado de letalidad. La experiencia adquirida con el manejo de estos casos nos debe dejar un aprendizaje significativo para el manejo de enfermedades infectocontagiosas de alto impacto. Si pensamos que el peligro ha pasado lo podríamos lamentar y pagarlo con mayor cantidad de muertes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen respetuosamente a las autoridades directivas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca: Dr. Carlos A. Arnaud Carreño; Hospital Regional "Presidente Juárez": Dr. Luciano Tenorio Vasconcelos y del Hospital General de Zona No 1 IMSS, Oaxaca: Dr. Rosalino Vásquez Cruz, por todas las facilidades prestadas para el desarrollo de este artículo.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Manual para la vigilancia epidemiológica de influenza. 2nd ed. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. México, D.F. 2007.
2. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-630.
3. Franco-Paredes C, Santos-Preciado JL. Respuesta en México al actual brote de Influenza AH1N1. *Salud Pública Mex* 2009;51(3).
4. Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen KH, et al. Avian Flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*. 2005;437(7062):1108.
5. Domínguez-Cherit G, Lapinsky S, Macías A, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) in México. *JAMA online* Oct. 12, 2009.
6. Secretaría de Salud. Comunicación Social. Boletín 2009-127a. 17-04-2009. Disponible en: www.salud.gob.mx.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2008-2009 Influenza Season Week 15 ending April 18, 2009.
8. World Health Organization (WHO). Statement to the press by WHO Director General Dr. Margaret Chan. [Consultado 2009 agosto 13]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/news/en/
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Pandemia de influenza. Preparativos en el Continente Americano. 132ª Sesión del Comité Ejecutivo. Washington, DC, EUA, 23-27 de junio de 2003.
10. Moreno R, Rhodes A, Chiche J., The ongoing H1N1 flu pandemic and the intensive care community: Challenges, opportunities and the duties of scientific societies and intensivists. *Intensive Care Med* 2009;35:2005-2008.
11. Pérez Padilla R., de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León M, Pneumonia and Respiratory failure from Swine-Origin Influenza A(H1N1) in México. *N Engl J Med* 2009;361:680-689.
12. Domínguez-Cherit G, Lapinsky S, Macías A, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) in México. *JAMA online* Oct. 12, 2009.
13. Gomez-Gomez A., Magaña-Aquino M., García-Sepúlveda U., et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009, San Luis Potosi, México. *Emerging Infectious Diseases*. *Emerging Infectious Diseases*, January 2010;16(1):27-34.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2008-2009 Influenza Season Week 14 ending April 11, 2009.
15. R. Phillip Dellinger, Jean M. Carlet, Henry Masur, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3).
16. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006;66(3):166-170.
17. Simon NM, Rovner RN, Berlin BS. Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong Kong) influenza. *JAMA* 1970;212(10):1704-1705.

El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México

José Humberto Arcos-Correa,* Marcela Vela-Amieva**

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) están considerados como enfermedades esencialmente pediátricas pero actualmente, gracias a los avances médicos, las cohortes de estos pacientes pediátricos están sobreviviendo y alcanzando la adolescencia y la edad adulta. La transición de su atención en la clínica pediátrica a la clínica de adultos implica nuevos retos para los internistas. El objetivo de este artículo es actualizar y dar a conocer, dentro de la comunidad de internistas, algunas de las características de la fenilcetonuria (PKU), uno de los EIM de los aminoácidos más frecuente, resaltando sus principales complicaciones en los pacientes adultos así como algunas recomendaciones para su correcta atención.

Palabras clave: fenilcetonuria, PKU, fenilcetonuria en el adulto, fenilcetonuria materna, errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

The inborn errors of metabolism (IEM) are considered essentially as pediatric diseases, but nowadays due to medicine advancement, the cohorts of these pediatric patients are surviving beyond childhood and are reaching adolescence and adulthood. The transition from the clinical pediatric care to adult care implies new challenges for internist. The objective of these paper is to update the knowledge of internist in this field with some of the clinical features of Phenylketonuria (PKU), one of the most frequent IEM of amino acids, highlighting its main complications in the adult patient an some recommendation for the best clinical care.

Key words: Phenylketonuria, PKU, adult phenylketonuria, maternal phenylketonuria, inborn errors of metabolism.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades genéticas debidas a defectos en la estructura o función de alguna proteína (que generalmente es una enzima) con consecuencias patológicas para el individuo.¹ Los EIM están considerados como enfermedades esencialmente pediátricas pero actualmente, gracias a los adelantos en los programas de tamizado neonatal, mejores pruebas diagnósticas y nuevas herramientas terapéuticas, las cohortes de estos pacientes pediátricos

están sobreviviendo y alcanzando la adolescencia y la edad adulta. La transición de su atención en la clínica pediátrica a la clínica de adultos implica retos tanto para los pediatras como para los internistas.² La fenilcetonuria (PKU por su nombre en inglés: *phenylketonuria*) es el EIM de los aminoácidos más frecuente y se estima que ocurre en 1 de cada 18 000 recién nacidos vivos.³ En la PKU la fenilalanina (PHE) no puede ser convertida en tirosina (TYR);⁴ normalmente, esta conversión se lleva a cabo en el hígado mediante un complejo proceso bioquímico que involucra varios componentes tales como el oxígeno, las enzimas fenilalanina hidroxilasa, la dihidropteridina reductasa (DHPR), la tetrahidrobiopterina (BH4) y el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) (Figura 1).⁵ La disrupción de este proceso en los individuos con PKU clásica ocurre a nivel de la enzima fenilalanina hidroxilasa que, debido a un defecto genético, es deficiente o inexistente.⁶ La consecuencia principal de la PKU no tratada es una grave encefalopatía que conduce al retraso mental irreversible.^{4,7}

En los países desarrollados, gracias al tamizado neonatal (TN) la mayoría de los pacientes son detectados

* Hospital General de México, Secretaría de Salud, México.

** Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela-Amieva. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría. Av. IMAN #1-piso 9, colonia Insurgentes-Cuicuilco, México 04530 D.F. Teléfono: 56-06-32-31; Correo electrónico: dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: 12 de octubre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Arcos-Correa JH, Vela-Amieva M. El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México. Med Int Mex 2012;28(3):256-261

www.nietoeditores.com.mx

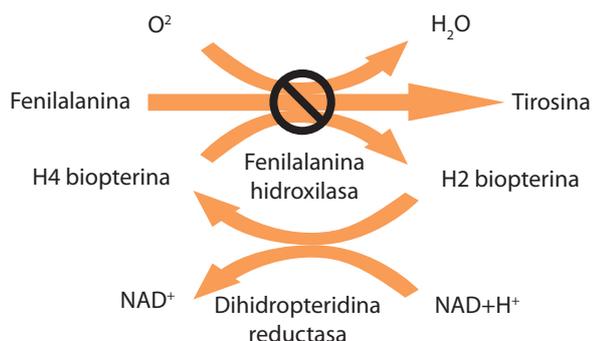


Figura 1. Ruta metabólica de la fenilalanina. El círculo cruzado señala el sitio del defecto metabólico en la fenilcetonuria clásica.

y tratados a tiempo.⁷ Estos pacientes generalmente son capaces de integrarse a la sociedad pero requieren un seguimiento médico continuo, a lo largo de toda la vida. En diversos países se han establecido clínicas de adultos con PKU y otros EIM.⁸

Desgraciadamente, el conocimiento del médico internista sobre la PKU y otros EIM suele ser escaso.⁹ El objetivo de este artículo es actualizar y dar a conocer dentro de la comunidad de internistas algunas de las características de la enfermedad y sus principales complicaciones en los pacientes, así como algunas recomendaciones para su correcta atención.

Historia natural de la fenilcetonuria

La historia natural de la fenilcetonuria (PKU) produce alteraciones importantes a nivel neurológico y/o psiquiátrico, entre ellas destacan la irritabilidad extrema, la etención del desarrollo, rasgos o espectro autista, trastornos de aprendizaje, retardo en el desarrollo del lenguaje, hiperreflexia, tremor, hiperactividad, agresividad, trastornos de atención y crisis convulsivas. El retraso mental suele presentarse en la mayoría de los pacientes no tratados y se sabe que entre 50 y 70% de los individuos con PKU no tratada tienen un coeficiente intelectual (CI) menor de 35 y entre 88 y 90% tienen un CI menor de 65.¹⁰ Los pacientes también pueden presentar espasticidad, alteraciones de la marcha, paraparesia espástica y demencia, trastornos psicóticos y automutilación.

En la piel los pacientes con fenilcetonuria muestran signos de dilución de melanina (piel y pelo claros), eczema cutáneo; algunos pacientes tienen psoriasis y se ha descrito asociación con esclerodermia. También se ha

descrito microcefalia, sordera y un peculiar olor mohoso o a “ratón mojado”.

Fisiopatología

El conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos responsables del daño neurológico de la PKU todavía es incompleto;⁵ no obstante, las principales teorías que explican dicho daño se muestran en el cuadro 1.

Se sabe que en la PKU se producen anomalías en la sustancia blanca cerebral pero existe una gran variación tanto de la localización como en el grado de daño entre los pacientes.⁶ Las áreas periventriculares posteriores son las más vulnerables, al igual que la materia blanca frontal y la subcortical; también se ha observado disrupción en la formación de la mielina durante los primeros meses de vida.¹⁷

El sistema nervioso central es especialmente susceptible a las altas concentraciones de PHE. No implementar y mantener el tratamiento desde la etapa neonatal lesiona gravemente el desarrollo neurológico; la interrupción del tratamiento en etapas posteriores de la vida se relaciona con complicaciones neuropsiquiátricas diversas y progresivas.^{4,5}

Tratamiento de la fenilcetonuria

El tratamiento tradicional de esta enfermedad consiste en regular los niveles de PHE, limitando su ingestión. El propósito fundamental del tratamiento es reducir y mantener las concentraciones de PHE en sangre para prevenir la aparición de los efectos neuropatológicos y, al mismo

Cuadro 1. Principales teorías que explican el daño neurológico en la fenilcetonuria

La inhibición del transportador de aminoácidos largos neutros (LAT1) que ejercen las altas concentraciones de PHE y que producen disfunción de neurotransmisores y alteración de la síntesis proteínica	Hoeksma M y cols, 2009. ¹¹
La reducción de la enzima piruvato cinasa	Hörster F y cols, 2006. ¹²
Alteración de la neurotransmisión glutamérgica	Martynyuk AE y cols, 2005. ¹³
Reducción de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa	Shefer S y cols, 2000. ¹⁴
La intervención de la monoamino oxidasa B como gen modificador	Ghozlan A y cols, 2004. ¹⁵
Daño por estrés oxidativo	Ribas GS y cols, 2011. ¹⁶

tiempo, asegurar un crecimiento y un neurodesarrollo apropiados.⁴ En los pacientes con PKU la concentración de PHE en la sangre es el resultado tanto de la actividad residual o nula de la enzima fenilalanina hidroxilasa y del aporte dietético. La PHE es un aminoácido esencial que el organismo no es capaz de producir y su hidroxilación genera TYR, precursora de importantes neurotransmisores tales como la dopa, dopamina y norepinefrina. La cantidad de PHE se limita pero nunca se elimina del todo puesto que su deficiencia tiene consecuencias devastadoras que en ocasiones pueden ser más graves que la enfermedad misma ya que la PHE es necesaria para la elaboración de TYR y de proteínas estructurales indispensables. La supresión total de PHE en la dieta da como resultado la muerte y la restricción excesiva puede producir falla en el crecimiento, pérdida de peso o pobre ganancia ponderal, erupciones en la piel, aminoaciduria, disminución de proteínas séricas, anemia, cambios en el tejido óseo, desnutrición y retraso mental.^{4,5} En algunos casos las secuelas observadas en pacientes con PKU se relacionan más con un tratamiento nutricional deficiente que con la PKU misma. La cantidad de PHE que el paciente debe recibir a lo largo de su vida va cambiando según la edad y debe adaptarse conforme a la tolerancia individual.

Fórmulas nutricionales especiales. Para limitar la ingesta de PHE y al mismo tiempo proporcionar una buena nutrición el paciente debe recibir fórmula especial libre de PHE, ricas en otros aminoácidos, vitaminas y minerales. En México estas fórmulas se encuentran ya registradas en el Cuadro Básico y en el Catálogo de Medicamentos del Consejo de Salubridad General (claves 5400: fórmula de inicio libre de fenilalanina; 5401: fórmula de seguimiento libre de fenilalanina y 5402: fórmula libre de fenilalanina para adolescentes y adultos) y el paciente debe recibir las de manera permanente para lograr un buen control de la enfermedad.

En la actualidad, existen nuevas alternativas terapéuticas tales como los preparados de aminoácidos largos neutros (PheBLOC® o PreKUnil®). Estos preparados son mezclas de TYR, triptófano, treonina, metionina, valina, isoleucina, leucina e histidina. Todos estos aminoácidos comparten el mismo sistema transportador para entrar al cerebro. Los aminoácidos largos neutros compiten y bloquean la entrada de la PHE al cerebro disminuyendo su neurotoxicidad. También se ha postulado que las concentraciones grandes de TYR y triptófano mejoran el

metabolismo de los neurotransmisores, y se sabe que el bloqueo de la PHE por otros aminoácidos largos neutros también ocurre en el intestino, lo cual aparentemente contribuye a disminuir las concentraciones tóxicas de la PHE. Los aminoácidos largos neutros pueden mejorar el desarrollo cognitivo y la calidad de vida en estos pacientes y pueden representar una opción, sobre todo cuando se tiene el problema de apego al plan de alimentación; son una alternativa terapéutica para pacientes adolescentes y adultos.¹⁸

Glicomacropéptido (GMP). El GMP es un glicofosfo péptido que se produce durante la elaboración del queso. El perfil de aminoácidos del GMP carece de aminoácidos aromáticos como PHE, triptófano, TYR, arginina, cisteína e histidina; sin embargo, otros aminoácidos como la isoleucina y la treonina se encuentran en doble o triple proporción en comparación con otras proteínas de la dieta.¹⁹ El GMP es una alternativa de las fórmulas especiales bajas en PHE y se sabe que mejora la retención de nitrógeno y la utilización de la PHE; mantiene bien controlados las concentraciones de PHE en los pacientes.²⁰

Dihidrocloruro de sapropterina (Kuvan®). En la actualidad existen sólidas evidencias sobre la utilidad terapéutica de la administración de dihidrocloruro de sapropterina, que es una forma sintética de la BH4, cofactor de la fenilalanina hidroxilasa. Este medicamento administrado en dosis de entre 10 y 20 mg/kg/día controla en algunos pacientes las concentraciones sanguíneas de PHE. Estas nuevas terapias tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente con una dieta menos restringida, que permita un mayor aporte de proteínas naturales de mayor valor biológico. En los adultos, el dihidrocloruro de sapropterina permite tener un mejor control de la PKU y evita complicaciones tanto nutricionales como neurológicas.²¹

Complicaciones de la PKU en los adultos

El paciente adulto con PKU tratada desde la edad temprana puede presentar dos tipos distintos de complicaciones: 1) Las relacionadas con el descontrol de los niveles de la PHE, principalmente de tipo neurológico o neuropsicológico y 2) Las que ocurren como consecuencia de la restricción nutricional de proteínas, vitaminas y minerales.

Complicaciones neurológicas/neuropsicológicas

Los adultos con PKU que fueron tratados desde la infancia temprana (en los primeros meses de vida) tienen

inteligencia normal, pero sus pruebas neuropsicológicas suelen tener un puntaje ligeramente menor que la población general, que sus padres y hermanos no afectados.²² En muchos dominios funcionales tales como velocidad motora, lenguaje y algunos aspectos de la memoria, los pacientes con PKU bajo tratamiento se desempeñan igual que los controles sanos; sin embargo, los dominios de razonamiento abstracto, función ejecutiva y atención se han documentado áreas débiles, aún en aquellos pacientes con buena adherencia a la dieta.²³ Incluso los pacientes con tratamiento nutricional continuo y permanente muestran un desempeño discretamente inferior en las pruebas neuropsicológicas; pero el desempeño mejora cuando los niveles de PHE disminuyen por un control más estricto de la enfermedad.²⁴ Algunos adultos con PKU, tratados durante la infancia pero que relajaron la dieta en la adolescencia o la edad adulta, muestran alteraciones de la sustancia blanca en los estudios de resonancia magnética,²⁵ lo cual puede ser indicio de una reducción de la mielina.²⁶ Estas anomalías se revierten después de reintroducir el tratamiento.

Investigaciones realizadas en adultos con PKU tratados tempranamente pero que discontinuaron el tratamiento nutricional revelan una mayor incidencia de signos neurológicos leves tales como temblor, reflejos osteotendinosos aumentados y mala coordinación motora.²⁵⁻²⁷ Existen evidencias que señalan que puede ocurrir deterioro neurológico severo secundario al abandono del tratamiento.²⁸ Los síntomas incluyen paraparesia espástica, epilepsia de inicio tardío, ataxia y temblor, los cuales son muy similares a los que presentan los pacientes no tratados. El mal control temprano de la enfermedad parece ser el principal factor de riesgo en todos los casos reportados de deterioro neurológico.^{4,6,29}

Problemas psicológicos

Los pacientes con PKU no tratados, presentan problemas conductuales y psiquiátricos graves en la tercera y cuarta décadas de la vida.³⁰ Con la introducción de la dieta restringida en PHE dichos síntomas pueden ser reversibles.³¹ Se ha reportado que los pacientes adultos tratados tempranamente, con inteligencia normal pero cuya dieta ha sido discontinuada, desarrollan problemas psiquiátricos y o psicológicos tales como depresión, ansiedad, aislamiento social, agorafobia, baja autoestima, comportamiento neurótico y otras fobias.^{32,33}

Algunos estudios muestran niveles reducidos de norepinefrina y serotonina en los pacientes con PKU, mismos que se han ligado con ataques de pánico, agorafobia y depresión.³⁴

Las concentraciones elevadas de PHE conducen a trastornos en la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Algunos pacientes con este tipo de trastorno han respondido al tratamiento con aminoácidos largos neutros.³⁵

Deficiencias vitamínicas

La vitamina B₁₂ se encuentra únicamente en los alimentos de origen animal (res, pollo, cerdo y pescado). Dado que la dieta PKU es restringida en este tipo de alimentos la vitamina B₁₂ debe ser proporcionada como suplemento farmacológico.

La deficiencia de vitamina B₁₂ puede ocurrir cuando los pacientes con PKU relajan su dieta controlada con fórmula especial en la adolescencia.³⁶ Ellos tienden a escoger productos que son bajos en proteínas animales y no toman apropiadamente los suplementos de aminoácidos.³⁷

La vitamina B₆, el ácido fólico y el hierro también pueden ser deficientes, pero dichas deficiencias son menos frecuentes que la deficiencia de vitamina B₁₂. El ácido metilmalónico y la homocisteína son los marcadores más sensibles para medir la deficiencia de vitamina B₁₂ tisular.²⁸

La deficiencia de vitamina B₁₂ puede causar una amplia gama de síntomas que incluyen anemia macrocítica provocada por una médula ósea megaloblástica; gastrointestinalmente se puede encontrar glositis, atrofia papilar de la lengua, diarrea o estreñimiento;³⁸ afecciones neurológicas tales como neuropatía periférica y daño de las columnas posteriores y laterales de la médula espinal. La neuropatía suele ser mayor en las piernas que en los brazos y más frecuente en los hombres que en las mujeres.³⁹ La deficiencia de vitamina B₁₂ daña el ADN de manera similar a la radiación.⁴⁰ Esta deficiencia también puede causar rompimiento espontáneo de cromosomas. Todo esto puede relacionarse con enfermedades crónicas degenerativas, enfermedades vasculares, defectos al nacimiento y con algunos tipos de cáncer.⁴¹

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B₁₂ aparecen años después de que la ingesta es inadecuada.⁴²

Osteoporosis

Diversos autores han demostrado que los pacientes con PKU tienen una masa ósea máxima disminuida y una menor densidad mineral ósea. Las posibles explicaciones de esto incluyen deficiencias nutricionales de proteínas, calcio, vitamina D y otros elementos traza; o bien un defecto primario en el recambio óseo inherente a la PKU.⁴³

Aparentemente, la manera de prevenir o atenuar esto es asegurándose que los pacientes consuman las cantidades adecuadas de fórmula nutricional especial. El uso de calcitriol puede ayudar a prevenir la osteoporosis pero la hipercalcemia y la hipercalciuria tienen que ser cuidadosamente monitorizadas.⁴⁴

Fenilcetonuria materna

Ésta es una de las situaciones en las que el médico internista tiene que estar más atento. En 1956 Charles Dent demostró que las concentraciones elevadas de PHE en las mujeres tienen efectos teratogénicos en los fetos, que incluyen dismorfias faciales, microcefalia, retraso en el crecimiento intrauterino, retraso global del desarrollo, cardiopatías congénitas y retraso mental.⁴⁵ El síndrome de fenilcetonuria materna es una embriopatía que se observa en los hijos de las madres afectadas de hiperfenilalaninemia grave o moderada que presentan concentraciones de PHE elevadas durante los meses previos a la gestación o durante la misma.

Las concentraciones de PHE maternas durante el embarazo están directamente relacionadas con la incidencia de anomalías en el feto; esto porque el feto es incapaz de metabolizar adecuadamente el flujo transplacentario de PHE debido a la inmadurez del sistema hepático de hidroxilación y a su condición de portador obligado.⁴⁶

Las secuelas teratógenas se atenúan o se anulan cuando se logra que la mujer con PKU controle la concentración de su PHE entre 120 y 360 mmol/L (2-6 mg/dL) desde cuando menos 8 semanas antes de la concepción.⁴⁶

Por este motivo, el médico internista que atiende mujeres con PKU, adolescentes o adultas, debe aconsejar una buena planeación de los embarazos y debe realizar control frecuente de la concentración de PHE.

Algunos autores también recomiendan suplementar con TYR después del tercer mes de embarazo.^{47,48}

Recomendaciones

Los pacientes con PKU deben mantener su tratamiento de por vida. El apego al tratamiento debe ser constante-

mente reforzado y su estado nutricional debe vigilarse periódicamente.

En el adulto con PKU se recomienda que las concentraciones de la PHE se cuantifiquen mínimo cada 3 meses; en las embarazadas una o dos veces por semana para mantener la concentración entre 2 y 6 mg/dL. Es muy importante sensibilizar a las pacientes con PKU desde la adolescencia para que conozcan los riesgos que implica la fetopatía por PKU materna.

En todos los pacientes adultos que presenten deterioro neurológico tardío es obligatorio excluir una deficiencia de vitamina B₁₂. Se recomienda una revisión clínica general anual que incluya los siguientes puntos esenciales: estado nutricional, aminoácidos en sangre, determinación de niveles de vitaminas B₁₂, B₆ y D; cuantificación de folatos; nivel de ácido metilmalónico (como indicador de deficiencia de vitamina B₁₂); hierro y ferritina; calcio; albúmina; hemoglobina, volumen corpuscular medio y creatinina. También se debe realizar una densitometría ósea al menos cada 5 años.

REFERENCIAS

1. Ellaway C, Wilcken B, Chistodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health* 2002;38:511-517.
2. Lee PJ. Growing older: the adult metabolic clinic. *J Inher Metab Dis* 2002;25:252-60.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Méx* 2009;30:156-162.
4. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc, 2001. pp. 1667-1724.
5. Blau N, van Spronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-1427.
6. Blau N, Bonafé L, Blaskovics M. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. En Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM, eds. *Physicians' guide to the laboratory diagnosis of metabolic disease*. Heidelberg: Springer, 2005. pp. 89-106.
7. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:702-706.
8. Enns GM, Packman W. The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood. *Adolesc Med*. 2002;13:315-329.
9. Lee PJ, www.ommbid.com. Chapter 5S. The adult patient with hereditary metabolic disease. Accessed 29/07/2011.

10. Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 1991;27:189-190.
11. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009;96:177-182.
12. Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okun JG, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res* 2006;59:544-548.
13. Martynyuk AE, Glushakov AV, Summers C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab* 2005;86:34-42.
14. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kandler A, Nguyen LB, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res* 2000;61:549-563.
15. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxidase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83:337-340.
16. Ribas GS, Sitta A, Wajner M, Vargas CR. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cell Mol Neurobiol* 2011;31(5):653-662.
17. Hommes FA, Moss L. Myelin turnover in hyperphenylalaninaemia. A re-evaluation with the HPH-5 mouse. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:243-251.
18. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):671-676.
19. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004;134:S996-1002.
20. Guillén-López S, Vela-Amieva M. Actualidades en el manejo nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Paediatr Mex* 2011;32:107-114.
21. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* 2011;103(4):315-322.
22. Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Ullrich K. School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1993;82(6-7):582-586.
23. Waisbren SE, Brown MJ, de Sonneville LM, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. *Acta Paediatr* 1994;40(7):98-103.
24. Schmidt E, Rupp A, Burgard P, Pietz J, Weglage J, de Sonneville L. Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16(5):681-688.
25. Cleary MA, Walter J.H, Wraith JE, Alani S.M, Whittle D , Jenkins J.P.R, Tyler K. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 1994;344(8915):87-90.
26. Joseph B, Dyer CA Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain. *J Neurochem* 2003;86(3):615-626.
27. ten Hoedt AE, de Sonneville LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, Wijburg FA, Hollak CE, Bosch AM. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:165-171.
28. Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. Adult issues in phenylketonuria. *Netherlands J Med* 2009;67:2-7.
29. Brenton DP, Pietz J. Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S114-S120.
30. Paine RS. The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). *Pediatrics* 1957;20(2):290-302.
31. Baumeister AA, Baumeister AA. Dietary treatment of destructive behavior associated with hyperphenylalaninemia. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(1):18-27.
32. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(5):333-346.
33. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755-764.
34. Güttler F, Lou H. Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inherit Metab Dis* 1986;9(Suppl 2):169-177.
35. Koch R, Moseley KD, Yano S, Nelson M Jr, Moats RA. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol Genet Metab* 2003;79(2):110-113.
36. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000; 136:545-7.
37. Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:47-53.
38. Miller D, Specker B, Ho M, Norman E. vitamin B12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr* 1999;53:524-529.
39. Casanueva E, Fernández-Gaxiola AC. Vitamina B12. En Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. Ciudad de México: Editorial Panamericana, 2005. pp 151-161.
40. Ames BN. Micronutrient deficiencies. A mayor cause of DNA damage. *Ann NY Sci* 1999;889:87-106.
41. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
42. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, Carroll MD, Najjar MF, Bowman BA, Johnson CL. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 11 1998;243:1-78.
43. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, Efrati O. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):202-208.
44. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002;91(8):899-904.
45. Lee PJ, Lilburn M, Baudin J. Maternal phenylketonuria: experiences from the United Kingdom. *Pediatrics* 2003;112:1553-1556.
46. Committee on genetics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;122:445-449.
47. Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. *J Pediatr Nurs* 2007;22:129-138.
48. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology* 1996;53:176-184.

Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales

Raúl Carrillo Esper,* Verónica Zárate Vega**

RESUMEN

La vitamina D es una vitamina liposoluble que tiene efectos pleiotrópicos en la inmunidad, en la función endotelial y de las mucosas y en el metabolismo de la glucosa y del calcio. La demanda tisular de la vitamina D se incrementa durante la infección, las alteraciones metabólicas y la inflamación. La deficiencia de vitamina D se toma poco en cuenta y no es tratada en pacientes críticamente enfermos. Estudios recientes en la unidad de terapia intensiva revelan una alta prevalencia de hipovitaminosis D que se asocia con incrementos de la morbilidad y de la mortalidad. La causa de la hipovitaminosis D en el paciente crítico es secundaria a limitada exposición a la luz solar, a disfunción en el metabolismo de la vitamina D y de la función paratiroidea. La suplementación de vitamina D es necesaria en el paciente grave y, de acuerdo con estudios recientes, con dosis elevadas para lograr mantener concentraciones séricas. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos relacionados con el papel de la vitamina D en los enfermos graves.

Palabras clave: vitamina D, enfermo grave.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with pleiotropic effects in immunity, endothelial and mucosal functions and in glucose and calcium metabolism. Tissue demand for vitamin D increase during infection, metabolic disturbances and inflammation. Vitamin D deficiency is rarely considered or treated in critically ill patients, but recent studies in the intensive-care unit reveals a high prevalence of hipovitaminosis D associated with increase of mortality and adverse outcomes. The cause of hipovitaminosis D in the critically ill is probably secondary to limited exposure to sunlight and altered vitamin D and parathyroid metabolism. Vitamin D supplementation is necessary in the critically ill but failure of conventional vitamin D supplementation in correcting deficiency has called for studies to evaluate the efficacy and safety of a high-dose regime in critically ill patients. The aim of this paper is to review de current concepts relating to the role of vitamin D in the critically ill.

Key words. Vitamin D, critical ill.

El origen de la vitamina D data de aproximadamente 500 a 700 millones de años atrás. Su formación ocurrió muy posiblemente a partir del fitoplancton de donde se transfirió, por medio la cadena alimenticia, a los peces marinos en los cuales se almacenó y concentró. La presentación clínica se remonta a reportes anecdóticos de casos de raquitismo en Grecia y Roma; pero como

descripción de una enfermedad relacionada se conoció hasta el siglo XVII.^{1,2} Francis Glisson escribió el primer tratado sobre raquitismo y para la segunda mitad del siglo XVIII, durante la Revolución Industrial, su prevalencia aumento de 40 a 60%. En 1822 Sniadecki fue el primero en reconocer y reportar la asociación entre el raquitismo y la falta de exposición a los rayos ultravioleta (RUV). Se describió al aceite de hígado de bacalao como una medida terapéutica efectiva. Mellanby y McCollum³⁻⁵ formaron parte de los pioneros que investigaron a la vitamina D (denominada también cuarta sustancia antirraquítica) y sus propiedades.

A partir de esas aportaciones se empezó a sintetizar vitamina D₃ (colecalciferol) para tratar la pandemia del raquitismo. El proceso implicó la purificación del colesterol obtenido de productos animales, como la lanolina que se empleaba como material de purificación del precursor del 7-dehidrocolesterol, que eran convertidos a vitamina D₃ por irradiación y que se agregaban a algunos alimentos. Para 1930 esto se tradujo en la desaparición del raquitismo

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.
Profesor titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

** Residente de segundo año del Enfermo en Estado Crítico.

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

Recibido: 4 de noviembre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Carrillo Esper R, Zárate Vega V. Vitamina D en el enfermo grave. Conceptos actuales. Med Int Mex 2012;28(3):262-268.

www.nietoeditores.com.mx

en Norteamérica y Europa.⁶ Hoy en día el colecalciferol se incorpora en diferentes sales de calcio, multivitaminas e inclusive como aditivo en la leche y otros alimentos.

Las enfermedades clásicas asociadas con la falta de vitamina D son el raquitismo, la osteomalacia y la osteoporosis por envejecimiento. Existe evidencia clara acerca del papel que desempeña debido a la conversión de la 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) a 1,25 dioxidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃) en tejidos no renales.

Recientemente diferentes reportes han evidenciado que la deficiencia de la vitamina D es frecuente en el enfermo grave y que dicha deficiencia se asocia con incrementos en la morbilidad y la mortalidad, lo que es poco reconocido. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el metabolismo y efectos de la vitamina D, así como el significado de su deficiencia en el enfermo grave.

Síntesis y metabolismo

La principal vía de aporte de la vitamina D al organismo es mediante la síntesis en la piel por exposición al sol. Los rayos ultravioleta (RUV, longitud de onda entre 290-315 nm) fotoisomerizan al 7-dihidrocolesterol en previtamina D₃ (paso no enzimático) en la membrana plasmática de los queratinocitos; posteriormente ésta se isomeriza a vitamina D₃ en un proceso dependiente de la temperatura de la piel que tarda varias horas y con el cual se aporta de 60 a 85% de la vitamina D. La producción cutánea está estrictamente regulada de modo que, cuando la cantidad de vitamina D₃ formada es suficiente, la previtamina D₃ es fotoisomerizada a formas inertes (lumisterol o taquistero) o vuelve a transformarse en 7-dihidrocolesterol. La vitamina D₃ sintetizada también puede degradarse a formas inactivas (suprasterol I y II)⁷ (Figura 1).

Los factores que intervienen en la síntesis cutánea son internos (personales) y externos (ambientales).⁸ La exposición en un día soleado, durante 20 minutos, produce el equivalente de 15 000-20 000 UI de vitamina D₃; sin embargo, en un estudio realizado entre surfistas de Hawái, con una exposición de al menos 15 horas por semana a lo largo de 3 meses, se encontró que las concentraciones de 25(OH)D variaron de 11 a 71 ng/mL, es decir, con amplia variación individual.⁹ Las concentraciones de 25(OH)D con una dosis similar aportada por la vía oral fluctuaron también ampliamente.^{10,11} Esto se relaciona con polimorfismos en las vías metabólicas de la vitamina D, particularmente de

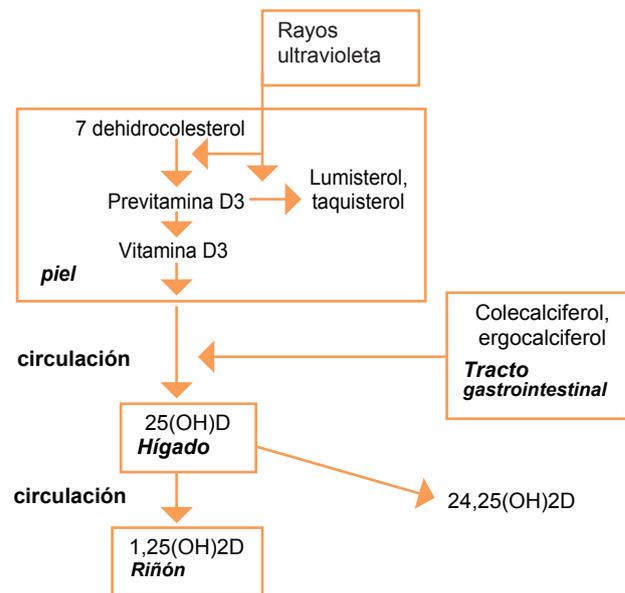


Figura 1. Síntesis de la vitamina D.

la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa en los queratinocitos, citocromo P450, 25-hidroxilasa en el hígado y la proteína ligada a la vitamina D en la circulación.¹²

La dieta, por otro lado, aporta vitamina D₂ (ergocalciferol) para entre 15 y 40% de los requerimientos diarios. Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son hidroxilados en el hígado a 25(OH)D [calcidiol] por medio de la enzima 25 alfa-hidroxilasa y después en el riñón a 1,25(OH)₂D₃ [calcitriol] por medio de la enzima 1 alfa-hidroxilasa. Cuando la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ es suficiente la 25(OH)D se transforma en el riñón en el metabolito inactivo 25(OH)₂D. La 1 alfa-hidroxilación renal está rigurosamente regulada por estimulación de la hormona paratiroidea (HPT), hipocalcemia e hipofosfatemia, e inhibida por la 1,25(OH)₂D₃¹³ y está descrito que las enfermedades hepática y renal crónicas alteran este proceso.¹⁴

Los queratinocitos, folículos pilosos, ganglios linfáticos (macrófagos), colon, mama, médula adrenal, páncreas, cerebro y placenta expresan la enzima mitocondrial 1 alfa-hidroxilasa y producen 1,25(OH)₂D₃ que actúa en forma autocrina o paracrina en estos sitios.¹⁵

La 1,25(OH)₂D₃ es el principal metabolito activo que se une al receptor nuclear esteroideo (RNE) que regula la expresión de más de 200 genes y estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo. La vitamina D estimula

la reabsorción ósea, aumenta la calcemia, favorece la mineralización ósea y, junto con la HPT, es responsable del mantenimiento de las concentraciones normales de calcio sérico.

El mejor marcador para la evaluación cuantitativa de la vitamina D en la clínica es la determinación sérica de 25(OH)D, que es un indicador de requerimiento más que de función al evaluar el estatus de la vitamina D por su vida media, de aproximadamente 3 semanas. El límite inferior normal varía dependiendo de la localización geográfica (latitud) y de la exposición a la luz solar. Aunque no hay consenso de las concentraciones óptimas se recomienda una concentración mínima de 30 ng/mL (para convertirlo a nmol/L se debe multiplicar por 2.496)¹⁶ y existen diferentes clasificaciones como la de McKenna y Freaney¹⁷ para su diagnóstico. Actualmente el diagnóstico se divide en suficiencia, insuficiencia y deficiencia.¹⁸ En pacientes con falla hepática se presenta deficiencia severa caracterizada por niveles < 7 ng/mL (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Puntos de corte para el diagnóstico de hipovitaminosis D

	ng/mL	nmol/L
Deficiencia	< 20	< 50
Insuficiencia	21-29	52-73
Suficiencia	> 30	>75

Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la vitamina D (reconocida actualmente como una hormona esteroidea) son fundamentales ya que interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorece la secreción de insulina, regula el crecimiento y estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos¹⁹ (Figura 2).

Acciones de la vitamina D

La vitamina D actúa cardiovascularmente regulando el crecimiento y la diferenciación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos; además favorece la síntesis de citocinas antiinflamatorias (IL-10), disminuye la síntesis de citocinas inflamatorias (FNT-alfa e IL-6) y es un regulador endocrino negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su acción por la vía genómica se



Figura 2. Acciones de la vitamina D.

caracteriza por regular la síntesis de factor de crecimiento vascular endotelial, metaloproteína tipo 9, miosina y proteínas estructurales como elastina y colágeno tipo 1,²⁰ por la vía no genómica la vitamina D también regula el crecimiento y la diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos.

La 1,25(OH)₂D₃ estimula la secreción de insulina debido a que existen receptores de vitamina D y calbindina de 28 kD en las células beta del páncreas, siendo ésta última la encargada de regular la concentración de calcio intracelular modulando la liberación de insulina estimulada por despolimerización y protegiendo a las células beta de la destrucción celular mediada por citocinas. Chiu²¹ señaló que la deficiencia de vitamina D aumenta la resistencia a la insulina, disminuye la producción de la misma y se asocia así con el síndrome metabólico.

La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras, por su influencia en la inmunidad innata que depende de las concentraciones tisulares de 1,25(OH)₂D₃ regulada por dos enzimas: la 1 alfa-hidroxilasa (CYP27b1) y su contraparte catabólica 25(OH)D 24-hidroxilasa (CYP24). La entrada de 25(OH)D, el principal sustrato para CYP27b1 y CYP24 dentro de las células depende de la 25(OH)D y su unión a la proteína que liga a la vitamina D (PLD) con su subsecuente reconocimiento, internalización y liberación intracelular.²²

Por otro lado, estimula la diferenciación y actividad de monocitos y macrófagos por la inducción de p21 y C/EBPbeta. El p21 es un inhibidor dependiente de ciclina-cinasa que produce inhibición del crecimiento en células tumorales y estimula la diferenciación de monocitos a macrófagos. El C/EBPbeta es un factor de transcripción crítico para la actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral macrofágica y, además, inhibe la síntesis de interleucina 12, que a su vez, potencia la respuesta inmune de los linfocitos T-cooperadores 1 inflamatorios. *In vivo*, la administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la proliferación y disminuye la producción de citocinas inflamatorias IL-2, IFN-alfa y FNT-alfa por células Th1.²³

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ posee, además, propiedades con potencial actividad antineoplásica confirmada por investigaciones en animales y líneas celulares. Muchos tejidos como el colon, mama, próstata, ovario y páncreas, expresan la enzima CYP27B1, responsable de convertir la $25(\text{OH})\text{D}$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ésta ejerce funciones tejido-específicas, inhibe la proliferación celular y repara el daño del ADN producido por los RUV en los queratinocitos. Otro aspecto descrito señala al sistema $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -RVD que produce un paro en la transición G1-G0, del ciclo celular de las células neoplásicas a través de múltiples mecanismos como el aumento del inhibidor dependiente de ciclina-cinasa p21, que inhibe el crecimiento y promueve la diferenciación en las células del linaje monocito-macrofágico, síntesis y/o estabilización del inhibidor dependiente de ciclina-cinasa p27. Además, la vitamina D tiene un efecto proapoptótico demostrado en células de cáncer de mama y melanoma.²⁴

Por medio del receptor de vitamina D los monocitos y macrófagos son capaces de sintetizar catelicidina que destruye al *Mycobacterium tuberculosis* y a otras bacterias.²⁵ Además, participa en la estimulación en los receptores postrasplante y disminuye las recaídas por esclerosis múltiple.^{26,27}

Deficiencia de vitamina D

Los factores de riesgo en la población general, para la deficiencia de vitamina D son: prematuridad, embarazo, postmenopausia, edad avanzada, factores geográficos y meteorológicos, hiperpigmentación de la piel, baja exposición al sol, uso de protectores solares, obesidad y síndromes de malabsorción.

La deficiencia de vitamina D tiene alta prevalencia en pacientes de mediana edad y geriátricos en los paí-

ses desarrollados.²⁸ Un estudio basado en las Guías de Nutrición sobre la vitamina D estimó que cerca de 50% de las personas mayores en Estados Unidos y 60% de la población mundial no presentan concentraciones normales de vitamina D.²⁹ Otro reporte de prevalencia en pacientes geriátricos de Estados Unidos y Europa (excluyendo a ancianos aislados) reportó deficiencia de la vitamina D entre 40 y 100%.³⁰ Una revisión en Boston señaló deficiencia de vitamina D en 52% de los adolescentes y en 48% de las niñas.³¹ Paradójicamente países con mayor exposición al sol como Turquía, Australia e India han reportado un déficit de 30 a 50% en niños y adultos.

La Unión Europea financió un estudio denominado OPTIFORD (*Towards a strategy for optimal vitamin D fortification*) dentro del cual se incluyó el “Estudio de los cinco países” que tuvo como objetivo conocer el estatus de la vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada en Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia; dentro de sus conclusiones se incluyeron factores como la exposición solar y la dieta, que contribuyeron a la corrección del déficit.³²

En 2007 un metaanálisis realizado por Autier³³ describió la disminución de los índices de mortalidad en la población general tras la suplementación diaria de vitamina D. En 2008 Melamed³⁴ señaló que en la población general hay un aumento de 26% en la mortalidad por cualquier causa (hipertensión, falla cardíaca, cáncer) en los pacientes con un cuartil más bajo de los niveles de colecalciferol en comparación con el cuartil más alto, con un riesgo poblacional atribuible de 3.1%.

Timms,³⁵ encontró que la insuficiencia de vitamina D se asocia con un incremento en la metaloproteinasa 29 (MMP29) y en la proteína C reactiva y que ambas alteraciones se corrigen con suplementación. Estos datos sugieren, además, otros posibles mecanismos de daño tisular en condiciones inflamatorias crónicas como en enfermedad coronaria y diabetes mellitus.

Broder³⁶ encontró que la deficiencia de vitamina D tiene alta prevalencia en pacientes de diferentes razas/etnias (afroamericano, hispano y otros), portadores de lupus, artritis reumatoide y diabetes mellitus; sin embargo, encontró algunas diferencias por etnia que sugieren la necesidad de determinar definiciones específicas para cada una, así como para su suplementación. Además, determinó una mayor prevalencia en diabetes mellitus tipo 2 por lo que también indicó la importancia de estudios clínicos en

subgrupos de enfermedades autoinmunitarias y de enfermedades crónicas no autoinmunitarias.

Conrad³⁷ describió, en un estudio sobre prevalencia en población pediátrica, que la edad (< 3 años) y la estación del año (invierno) fueron predictores significativos de la deficiencia de vitamina D.

En España, Larrosa³⁸ y sus colaboradores estudiaron la deficiencia de la vitamina D en el hiperparatiroidismo secundario analizando el tipo de suplementación y encontraron que una prescripción de 16 000 UI semanales de calcidiol durante cuatro semanas resulta útil para normalizar las concentraciones séricas de 25 (OH)D y de HTP en pacientes con deficiencia de vitamina D. Otro dato aportado por este estudio muestra que el calcidiol y el colecalciferol son metabolitos eficaces para mantener normalizadas las concentraciones de 25(OH)D y de hormona paratiroidea intacta.

En el Hospital Presbiteriano de Nueva York, durante el periodo comprendido de enero de 2007 a octubre de 2009, Tang³⁹ encontró que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en una muestra de 395 pacientes con hepatitis crónica viral fue 33.3% (132 pacientes). Posteriormente, Arteh⁴⁰ revisó la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad hepática crónica clasificándola como leve (20-32 ng/mL), moderada (7-19 ng/mL) y severa (< 7 ng/mL); encontró deficiencia de 79% en pacientes con cirrosis, de 66.6% en pacientes hepatópatas sin cirrosis y de 55.6% en pacientes sin hepatopatía.

Cabe destacar a la población geriátrica que presenta múltiples factores de riesgo subrayando, conforme la revisión de Islam,⁴¹ la necesidad de reevaluar el manejo de la pandemia que representa la deficiencia de vitamina D en esta población, considerando la reposición individualizada basada en el peso, la raza, el grado de exposición solar, la edad y la función renal; ajustando la dosis y posterior monitorización.

Recientemente, en 2010, Zittermann⁴² incluyó a 1 343 adultos en Alemania en un estudio de prevalencia donde demostró que el porcentaje de participantes con deficiencia de 25(OH)D fue 22.1% entre los pacientes de 25-45 años y de 37.6% entre los pacientes de 75 años y mayores; además, aproximadamente 50% del total de pacientes en todos los grupos etarios presentaba insuficiencia de 25(OH)D.

Vitamina D en el paciente críticamente enfermo

El paciente grave tiene múltiples factores de riesgo para el desarrollo de deficiencia de vitamina D; entre ellos

destacan la estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva (UTI), la falta de exposición al sol, un estado nutricional deficiente, la disminución renal de 1 alfa hidroxilación y el incremento de la conversión de 25(OH)D a 1 alfa,25(OH)₂D₃ en los tejidos durante el estrés, la respuesta inflamatoria y alteraciones en la albúmina sérica.⁴³

Rimaniol⁴⁴ evaluó, en 1994, con base en la descripción de un paciente adulto mayor grave en la UTI, con debilidad muscular e hipotonía, el déficit de vitamina D₃ y miopatía. Después de administrar de 50 µg diarios de colecalciferol durante dos meses se obtuvo mejoría clínica; por ello el autor concluyó que se debe monitorear a los pacientes geriátricos y tener un alto índice de sospecha en el paciente crítico con síntomas musculares sin causa evidente.

Nierman y Mechanick⁴⁵ estudiaron el papel de la vitamina D en el paciente crítico crónico; Van Den Berghe⁴⁶ describió que la reabsorción ósea se agrava durante la estancia en la UTI y se relaciona con la deficiencia de vitamina D.

Lucidarme⁴⁷ describió que la deficiencia de vitamina D es frecuente durante la estancia en la UTI, lo que concuerda con Jenge⁴⁸ y Lee,^{49,50} quienes describieron una elevada prevalencia de deficiencia de 25(OH)D que podría llegar a ser de 79% en pacientes geriátricos.

McKinney⁵¹ realizó un estudio retrospectivo con 136 pacientes internados en la UTI de los cuales 38% presentaron deficiencia de vitamina D. Esta investigación demostró que los pacientes con mayor supervivencia tenían una menor deficiencia de vitamina D comparados con los no sobrevivientes (28 vs. 53%). La estancia en la UTI fue mayor de tres días en 29% de los pacientes con concentraciones normales de vitamina D y en 58% de los pacientes con deficiencia de vitamina D. Esta diferencia fue altamente significativa, además de que el riesgo de muerte fue mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D con un riesgo relativo de 1.81.

Krishnan⁵² evaluó el resultado de determinar 25(OH)D después de la reanimación con líquidos y encontró una reducción posterior a una carga de volumen de hasta 35% de 25(OH)D₃ (59 ± 16 a 38 ± 14 nmol/L, $p < 0.0001$) y una reducción de 45% de la 1 alfa,25(OH)₂D₃ (99 ± 40 a 54 ± 22 pmol/L, $p < 0.0001$); por lo que la hemodilución disminuye significativamente las concentraciones séricas de los metabolitos de la vitamina D con una recuperación completa 24 horas después de la misma; la evaluación de su estatus debe ser considerada cautelosamente en el contexto

de la reanimación, incluso considerando repetir el examen una vez abatidos los efectos durante la posreanimación en el paciente críticamente enfermo.

Braun⁵³ demostró que la deficiencia de 25-hidroxivitamina D antes de la admisión al hospital es un predictor significativo de mortalidad y de hemocultivos positivos en el paciente críticamente enfermo. Amrein⁵⁴ realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, donde administraron dosis de 540 000 UI de colecalciferol (correspondientes a 13.5 mg) por vía digestiva en el paciente crítico con una corrección, a los dos días, del déficit de vitamina D sin efectos adversos. Lee⁵⁵ evaluó las pautas de suplementación convencional documentando su fracaso para corregir el déficit de vitamina D; sugiere que se debe continuar sobre esta línea de investigación para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen con altas dosis en el paciente crítico determinando el impacto de esta medida terapéutica en la morbilidad y en la mortalidad del paciente crítico.

CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la población general y en especial en el paciente críticamente enfermo. La deficiencia de esta vitamina se ha asociado con incrementos en la morbilidad y la mortalidad, con infecciones y días de estancia hospitalaria. Sin embargo se requieren más estudios para obtener mayor evidencia científica, no sólo del impacto en el pronóstico sino para considerar si la sustitución puede ser benéfica en el contexto del paciente grave.

REFERENCIAS

- Hochberg Z. Vitamin D and rickets. *Endocr Dev* Karger 2003;6:1-13.
- Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;228:828-829.
- Mc Collum EV, Simmonds N, Parson HT, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets I. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. *J Biol Chem* 1921;45:333-342.
- Shipley PG, Park EA, Mc Collum EV, Simmonds N, Parson HT. Studies on experimental rickets II. The effect of cod liver oil administered to rats with experimental rickets. *J Biol Chem* 1921;45:343-348.
- PG Shipley, Park EA, Mc Collum EV, Simmonds. Studies on experimental rickets III: A pathological conditions bearing fundamental resemblances to rickets of the human being resulting from diets low in phosphorus and fat-soluble A: the phosphate ion on its preventions. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1921;32:160-166.
- Hollick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-2072.
- Webb A, De Costa B, Holick M. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:882-887.
- Webb AR. Who, what, where and when influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17-25.
- Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:631-634.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-210.
- Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1952-1958.
- Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010;19:2739-2745.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-281.
- Holich FM. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- Zehnder D, Bland R, Williams M, McNinch R, Howie A, Stewart P, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitaminD3-1 α hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-894.
- Bickle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- McKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining Hypovitaminosis D. *Osteop Int* 1998;Suppl 8:S3-S6.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2006;92:4-8.
- Lin R, Amizuka N, Sasaki T, Aarts J, Ozawa H, Goltzman D, Henderson J, White J. 1 α -25dihydroxyvitamin D3 promotes vascularization of the chondro-osseous junction by stimulating expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9. *J Bone Miner Res* 2002;17:1604-1612.
- Chiu KC, Chu A, go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004;79:820-825.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Ettern E, Verstuyf A, Luderer HF. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
- Cantorna M. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:230-233.
- Sergeev IN. Calcium as a mediator of 1,25 dihydroxyvitamin D3 induced apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:419-425.
- Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the

- vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *J Fed Amer Soc Exp Biol* 2005;19:1067-1077.
26. Zittermann A, Shleithoff SS, Götting C, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R. Calcitriol deficiency and 1-year mortality in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:118-124.
 27. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis *Neurology* 2004;62:60-65.
 28. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
 29. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:204-205.
 30. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
 31. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (Vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-697.
 32. Rodríguez Sangrador, Beltrán de Miguel B, Quintanilla Murillas L, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2008;23:567-576.
 33. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;267:1730-1737.
 34. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population *Arch Intern Med* 2008;168:1629-1637.
 35. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills D, Aganna E. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Q J Med* 2002;95:787-796.
 36. Broder A, Tobin JN, Putterman Ch. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R191.
 37. Conrad RC, Grant FK, Tangpricha V, Swaby-Ellis ED, Smith JL, Jacques A. 25-Hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010;125:633-639.
 38. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Galisteo C, Gratacos J. Colecalciferol o Calcidiol ¿Qué metabolito utilizar en el déficit de vitamina D? *Reumatología* 2007;16:48-52.
 39. Tang S, Abraham R, Schulman A, Jacobson I, Gambarin-Gelwan M. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 2011;1.
 40. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Dig Dis and Scien* 2010;9:2624-2628.
 41. Islam T, Peiris P, Copeland RJ, Zoghby ME, Peiris AN. Vitamin D: Lessons from the veterans population. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:257-262.
 42. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:634-639.
 43. Krishnan A, Ochola J, Venkatesh B. Vitamin D in Critical Illness *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2010:273-281.
 44. Rimaniol JM, Authier J, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: Initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:591-592.
 45. Nierman DM, Mechanick JI. Bone Hyperresorption is prevalent in chronically ill patients. *Chest* 1998;114:1122-1128.
 46. Van der Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcw L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4623-4632.
 47. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1609-1611.
 48. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
 49. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med* 2009;35:2028-2032.
 50. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1912-1914.
 51. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris A. Relationship between vitamin D status and ICU Outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:208-211.
 52. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 2010,14:R216.
 53. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011;39:671-677.
 54. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH. Short term effects of high-dose oral vitamin D₃ in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care* 2011;15:R014.
 55. Lee P. How deficient are vitamin D deficient critically ill patients? *Crit Care* 2011;15:154.

Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica

Marco Antonio López Hernández

RESUMEN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos constituyen un grupo de trastornos producto del efecto remoto de un tumor, producto de anticuerpos contra moléculas del tumor que son idénticos a antígenos neurales, denominados antígenos onconeurales. Estos antígenos onconeurales se clasifican como bien caracterizados, parcialmente caracterizados y aquellos que se presentan tanto en procesos neoplásicos y no neoplásicos. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos pueden preceder hasta cinco años el diagnóstico de cáncer; por ello es importante considerar que una neoplasia puede ser la causa subyacente de un trastorno neurológico, para su oportuno diagnóstico y tratamiento. Existen criterios bien definidos para el diagnóstico de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. El tratamiento de la neoplasia subyacente es el tratamiento ideal de estos trastornos, aunque hay evidencia de la utilidad de la terapia inmunosupresora.

Palabras clave: síndromes neurológicos paraneoplásicos, anticuerpos onconeurales, neoplasias.

ABSTRACT

The paraneoplastic neurological syndromes are a group of neurological alterations, produced by the remote effect of a malignancy, there are caused by antibodies against tumor's antigens; those are identical to neural antigens that are named onconeural antigens. The onconeural antigens are classified in well characterized, partial characterized and those that are present in neoplastic and non-neoplastic neurologic alterations. The neurologic paraneoplastic syndromes can be present within five year the diagnostic of cancer, for this reason is important considerate the possibility of a malignancy for the origin of a neurologic alteration, thinking in the opportunity of quick diagnoses and treatment. There are well defined criteria for the diagnosis of neurologic paraneoplastic syndromes. The treatment of underlying cancer is the ideal treatment, but there is evidence of the usefulness of the immunosuppressive therapy.

Key words: Neurological paraneoplastic syndromes, onconeural antibodies.

El término "síndrome paraneoplásico" se refiere a signos y síntomas, resultado del daño a órganos y tejidos, en sitios remotos al sitio de un tumor o sus metástasis. La mayoría de estos ocurren porque el tumor secreta sustancias que mimetizan hormonas normales o que interfieren con proteínas circulantes. La mayoría o todos los síndromes neurológicos paraneoplásicos son autoinmunitarios, no se consideran como tales al daño neurológico inducido por trastornos de la coagulación o

infecciones oportunistas asociadas con el cáncer, o bien los efectos del tratamiento oncológico con quimioterapia o radioterapia.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos constituyen un grupo de condiciones neurológicas diversas y raras que pueden involucrar alguna parte del sistema nervioso de los pacientes con cáncer. Se presentan habitualmente antes del diagnóstico del cáncer. Los desórdenes neurológicos paraneoplásicos sintomáticos son raros, constituyen tal vez 0.01% de los pacientes con cáncer.¹⁻² Las excepciones son el síndrome de Lambert Eaton, que afecta a 3% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas,³ la miastenia grave que afecta a 5% de los pacientes con timoma⁴ y la neuropatía desmielinizante periférica que afecta a 50% de los pacientes con la forma osteoesclerótica del plasmocitoma⁵ o síndrome POEMS (Poliuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel –[Skin en inglés]).

La primera descripción de un síndrome neurológico paraneoplásico que involucraba a un hemisferio cerebral

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec "Dr. José María Rodríguez", ISEM.

Correspondencia: Av. Juárez Mz. 32 L4, casa 3. Los Héroes, Ixtapaluca CP. 56530 Estado de México. Correo electrónico: niklaus2003@yahoo.com.mx

Recibido: 3 de noviembre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: López Hernández MA. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica. Med Int Mex 2012;28(3):269-277.

www.nietoeditores.com.mx

fue realizada en 1960 por Briersley y sus colaboradores. Los signos y síntomas de los síndromes neurológicos paraneoplásicos son diversos pero comparten ciertas características comunes. Aparecen comúnmente antes que se realice el diagnóstico del cáncer que los produce. A menudo, la búsqueda inicial del cáncer es infructuosa. El tumor es localizado meses y aún años después de la aparición del síndrome paraneoplásico. La tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero puede ser el mejor método para localizar el tumor. Ocurre una elevación discreta de las proteínas, de 50 a 100 mg/dL. Existe elevación de la IgG.

En un estudio europeo que comprendió 20 centros, con 979 pacientes, hasta la fecha representa el estudio más grande realizado en cuanto a síndromes paraneoplásicos. Se realizó un análisis descriptivo de los principales síndromes paraneoplásicos observados. Los hallazgos elucidaron la evolución del síndrome cerebeloso paraneoplásico de acuerdo con los anticuerpos onconeurales hallados, la heterogeneidad y pronóstico de los trastornos disautónomicos, así como la variabilidad de la presentación clínica de la encefalitis límbica paraneoplásica.⁶

Modelo autoinmunológico de patogénesis

Actualmente se considera que la mayoría, sin no es que todos los síndromes paraneoplásicos neurológicos, son mediados por mecanismos inmunológicos. Esta teoría implica la expresión ectópica de antígenos que normalmente sólo son expresados en el sistema nervioso. Estos antígenos del tumor, denominados antígenos onconeurales, son idénticos a los del tejido neural, pero por alguna razón el sistema inmunológico los reconoce como extraños y provoca una respuesta inmunitaria.⁷ Esta respuesta inmunitaria puede controlar el crecimiento del tumor y, en casos raros, obliterarlo. De cualquier modo, los anticuerpos y las células T citotóxicas específicas del antígeno del tumor no son suficientes para causar alteraciones neurológicas, a menos que crucen la barrera hematoencefálica para reaccionar con las neuronas que expresan el antígeno onconeural.

Anticuerpos onconeurales

Los anticuerpos onconeurales, se clasifican en tres categorías principales: 1) Aquellos que están bien caracterizados desde el punto de vista molecular, con una fuerte asociación con el cáncer (antianfifisina, anti-CV2 [CRMP5], anti-Hu [ANNA-1], anti-Ma2, antirecoverina, anti-Ri

[ANNA-2], anti-Yo [PCA-1]); 2) Aquellos que están parcialmente caracterizados (ANNA-3, anti-mGluR1, anti-Tr, anti-Zic4, PCA-2) y 3) aquellos que se observan en procesos neoplásicos y no neoplásicos (antirreceptor de acetilcolina [AChR], antinicotínico AchR, anti-VGCC, anti-VGKC).

Storestein y sus colaboradores ensayaron tres tipos diferentes de ensayo, inmunoprecipitación, inmunofluorescencia e inmunoblot para la detección de anticuerpos onconeurales en 555 pacientes con síntomas neurológicos y demostración de cáncer en los cinco años de inicio de los síntomas y compararon la certeza diagnóstica de cada ensayo. Encontraron anticuerpos onconeurales en 11.9% con inmunoprecipitación, 7% con inmunofluorescencia y en 6.3% con inmunoblot. Se halló algún síndrome paraneoplásico en 81.8% de los pacientes con cáncer que tuvieron anticuerpos onconeurales detectados con inmunoblot.⁸

La especificidad del anticuerpo puede brindar alguna guía sobre la localización del tumor; por ejemplo, los anticuerpos anti-HU se asocian más frecuentemente con el cáncer pulmonar de células pequeñas⁹ y pacientes femeninos con anticuerpos anti-Yo usualmente tienen un tumor de ovario o mama¹⁰ (Cuadros 1 y 2).

ANNA-1 o anti-HU

El anticuerpo nuclear antineuronal tipo 1 (ANNA-1 por sus siglas en inglés) o anti-HU es un biomarcador IgG de autoinmunidad neurológica que está relacionado con el cáncer pulmonar de células pequeñas. La afección del sis-

Cuadro 1. Frecuencia de anticuerpos onconeurales en trastornos paraneoplásicos neurológicos

Anticuerpo	Porcentaje
Anti-Hu o ANNA-1	38.8 %
Anti-Yo	13.4 %
Anti-Ri o ANNA-2	5.1 %
CV2/CMPR5	6.0 %
Anti-Tr	1.7 %
Anti-Anfifisina	3.4 %
Anti-Ma o Ta	4.5 %
Anti-VGCC	4.0 %
Anti-VGKC	1.0 %
Atípico	3.1 %
Otro	6.8 %
Ninguno	18.3 %
Desconocido	1.4 %

Fuente: Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database. Arch Neurol 2010;67(3):330-335.

Cuadro 2. Características de los anticuerpos onconeurales

Anticuerpo	Reactividad neuronal	Proteínas antigénicas	Tumor	Síndrome paraneoplásico	Referencias
ANNA-1 (Anti-HU)	Núcleo más que el citoplasma, todas las neuronas	35-40 kDa	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, neuroblastoma, cáncer de próstata	Encefalomiелitis paraneoplásica, neuropatía sensitiva, degeneración cerebelar y disfunción autonómica	Graus et al., Dalmau et al., Szabo et al., Levine et al., Sakai et al.
ANNA-2 (Anti-Ri)	Núcleo más que el citoplasma, neuronas del sistema nervioso central	55 y 80 kDa	Mama, pulmón y vejiga	Ataxia con o sin opsoclonomioclono	Jensen et al., Yang et al., Luque et al., Buckanovich et al.
CMPR5 (anti CV2)	Oligodendrocitos, neuronas, citoplasma	66 kDa	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Encefalitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica	Yu et al.
PCA-1 (Anti Yo)	Citoplasma, células de Purkinje	34 y 62kDa	Ovario, mama y pulmón	Degeneración cerebelar paraneoplásica	Peterson et al., Fathallah-Shaykh et al., Darnell et al.
Anti-anfifisina	Terminaciones pre-sinápticas del nervio	128 kDa	Cáncer de mama, cáncer pulmonar de células pequeñas	Síndrome de la persona rígida, encefalomiелitis paraneoplásica	Saiz et al., De Camilli et al., Folli et al.
Anti-MA1	Neuronas subnúcleos	40 kDa	Cáncer de pulmón y otros cánceres	Encefalitis del tallo cerebral, degeneración cerebelar	Rosenfeld et al.
Anti-MA2	Neuronas subnúcleos	41.5kDa	Cáncer testicular	Encefalitis límbica	Rosenfeld et al.
Anti-VGKC	Nervio periférico	VGKC	Timoma, carcinoma pulmonar y de células pequeñas	Neuromiotonia	Vernino, Lennon Hart, et al.

Fuente: Darnell RB, Posner J, Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. N Engl J Med 2003;349:1543-54.

tema nervioso central es común en pacientes seropositivos a ANNA-1, así como las crisis convulsivas, la pérdida de memoria y alteraciones conductuales y psiquiátricas.¹¹⁻¹² La presencia de este marcador a veces está asociado con otras neoplasias como el timoma invasivo y más raramente con el timoma benigno no invasivo.¹²⁻¹⁴

El antígeno HU es una familia de 4 proteínas s fijadoras de RNA similares (HuD, HuC/ple21, Hel-N1 y Hel-N2). Estos antígenos son expresados en el núcleo de las neuronas (con menor frecuencia, en su citoplasma) y en células del cáncer pulmonar de células pequeñas.¹⁵

ANNA-2 o anti-Ri

Aunque raro entre los anticuerpos onconeurales reconocidos en la práctica clínica la determinación del anticuerpo ANNA-2, o anticuerpo nuclear antineuronal tipo 2, es de las pruebas serológicas más solicitadas en pacientes con sospecha de síndromes paraneoplásicos neurológicos. Este

anticuerpo es más común en mujeres que en hombres con cáncer de pulmón y de mama. Se han reportado asociaciones con otras neoplasias como el cáncer de trompas de Falopio, de vejiga, ovario, gástrico de células neuroendocrinas, seminoma y carcinoide.¹⁶⁻²³ Dos proteínas neurales, de 53 a 61 kDa y de 79 a 94 kDa, se consideran inmunorreactivas para ANNA-2 o anticuerpo nuclear antineuronal tipo 2.²⁴ El antígeno más pequeño es una proteína nuclear bien conservada denominada Nova, unida a ARN, que se expresa en el tallo cerebral y la parte ventral de la médula espinal de embriones de ratón y ratas adultas.²⁵⁻²⁷

Es síndrome paraneoplásico de opsoclonus mioclonus es frecuentemente considerado como sinónimo de inmunorreactividad relacionada con ANNA-2, pero en un estudio del laboratorio de neuroinmunología de la Clínica Mayo se encontró que sólo 35% de una muestra de 28 pacientes con serología positiva para ANNA-2 presentaron este síndrome.¹⁶

CV2/CRMP5

Los anticuerpos anti-CV2/CRMP5 fueron descritos por vez primera en un paciente con ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, uveítis y metástasis de un carcinoma indiferenciado en los nódulos linfáticos.²⁸ La proteína mediadora de respuesta a la colapsina 5 (CMRP5, por sus siglas en inglés) es una proteína de la familia de CMPR; estas proteínas fueron inicialmente identificadas como molécula de señalización de la semaforina 3^a.²⁹ Actualmente se sabe que las proteínas mediadoras de respuesta a la colapsina son un grupo de cinco proteínas del citosol altamente fosforiladas y expresadas en el sistema nervioso central adulto.³⁰ La expresión de esta proteína ocurre durante el desarrollo del sistema nervioso central y aparece reducida en el adulto a algunas subpoblaciones de oligodendrocitos y células de Schwann.

CPA-1/Anti-Yo

Los anticuerpos antiYo, o anticuerpos contra el antígeno de la célula de Purkinje, están asociados con degeneración cerebelosa paraneoplásica, con carcinoma de ovario, de mama y de endometrio. Los anticuerpos contra Yo reaccionan contra antígenos citoplasmáticos de las células de Purkinje de 34 y 62 kDa y se encuentran en suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con degeneración cerebelosa asociada con cáncer de ovario, mama, útero y anexos.

Anti-anfifisina

La anfifisina I es una proteína de 128 kDa que se expresa en gran cantidad en las terminaciones nerviosas, donde tiene un papel importante en la endocitosis de vesículas presinápticas. Los anticuerpos antianfifisina son considerados como anticuerpos onconeurales bien caracterizados en los síndromes paraneoplásicos; ligados específicamente al síndrome de persona rígida y con una asociación frecuente como neoplasia subyacente de cáncer de mama (35%).³¹⁻³² También se ha hallado este anticuerpo en las mielopatías paraneoplásicas: 24%³³ y asociado con cáncer pulmonar de células pequeñas (59%).^{32,34}

Diagnóstico

De acuerdo con los criterios sugeridos por el grupo europeo³⁵ se tienen criterios, para el diagnóstico posible y definitivo de los síndromes paraneoplásicos, tomando en consideración si el síndrome que presenta el paciente es un síndrome clásico o no (Cuadro 3), si hay anticuerpos

Cuadro 3. Síndromes paraneoplásicos clásicos y no clásicos de acuerdo con la clasificación de Posner

<i>Sistema nervioso central</i>	
Clásicos	No Clásicos
Encefalomiелitis	Encefalitis del tallo cerebral
Encefalitis límbica	Síndrome de persona rígida
Degeneración cerebelar subaguda	Neuritis óptica
Opsoclonus- mioclonus	Retinopatía asociada con cáncer
	Mielopatía necrosante
<i>Sistema nervioso periférico</i>	
Clásicos	No Clásicos
Neuropatía sensorial subaguda	Síndrome de Guillain Barré
Seudoobstrucción gastrointestinal crónica	Neuritis braquial
	Pandisautonomía aguda
	Neuropatía y vasculitis
	Neuropatía y paraproteinemia
<i>Unión neuromuscular y músculo</i>	
Clásicos	No clásicos
Síndrome de Lambert-Eaton	Miastenia grave
Dermatomiositis	Neuromiotonía adquirida
	Miopatía necrosante aguda

Fuente: Graus F, Delattre JY, Antoine. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2004;75:1135-1140.

onconeurales bien caracterizados o no y si se tiene el diagnóstico de cáncer (Cuadro 4).

Es importante considerar que un anticuerpo onconeural bien caracterizado es más preciso desde el punto de vista diagnóstico que el tipo de síndrome neurológico de presentación, por lo que su hallazgo deberá condicionar una investigación oncológica urgente. El síndrome paraneoplásico precede al diagnóstico del cáncer que puede tardar hasta cinco años en ser evidente. Por ello se deberá realizar una monitorización estrecha del paciente cuando se sospeche un síndrome paraneoplásico. A menudo más de un anticuerpo onconeural se asocia con un tumor específico, pero un panel negativo a los anticuerpos onconeurales disponibles no descarta una neoplasia.

Se puede considerar que el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico conlleva tres fases:

Cuadro 4. Criterios de diagnóstico para síndromes paraneoplásicos*Diagnóstico definitivo de síndrome neurológico paraneoplásico*

1. Síndrome paraneoplásico clásico con cáncer demostrado con o sin anticuerpos onconeurales. Considerar que el cáncer se puede desarrollar en los cinco años siguientes al diagnóstico neurológico.
2. Un síndrome neurológico no clásico, con cáncer probado, que resuelve después del tratamiento del cáncer con o sin inmunoterapia concomitante, considerando que el síndrome no es susceptible de remisión espontánea.
3. Un síndrome no clásico, con cáncer probado, con anticuerpos antineurales bien caracterizados o no. Considerar que el cáncer se puede desarrollar alrededor de los cinco años posteriores al diagnóstico neurológico.
4. Un síndrome neurológico clásico o no, sin cáncer identificado pero con anticuerpos onconeurales bien caracterizados (anti-HU (ANNA-1), Yo (CAP-1), CV2 (CMPR5), Ri (ANNA-2), Ma2 o anfifisina).

Diagnóstico posible de síndrome neurológico paraneoplásico

1. Síndrome neurológico paraneoplásico clásico, sin cáncer o anticuerpos onconeurales identificados pero con un riesgo elevado de tener una neoplasia subyacente (por ejemplo: historia de tabaquismo importante o edad mayor a 50 años).
2. Un síndrome neurológico paraneoplásico, clásico o no, sin cáncer identificado, con anticuerpos onconeurales parcialmente caracterizados.
3. Un síndrome neurológico paraneoplásico no clásico, con cáncer demostrado pero sin anticuerpos onconeurales. Considerar que el cáncer puede desarrollarse alrededor de dos años después del diagnóstico neurológico.

Fuente: Graus F, Delattre JY, Antoine J. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.

1. Investigación neurológica. En esta fase se determina si el síndrome neurológico que el paciente presenta se puede considerar, o no, como un síndrome paraneoplásico de acuerdo con la clasificación de Posner (Cuadro 3).³⁶ Un síndrome paraneoplásico “clásico” es considerado así porque sugiere fuertemente una neoplasia; los síndromes restantes se definen como no clásicos aunque puedan asociarse, a veces, con cánceres. Aunque en pacientes con síndromes no clásicos y un riesgo elevado para cáncer se deberá investigar siempre una neoplasia subyacente.

2. Investigación oncológica. La demostración del cáncer es la pieza fundamental en los síndromes paraneoplásicos; por ello es importante reconocer la frecuencia de neoplasias asociadas con cada síndrome paraneoplásico clásico.

3.-Búsqueda de anticuerpos onconeurales. La presencia de anticuerpos onconeurales ha sido extremadamente útil para señalar la presencia de un cáncer y para definir a un síndrome neurológico como paraneoplásico. En 2002 un panel internacional definió seis anticuerpos onconeurales como bien definidos (los anti: Hu, Yo, Ma2, CRMP-5, anfifisina y Ri).³⁵ Los anticuerpos onconeurales bien caracterizados tienen una asociación específica con ciertos síndromes paraneoplásicos y con neoplasias específicas; proporcionan el sustrato común antigénico para la formación de dichos anticuerpos por lo que su hallazgo facilita y restringe la búsqueda del cáncer a ciertos tejidos. De acuerdo con este panel un paciente con presentación

neurológica en presencia de anticuerpos onconeurales bien caracterizados tiene un síndrome neurológico paraneoplásico definitivo.

Síndromes neurológicos paraneoplásicos***Encefalomiелitis***

El hallazgo de pacientes con cáncer pulmonar con neuropatía sensitiva paraneoplásica, en los que se demostró la presencia de anticuerpos antineurales, llevó en 1965 a Wilkinson y Zeromski a la hipótesis de que los pacientes con la forma encefalomiелítica de neuropatía carcinomato-sa deberían ser investigados para anticuerpos “anticerebro” circulantes y, principalmente, para la infiltración linfocítica como característica prominente en estos pacientes.³⁷

Se involucran, simultáneamente, varias áreas del sistema nervioso central en forma subaguda. Afecta cualquier área del sistema nervioso central, ganglios de las raíces dorsales y nervios autonómicos.

El cáncer pulmonar de células pequeñas es la neoplasia que se asocia en forma más común con este síndrome pero el linfoma, el carcinoma de esófago, de mama, de ovario, páncreas, riñón y los cánceres de células germinales también han sido reportados.^{12,38-42}

Los anticuerpos IgG monoclonales están dirigidos contra una proteína o complejo proteínico de 35 a 40 kDa denominado anti-HU, (término elegido por tratarse de las primeras dos letras de uno de los pacientes que sufrió este trastorno). La determinación de anticuerpos anti-HU en

el líquido cefalorraquídeo tiene una especificidad de 99% y una sensibilidad de 88% para el diagnóstico de cáncer. Además de anticuerpos anti-HU se han hallado anticuerpos antianfifisina,⁴³ anti-Ma, en pacientes con cáncer testicular;⁴⁴ anti-CV2 en pacientes con timoma;⁴⁵ antialfa enolasa en pacientes con adenocarcinoma gástrico;⁴⁶ anticuerpos contra el receptor de NDMA en pacientes con teratomas⁴⁷⁻⁴⁸ y anti-GAD en pacientes con tumores pancreáticos.⁴¹

El tratamiento de la neoplasia subyacente constituye el tratamiento de elección de la encefalomielitis paraneoplásica. La encefalitis con anti-NMDAR constituye la excepción a la regla en donde el tratamiento de la neoplasia subyacente no altera el curso del trastorno neurológico.

Encefalitis límbica

La encefalitis límbica fue inicialmente descrita por Corsellis en 1968.⁴⁹ La encefalitis límbica es clínicamente sugerida por su instalación subaguda que va de días y hasta 12 semanas. Se caracteriza por crisis convulsivas, pérdida de la memoria, confusión y síntomas psiquiátricos que sugieren involucramiento del sistema límbico. Estos síntomas recuerdan a los de la encefalitis herpética o al síndrome de Wernicke Korsakoff.

El diagnóstico definitivo de encefalitis límbica debe incluir evidencia por imagen (SPECT, PET o IRMN) o neuropatológica de involucramiento del sistema límbico. El líquido cefalorraquídeo muestra características inflamatorias en 80% de los casos, aproximadamente; puede ser útil para apoyar el diagnóstico clínico.⁵⁰ Se hallan anticuerpos contra VGKC (canales de potasio mediados por voltaje) en 71%, anti-HU (ANNA-1) en 14% y anti-Ma2 en 71%.

La neuropatología de la encefalitis límbica está localizada en la parte mesial de los lóbulos temporales y otras partes del sistema límbico; los hallazgos anatomopatológicos consisten en inflamación del parénquima cerebral y a veces de la corteza cerebral, con edema.⁵¹ Se han descrito variantes de esclerosis pura de los cuernos de Ammon.⁵² La encefalitis límbica paraneoplásica en el contexto de enfermedad de Hodgkin, es conocida como síndrome de Ofelia, descrito por Carr⁵³ en su hija adolescente.

Degeneración cerebelosa

El cerebelo es una diana de autoinmunidad frente a proteínas del sistema nervioso central en cáncer. Los pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica presentan un

síndrome pancerebeloso severo que se instaura habitualmente en menos de 12 semanas. La secuencia usual es ataxia apendicular seguida por ataxia troncal. Se presentan disartria y disfagia.

En la imagen por resonancia magnética del encéfalo se demuestra atrofia cerebelosa en las fases crónicas, rara vez se observa edema cerebelar en la fase aguda con contraste (gadolinio). Este síndrome se asocia primordialmente con anticuerpos anti-Yo,(CPA-1), en el 100%,⁵⁴ aunque se pueden encontrar anticuerpos anti-HU (17%)¹², anti Ma-1 (5% cuando hay ataxia cerebelosa primordialmente)⁵⁵ y anti TR (96% en pacientes con degeneración cerebelosa y enfermedad de Hodgkin).⁵⁶ Está asociado con neoplasias de mama y ovario; con menos frecuencia a cáncer pulmonar de células pequeñas y enfermedad de Hodgkin.

Síndrome de opsoclono-mioclono

El síndrome de opsoclono-mioclono constituye una discinesia con movimientos sacádicos multidireccionales, arrítmicos, involuntarios, caóticos, con componentes horizontales y verticales además de mioclonías en tronco y extremidades, ataxia cerebelosa, temblor y encefalopatía.⁵⁷ Los movimientos sacádicos del síndrome de opsoclono-mioclono se pueden diferenciar del nistagmo en que la fase en que el ojo se aleja del objetivo es siempre sacádico y no un movimiento suave.

En la mayoría de los pacientes no se encuentran anticuerpos onconeurales pero se han reportado anticuerpos anti-Ri (ANNA-2) en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas⁵⁸ y de mama.²⁴

La mitad de los niños con síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia presentan neuroblastoma. En adultos se asocia con cáncer pulmonar de células pequeñas, de mama y de ovario. El líquido cefalorraquídeo muestra características inflamatorias con pleocitosis; en la citometría de flujo se advierte expansión de linfocitos B que varía con el curso de la enfermedad y el tratamiento. La inmunoterapia con glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa beneficia a los pacientes sólo cuando el tumor se ha controlado.⁵⁹⁻⁶⁰

Neuropatía sensitiva subaguda

La neuropatía sensitiva subaguda paraneoplásica se caracteriza por afección de los ganglios de las raíces dorsales. Se instala con adormecimiento, dolor en las extremidades y ataxia sensitiva de la marcha, Es característicamente asi-

métrica y afecta las extremidades torácicas. Los pacientes pueden tener, además, afección periférica y autonómica, incluyendo polineuropatía sensoriomotora y mononeuritis múltiple. En un estudio el dolor fue el síntoma prominente en 85% de los casos.⁶¹

En la imagen por resonancia magnética es normal observar reforzamientos en las raíces espinales en las secuencias T1 contrastadas con gadolinio. En los estudios electrofisiológicos se observan potenciales de conducción sensitiva pequeños o bien ausentes. En el líquido cefalorraquídeo se muestran proteínas elevadas, pleocitosis con predominio de linfocitos y bandas oligoclonales no específicas.

Los anticuerpos anti-HU (ANNA-1) se hallan presentes en 40%⁶² de los pacientes, anti-CV2(CRMP5) en 27% y antianfifisina en 22%. Se asocia con cáncer pulmonar de células pequeñas y con cánceres de mama y ovario.

Síndrome de Lambert Eaton

El síndrome de Lambert Eaton se caracteriza por debilidad muscular proximal; el paciente a menudo refiere debilidad para la marcha y al subir escaleras. Los síntomas de disfunción autonómica son también frecuentes, como boca seca y estreñimiento. Los reflejos miotáticos están habitualmente disminuidos pero mejoran con el ejercicio.

Los anticuerpos contra los canales de calcio mediados por voltaje (VGCC) causan que sea liberada menos acetilcolina con cada estimulación nerviosa, afectando así la función de los nervios motores, simpáticos posganglionares y parasimpáticos.

En el estudio electrofisiológico los pacientes con síndrome de Lambert Eaton tienen disminuido el componente muscular de los potenciales de acción, a menudo 10% de lo normal, y muestran disminución con la estimulación nerviosa repetitiva de 1 a 5 Hz. Las latencias motoras y sensitivas y las velocidades de neuroconducción son normales. Después del ejercicio, o con estimulación repetitiva a 20 Hz o más por 10 segundos, el componente muscular de la amplitud de los potenciales de acción incrementa 100% o más; fenómeno debido a la acumulación de calcio en la terminal nerviosa, más rápida de la que puede ser removida por la mitocondria permitiendo un incremento en la cantidad de acetilcolina liberada.⁶³

De los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton de origen neoplásico 100% tiene anticuerpos P/Q VGCC aunque también se observan en 90% de los pacientes sin cáncer.⁶³⁻⁶⁴ Este canal de calcio mediado por voltaje reside

en la terminal nerviosa presináptica y, cuando se despolariza, permite que el calcio penetre a la célula. El calcio se requiere para la liberación presináptica de acetilcolina y al cruzar el espacio neuromuscular uniéndose a los receptores posinápticos específicos en la membrana muscular, lo que resulta en despolarización y contracción muscular.

El diagnóstico de síndrome de Lambert Eaton se basa en el patrón electromiográfico y en la demostración de anticuerpos contra P/Q VGCC. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de Lambert Eaton están asociados con cáncer, usualmente pulmonar de células pequeñas, los pacientes en los que no se detecta cáncer pueden tener algún otro trastorno autoinmunitario.

El tratamiento del síndrome de Lambert Eaton con inmunoterapia, sin tratamiento del cáncer subyacente, ofrece resultados desalentadores. En un estudio se mostró mejoría de los síntomas con el uso de 3,4 diaminopiridina⁶⁵, un agente que bloquea los canales de potasio, que previene la repolarización de la terminal nerviosa y permite, así, que entre más calcio a la célula y se libere una mayor cantidad de acetilcolina.⁶³

REFERENCIAS

1. Darnell, R.B. and Posner, J.B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
2. Molina-Garrido M, Guillen-Ponce C, Martinez S and Guirado-Risueno M. Diagnosis and current treatment of neurological paraneoplastic syndromes. *Clin Transl Oncol* 2006;8:796-801.
3. Sculier J-P, Feld R, Evans WK, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987;60:2275-2283.
4. Levy Y, Afek A, Sherer Y, et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:73-79.
5. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995;37:Suppl 1:S3.
6. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al for the PNS Euronetwork. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol* 2010;67(3):330-335.
7. Carpentier AF, Voltz R, DesChamps T, Posner JB, Dalmau J, Rosenfeld MR. Absence of HuD gene mutations in paraneoplastic small cell lung cancer tissue. *Neurology* 1998;50:1919.
8. Storstein A, Monstad SE, Haugen M et al. Onconeural antibodies: Improved detection and clinical correlations. *J Neuroimmunology* 2011;232:166-170.
9. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-HU associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.

10. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-715.
11. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1363-1368.
12. Lucchinetti CF, Kimmel, D.W., Lennon, V.A., 1998. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50:652-657.
13. Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, Lino MM, Batocchi AP, Tonali PA. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscul Disord* 1999;9:601-603.
14. Vernino S, Eggenberger E, Rogers L, Lennon VA. Paraneoplastic neurological autoimmunity associated with ANNA-1 autoantibody and thymoma. *Neurology* 2002;59(6):929-932.
15. Dalmau J, Furneaux HM, Cordon-Cardo C, et al. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am J Pathol* 1992;141:881-886.
16. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53(5):580-587.
17. Drlicek M, Bianchi G, Bogliun G, et al. Antibodies of the anti-Yo and anti-Ri type in the absence of paraneoplastic neurological syndromes: a long-term survey of ovarian cancer patients. *J Neurol*. 1997;244(2):85-89.
18. Dropcho EJ, Kline LB, Riser J. Antineuronal (anti-Ri) antibodies in a patient with steroid-responsive opsoclonus-myoclonus. *Neurology* 1993;43(1):207-211.
19. Jongen JL, Moll WJ, Sillevis Smitt PA, Vecht CJ, Tjissen CC. Anti-Ri positive opsoclonus-myoclonus- ataxia in ovarian duct cancer. *J Neurol* 1998;245(10):691-692.
20. Kikuchi H, Yamada T, Okayama A, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration without opsoclonus in a patient with a neuroendocrine carcinoma of the stomach. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000;91(4):104-109.
21. Prestigiacomo CJ, Balmaceda C, Dalmau J. Anti-Ri-associated paraneoplastic opsoclonus- ataxia syndrome in a man with transitional cell carcinoma. *Cancer* 2001;91(8):1423-1428.
22. Harloff A, Hummel S, Kleinschmidt M, Rauer S. Anti-Ri antibodies and limbic encephalitis in a patient with carcinoid tumour of the lung. *J Neurol* 2005;252(11):1404-1405.
23. Launay M, Bozzolo E, Venissac N, Delmont E, Fredenrich A, Thomas P. Paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-Ri antibodies and mediastinal seminoma. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(6-7):612-619.
24. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991;29(3):241-251.
25. Buckanovich RJ, Posner JB, Darnell RB. Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron* 1993;11(4):657-672.
26. Buckanovich RJ, Yang YY, Darnell RB. The onconeural antigen Nova-1 is a neuronspecific RNA-binding protein, the activity of which is inhibited by paraneoplastic antibodies. *J Neurosci* 1996;16(3):1114-1122.
27. Fueyo J, Ferrer I, Valldorola F, Graus F. The expression of a neuronal nuclear antigen (Ri) recognized by the human anti-Ri autoantibody in the developing rat nervous system. *Neurosci Lett* 1993;162(1-2):141-144.
28. Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, et al. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina. *J Neurol Sci* 1993;117:215-223.
29. Goshima Y, Nakamura F, Strittmatter P, Strittmatter SM. Collapse induced growth cone collapse mediated by an intracellular protein related to UNC-33. *Nature* 1995;376:509-514.
30. Inatome R, Tsujimura T, Hitomi T, Mitsui N, Hermann P, Kuroda S, Yamamura H, Yanagi S. Identification of CRAM, a novel unc-33 gene family protein that associates with CRMP3 and protein-tyrosine kinase(s) in the developing rat brain. *J Biol Chem* 2000;275:27291-27302.
31. De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993;178:2219-2223.
32. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
33. Folli F, Solimena M, Cofield R, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546-551.
34. Saiz A, Dalmau J, Butler MH, et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:214-217.
35. De Angelis LM, Posner JB. Neurologic complications of cancer, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2009. pp: 577-608.
36. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
37. Wilkinson PC, Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;88:529-538.
38. Amato AA, Collins MP. Neuropathies associated with malignancy. *Semin Neurol* 1998;18:125-144.
39. Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuropathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965;88:427-34.
40. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serological marker of paraneoplastic limbic and brainstem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-1795.
41. Hernandez-Echebarria L, Saiz A, Are's A, et al. Graus F: Paraneoplastic encephalomyelitis associated with pancreatic tumor and anti- GAD antibodies. *Neurology* 2006;66:450-451.
42. Coeytaux A, Kressig R, Zulian GB. Hepatocarcinoma with concomitant paraneoplastic encephalomyelitis. *J Palliat Care* 2001;17:59-60.
43. Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1996;39:659-667.
44. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serological marker of paraneoplastic limbic and brainstem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-1795.

45. Honnorat J, Aguera M, Zalc B, et al. POP66, a paraneoplastic encephalomyelitis related antigen, is a marker of adult oligodendrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:311–322.
46. Tojo K, Tokuda T, Yazaki M, et al. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy and encephalopathy associated with anti-alpha-enolase antibody in a case of gastric adenocarcinoma. *Eur Neurol* 2004;51:231.
47. Kort DH, Vallerie AM, DeMarco EF, et al. Paraneoplastic anti-Nmethyl- d-aspartate-receptor encephalitis from mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol* 2009;114:373–376.
48. Dalmau J, Tu'zu'n E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-Daspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
49. Corsellis, J.A.N., Goldberg, G.J. and Norton, A.R. 'Limbic encephalitis' and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91:481–495.
50. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481–1494.
51. Ulrich J, Spiess H and Huber R. Neurologische Syndrome als Fernwirkung maligner Tumore (Ammonshornsclerose bei Bronchuskarzinom). *Schw Arch Neurol Neurochir Psychiat* 1967;99:83–00.
52. Shinohara, T., Kojima, H., Nakamura, N., Ogata, A., Betsuyaku, T., Suzuki, A. et al. Pathology of pure hippocampal sclerosis in a patient with dementia and Hodgkin's disease: the Ophelia syndrome. *Neuropathology* 2005;25:353–360.
53. Carr I: The Ophelia syndrome: Memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet* 1982;1:844–845.
54. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931–1937.
55. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2 associated encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt8):1831–1844.
56. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230–234.
57. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, et al. Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modeling correlates. *J Neurol Sci* 2001;189:71–81.
58. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:347–353.
59. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;124:437–443.
60. Erlich R, Morrison C, Kim B, et al. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features: correlation of clinical improvement with tumor response. *Cancer Invest* 2004;22:257–261.
61. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166–175.
62. Sillevs SP, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002;249:745–753.
63. Thomas BT, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009;15:21–33.
64. Lennon VA. Serological profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48:523–527.
65. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54:603–607.

Matemáticas en medicina: una necesidad de capacitación

Víctor Hugo Olmedo Canchola,* Raúl Ariza Andraca*

RESUMEN

El artículo presenta una serie de consideraciones en torno a la importancia que tienen las habilidades matemáticas en el ámbito médico. Se plantea la necesidad de que los médicos tengan la capacidad para procesar, interpretar, comunicar y actuar con base en aspectos numéricos para tomar decisiones efectivas en salud. De igual manera, se dan algunos ejemplos en que el desconocimiento de los aspectos matemáticos básicos influye de manera negativa en los resultados de salud esperados. Finalmente, se plantea una propuesta tendiente a mejorar las habilidades matemáticas en los médicos.

ABSTRACT

This article discusses the importance that math skills play for Medical Professionals. On one hand, relevant information is provided about the necessity for physicians to use math skill to process, interpret, and communicate medical decisions based on statistical facts. On the other, different examples about wrong medical decisions due to the lack of relevant or statistical information is also provided. Finally, the article offers some suggestions about how mathematical skills in the medical field could be improved.

*“La matemática es la ciencia del orden y la medida,
de bellas cadenas de razonamiento,
todas sencillas y fáciles...”*

René Descartes (1596-1650)

La relación entre la medicina y las matemáticas ha variado a través del tiempo, y ha oscilado entre periodos con vínculos casi inexistentes hasta la actualidad, en que no se puede concebir la investigación y el ejercicio de la medicina sin un conocimiento de las matemáticas. Gracias a sus contribuciones se han logrado conocer mejor los factores de riesgo y el comportamiento de las enfermedades.

Los matemáticos han hecho valiosas aportaciones a la medicina; entre ellos destacan, Karl Friedrich Gauss, Thomas Bayes, David Cox, Karl Pearson, cuyos apellidos ya forman parte del lenguaje médico que se usa en la práctica médica cotidiana.

La aplicación más visible de las matemáticas es la bioestadística. A principios de este milenio, los editores de una prestigiada revista médica la ubicaron como una de las aportaciones más importantes que recibió la medicina en el milenio pasado.¹

Los médicos y los interesados en las disciplinas bio-médicas deberíamos estar mejor capacitados en el estudio y la práctica de las matemáticas, porque con frecuencia nos enfrentamos a serias dificultades no sólo para realizar investigación, si no para poder interpretar adecuadamente la bibliografía médica.

En el ámbito escolar, las habilidades matemáticas son un tema que se ha venido explorando periódicamente en todo el mundo. En nuestro país estas evaluaciones se

* División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina. UNAM

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Olmedo Canchola. Correo electrónico: volmedo@liceaga.facmed.unam.mx
Recibido: 25 de abril 2012. Aceptado: mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: Olmedo-Canchola VH, Ariza-Andraca R. Matemáticas en medicina: una necesidad de capacitación. Med Int Mex 2012;28(3):278-281.

realizan, fundamentalmente, mediante las pruebas ENLACE,² PISA³ y EXCALE.⁴ Los resultados que aportan estas pruebas señalan desempeños bajos en relación con las habilidades matemáticas básicas. El Informe 2010-2011 de la Educación Media Superior en México¹ aporta resultados verdaderamente preocupantes, en donde vemos, por ejemplo, que 30% de los alumnos del último año de la educación media superior (tercero de preparatoria o equivalente) se encuentra por debajo del mínimo, y otro 30% apenas alcanzan el nivel mínimo con respecto a las habilidades matemáticas.

Los números impregnan nuestra vida diaria y son una fuente importante de información en el ámbito de la salud. La bibliografía médica a menudo nos proporciona información cuantitativa, que también la utilizan los pacientes para cuestionar diversos tópicos, como las modificaciones en los cambios en el estilo de vida (por ejemplo, ¿cuánto disminuirá mi riesgo de enfermedad cardíaca si hago ejercicio y sigo la dieta?), los riesgos y beneficios al tomar sus medicamentos (por ejemplo, la posibilidad de recuperación, los efectos secundarios) y los riesgos de enfermedad (por ejemplo, ¿cuál es la probabilidad de que yo tenga cáncer?). Se supone que esa información numérica se entiende y, cuando se utiliza “correctamente”, conduce a mejores decisiones médicas y comportamientos de salud.

En la última década se ha empezado a estudiar el vínculo existente entre el cuidado de la salud y las habilidades matemáticas.² En este artículo se hacen algunas reflexiones acerca de la importancia y las repercusiones que representan las habilidades matemáticas en torno a la Medicina Interna, desde la perspectiva del equipo de salud (residentes, médicos, enfermeras, etcétera) y de la visión de los propios pacientes.

Definición de las habilidades matemáticas

Con un enfoque para la evaluación escolar, PISA⁷ define las habilidades matemáticas como: “*La capacidad de un individuo para analizar, razonar, comunicar, ... plantear, resolver e interpretar problemas matemáticos ... que incluyen conceptos matemáticos cuantitativos, espaciales, de probabilidad ... competencia para identificar y entender la función que desempeñan las matemáticas en el mundo, emitir juicios fundados y utilizar y relacionarse con las matemáticas de forma que pueda satisfacer las necesidades de la vida diaria ...*”. Con base en ella, PISA elabora los reactivos.

Aunque la definición anterior destaca la idea general de las habilidades matemáticas en la vida diaria, no satisface del todo los requerimientos de las habilidades matemáticas en el cuidado de la salud.

Golbeck³ y colaboradores definen las habilidades matemáticas en salud como: “*La capacidad para acceder, procesar, interpretar, comunicar y actuar con base en aspectos numéricos cuantitativos, gráficos, bioestadísticos y probabilísticos de la información sanitaria necesaria para tomar decisiones efectivas en salud*”.

Habilidades matemáticas en los médicos

En el caso de los médicos, los déficits se dan predominantemente en la interpretación de las pruebas estadísticas y las probabilidades condicionales, en la medida de los efectos de las intervenciones preventivas o terapéuticas y en la comprensión de los *odds* (momios). A propósito de estos últimos valga el ejemplo de que, a pesar de ser una medida común de riesgo y del efecto de las intervenciones médicas derivadas de la simple tabla 2 x 2, aún no hay acuerdo de su traducción más adecuada al español. También se han comprobado los equívocos de los profesionales frente a pruebas diagnósticas, en las sobrestimaciones que acompañan a las medidas de los efectos de las intervenciones médicas, como reducción relativa de riesgos (RRR). Se ha demostrado que los profesionales de la salud son más proclives a un tratamiento cuando sus ventajas se presentan en forma de reducción relativa de riesgos que cuando se hace como reducción absoluta de riesgos (**RAR**) o su recíproco en forma de número de pacientes que hay que tratar para evitar un evento (**NNT** Número Necesario a Tratar).⁴

Para evaluar el grado de habilidades aritméticas en estudiantes de medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad del Norte de Carolina, Sheridan⁵ realizó una encuesta entre los estudiantes de primer año, y encontró que la cuarta parte de los encuestados tenían dificultades para realizar tareas numéricas básicas.

Habilidades matemáticas en pacientes

En el año 2003 se realizó en Estados Unidos la evaluación nacional de alfabetización de los adultos, que corresponde a una encuesta en población general para evaluar las capacidades de lecto-escritura y habilidades matemáticas. En ese estudio se encontró que 22 % de los participantes eran incapaces de realizar cálculos cuantitativos básicos, 66 % podían efectuar cálculos a nivel intermedio, y sólo

13% ejecutaba cálculos que corresponderían a un alumno que termina la educación media superior.⁶

Los resultados previos son preocupantes; por ello, los médicos deben estar conscientes que muchos pacientes quizá no comprendan toda la información relevante para tomar decisiones acerca de sus tratamientos.⁷

Como ejemplo de la importancia de la comprensión de la información para la toma de decisiones están las enfermedades crónicas que requieren autocontrol, piénsese en la diabetes, en los ajustes de la pauta de la anticoagulación o en la monitorización de la espiración forzada en los asmáticos; en tales situaciones es necesario un mínimo de habilidades numéricas. Simples errores de cálculo en la dosificación de medicamentos pueden tener consecuencias adversas graves.⁸

Consecuencias del analfabetismo estadístico

Los problemas de comprensión de la información, en especial numérica, no se dan sólo en los pacientes o en legos en temas sanitarios. También están los periodistas que tratan temas médicos y los profesionales de la salud. Como en otras situaciones, la comprensión numérica puede presentarse dentro de un *continuum* de posibilidades: desde la completa ausencia de habilidades básicas (anaritmética), incapacidad para el cálculo (acalculia primaria y secundaria) o capacidad para entender e intercambiar las diversas formas de presentación numérica (frecuencias, porcentajes, proporciones, cocientes, fracciones), hasta llegar a unos conocimientos suficientes de conceptos estadísticos.

Con la finalidad de hacer evidente las consecuencias a las que puede conducir la falta de habilidad para interpretar resultados estadísticos se expone una situación real que describen Gigerenzer⁹ y colaboradores, de lo que ellos llamaron “*El susto de las píldoras anticonceptivas*”.

En octubre de 1995, el Comité del Reino Unido sobre seguridad de medicamentos emitió una alerta que indicaba que las píldoras anticonceptivas de tercera generación incrementaban al doble (es decir 100%) el riesgo potencialmente mortal de embolismo pulmonar generado por trombos en las piernas. Esta información se envió en 190,000 cartas a médicos generales, farmacéuticos y directivos de salud pública; y se presentó a los medios de comunicación como una urgencia. La noticia causó gran revuelo, y las mujeres angustiadas suspendieron los anticonceptivos, lo que condujo a embarazos no deseados y abortos

Ahora analicemos qué tan grande es el 100%. Los estudios en los se había basado la alerta mostraban que de cada 7,000 mujeres que habían tomado los anticonceptivos anteriores (los de segunda generación), alrededor de una había resultado con trombosis venosa; este número se incrementó a 2 entre las mujeres que tomaron los anticonceptivos de tercera generación. En otras palabras, el incremento del *riesgo absoluto* sólo fue de 1 por cada 7,000 mujeres; sin embargo, el incremento *relativo* fue del 100%. Habitualmente los riesgos absolutos son números pequeños, mientras que los cambios relativos correspondientes tienden a verse muy grandes (sobre todo cuando la tasa basal es baja).

En Inglaterra y Gales el susto de la píldora anticonceptiva condujo a 13,000 abortos estimados. La **Figura 1** muestra que, antes de la alerta habían declinado desde 1990, pero posterior a la alerta las tasas revirtieron. La confianza de las mujeres en los anticonceptivos desapareció, y las ventas cayeron abruptamente. Por cada aborto hubo un nacimiento, y este incremento de ambos fue particularmente notorio en adolescentes menores de 16 años. El incremento resultante en los costos de los Servicios Nacionales de Salud para los abortos se estimó, en ese momento, en 70 millones de dólares. Irónicamente, el incremento en tromboembolismo secundario a los abortos y el embarazo, excede con mucho el riesgo de tromboembolismo por anticonceptivos. El susto de la píldora anticonceptiva afectó a las mujeres, a los servicios de salud, e incluso a la industria farmacéutica. Los únicos beneficiados fueron los periodistas que obtuvieron una nota en primera plana.

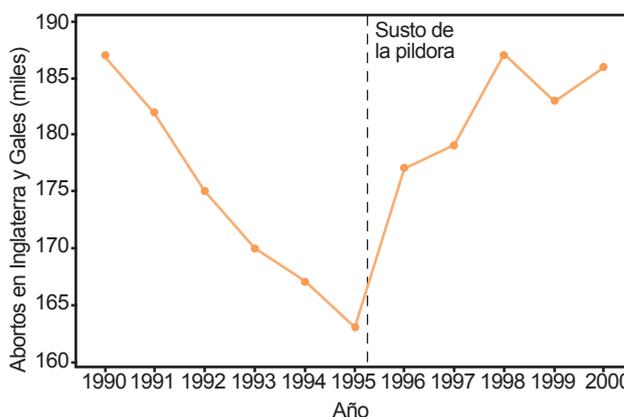


Figura 1. Modificaciones en la incidencia de abortos en Inglaterra y Gales de 1990 al 2000.

CONCLUSIONES

Las habilidades matemáticas –habilidad para entender y usar los números en la vida diaria– es un componente importante, aunque poco entendido, del alfabetismo. En el ámbito médico, las habilidades matemáticas incluyen múltiples aspectos, como ejemplo señalamos: interpretación de los estudios de laboratorio, entendimiento de la información nutrimental, cálculo y ajustes de dosis de medicamentos, interpretación de los resultados publicados en la bibliografía médica, sustento para la toma de decisiones, uso e interpretación de los riesgos y cálculo de probabilidades, etcétera. Por tanto, es imprescindible que el médico esté consciente de la necesidad de reflexionar sobre su propio desempeño en relación con las habilidades matemáticas, y en caso de requerirlo, buscar apoyo para mejorar tal situación.

Propuesta

Es importante evaluar las habilidades matemáticas de los estudiantes que pretenden ingresar a las facultades y escuelas de medicina y, en caso necesario, generar cursos que los actualicen con el propósito de preparar a los futuros médicos en tales competencias. El Examen Nacional de Aspirantes a las Residencias Médicas (ENARM) debiera incluir en su evaluación las habilidades matemáticas, al igual que lo hace con respecto a la comprensión de la lengua inglesa.

Agradecimiento

Deseamos agradecer al Dr. Bernardo Pintos Aguilar la revisión y comentarios de este documento.

REFERENCIAS

1. Sánchez A, Díaz M, Flores G, y col. Capítulo 4 ¿Qué saben los estudiantes al término de la educación media superior?. En: Instituto Nacional para la Evaluación de la Educación. Informe 2010 – 2011. México, 2011.
2. Lipkus IM, Peters E. Health Education and Behavior 2009;36(6):1065-1081.
3. Golbeck AL, Ahlers-Schmidt CR, Paschal AM, Dismuke SE. A definition and operational framework for health numeracy. Am J Prev Med 2005;29:375-376.
4. McGettigan P, Sly K, O'Connell D, Hill S, Henry D. The effects of information framing on the practices of physicians. J Gen Intern Med 1999;14:633-642.
5. Sheridan S, Pignone M. Numeracy and the medical students's ability to interpret data. Eff Clin Pract 2002;5:35-40.
6. Nelson W, Reyna V, Fagerlin A, Lipkus I, Peters E. Clinical implications of numeracy: theory and practice. Ann Behav Med 2008;35:261-274.
7. Galesic M, Garcia-Retamero R. Statistical numeracy for health: a cross-cultural comparison with probabilistic national samples. Arch Intern Med 2010;170(5):462-468.
8. Pons JMV. El déficit de comprensión numérica. Las matemáticas como problema. Med Clin (Barc) 2011;10:1016.
9. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz L, Woloshin S. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. Psychological Science in the Public Interest 2008;8(2): 53-96.

Megacolon tóxico

Raúl Carrillo-Esper,* José Luis Calderón-Álvarez Tostado,**** Jimena Muciño-Bermejo,*** Francisco Javier Ramírez-Rosillo**

RESUMEN

El megacolon tóxico es un padecimiento raro y potencialmente mortal; se trata de la distensión colónica mayor de 6 cm asociada con colitis aguda y síntomas sistémicos. Su incidencia es más elevada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones o isquemia. Debido a su alta morbilidad y mortalidad, el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen elevación de las concentraciones de óxido nítrico y de mediadores inflamatorios que resultan de la agresión inicial al colon. En estudios recientes se ha establecido que la dilatación de las asas intestinales y del estómago asociada con el episodio de colitis predice que la evolución será más grave. Los factores que quizá exacerban el proceso son los opioides y anticolinérgicos, por eso deben suspenderse. El seguimiento con estudios de imagen es decisivo para detectar oportunamente las complicaciones, y para evaluar el proceso inflamatorio. El tratamiento incluye: antibióticos, antiinflamatorios, medidas de soporte y cirugía en los casos que lo requieran. Se reporta el caso de un paciente con megacolon tóxico diagnosticado y tratado en nuestra institución, así como una revisión de la bibliografía científica existente con respecto al tema.

Palabras clave: *Megacolon tóxico, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal.*

ABSTRACT

Toxic megacolon is a potentially fatal and uncommon disease which is described as colonic distension greater than 6 cm in diameter associated with acute colitis and systemic symptoms. Its incidence is higher among patients who suffer from inflammatory bowel disease, infections or ischemic insults. Due to its high morbidity and mortality, early diagnosis and treatment are fundamental. Pathogenic mechanisms involved in the genesis of toxic megacolon include elevated levels of nitric oxide and inflammatory mediators which are product of colonic damage. Recent studies have showed that small bowel and gastric distension, conjoined to colitis, is associated with higher morbidity and mortality. Factors that possibly exacerbate toxic megacolon presentation include the use of narcotics and anticholinergic drugs, therefore they must be withdrawn. It is of vital importance to follow-up patients with imaging studies to opportunely detect complications and also to evaluate the progress of the inflammatory process. Management involves antibiotic treatment, anti-inflammatory medications, support measures and surgery in the cases that require so. The aim of this paper is to report a case of toxic megacolon diagnosed and treated in our institution, we also present a review of current scientific literature related to this entity.

Key words: Toxic megacolon, colitis, inflammatory bowel disease.

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva.

*** Médico Residente de Terapia Intensiva.

**** Médico Residente de Cirugía General.
Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido: 27 de noviembre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Calderón-Álvarez Tostado JL, Muciño-Bermejo J, Ramírez-Rosillo FJ. Megacolon tóxico. Med Int Mex 2012;28(3):282-287.

www.nietoeditores.com.mx

El megacolon tóxico es un padecimiento poco frecuente y potencialmente mortal. Se describió por primera vez en 1930 como dilatación colónica asociada con sepsis, pero fue hasta 1950 que Marshak¹ lo definió como distensión colónica segmentaria o total mayor de 6 cm concomitante con colitis aguda y síntomas sistémicos.

Es más frecuente asociado con colitis ulcerosa, pero cualquier otra condición inflamatoria del colon puede predisponer la dilatación tóxica, de las que destacan: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis pseudomembranosa,

Salmonella, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba* y colitis isquémica. Algunos de los factores de riesgo asociados son: tratamiento previo con aminosalicilatos o esteroides, enemas de bario y medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal, como los opiáceos y anticolinérgicos.²

El diagnóstico de megacolon tóxico se establece con base en los criterios clínicos establecidos por Jalan:³ temperatura mayor de 38.6°C, frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos por minuto, cuenta leucocitaria mayor de 10,500/L con desviación a la izquierda y descenso de 60% en la hemoglobina o hematócrito. Deben cumplirse, al menos, tres de los cuatro criterios señalados y distensión colónica confirmada por estudios de imagen. El objetivo de este artículo es reportar un caso de megacolon tóxico y revisar el tema en artículos con metodología de la medicina basada en evidencias.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años de edad, con tabaquismo de 30 paquetes al año y etilismo intenso. El padecimiento actual se inició con: cuadro diarreico de seis meses de evolución, con pérdida ponderal que se agudizó una semana previa a su ingreso, con evacuaciones diarreicas con moco y sangre, distensión abdominal y dolor tipo cólico. Se trató ambulatoriamente con cefotaxima, ciprofloxacina y loperamida, sin mejoría y con deterioro progresivo del cuadro clínico.

Ingresó al hospital con: náusea, vómito, dolor abdominal, somnolencia, confusión y dislalia. Signos vitales: frecuencia cardiaca de 101 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, tensión arterial 128 y 57 mmHg, temperatura 38.1°C, pulsoximetría al aire ambiente 85%. A la exploración física se la encontró con palidez generalizada, distensión abdominal, timpanismo y rebote positivo.

En el análisis de laboratorio se documentaron indicadores séricos de inflamación con 12.6 leucocitos $10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $10.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, proteína C reactiva 68.9 mg/L, anemia con hemoglobina 7.9 g/dL y hematócrito 22.8 %, trombocitosis con cuenta plaquetaria de $926 \times 10^3/\mu\text{L}$, nitrógeno ureico en sangre de 24 mg/dL, creatinina 1.40 mg/dL y desequilibrio hidroelectrolítico con sodio 155 mmol/L, potasio 2.96 mmol/L y cloro 115 mmol/L.

En la radiografía simple y tangencial de abdomen se observó dilatación del colon a expensas de colon ascendente

y transverso con diámetro mayor de 7.7 cm y múltiples niveles hidroaéreos (**Figura 1**). En la TAC de abdomen se observó dilatación importante del colon en todos sus segmentos y engrosamiento de la pared. (**Figura 2**).

Durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva se estableció el diagnóstico de megacolon tóxico y se inició la reanimación dirigida por metas, monitoreo mínimamente invasivo, tratamiento con antibióticos, corticoesteroides, mesalazina, nutrición parenteral total y descompresión intestinal. Hemocultivos, coprocultivo y urocultivo sin desarrollo de microorganismos. La búsqueda de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba* y toxinas de *Clostridium Difficile* fueron negativos. Anticuerpos antinucleares y Factor reumatoide negativos.

En la rectosigmoidoscopia flexible se observaron áreas de eritema y úlceras aisladas con patrón vascular conservado (**Figura 3**), se tomaron biopsias que reportaron colitis crónica moderada sin actividad (**Figura 4**).

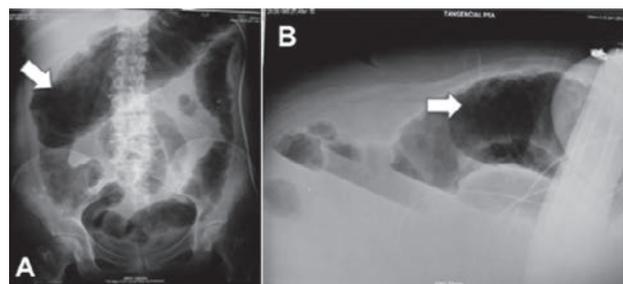


Figura 1. Placas simples de abdomen en donde se observa. **A)** dilatación colónica mayor a 7.7 cm de diámetro. **B)** Proyección tangencial que corrobora la dilatación colónica y descarta la existencia de aire libre intraperitoneal (Flechas).

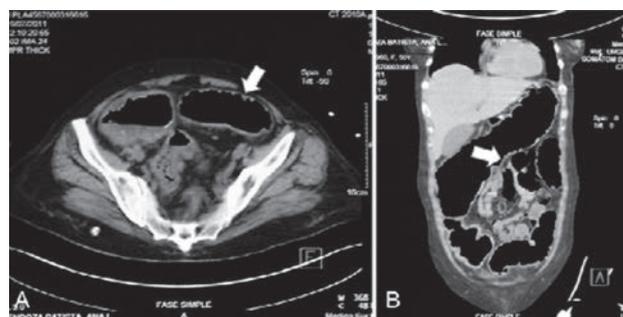


Figura 2. Tomografía axial computada de abdomen. **A)** Corte axial donde se observa dilatación colónica, engrosamiento de las paredes y alteraciones en la grasa pericólica (Flecha). **B)** Corte coronal de abdomen completo que corrobora dilatación colónica y el engrosamiento de la pared (Flecha).

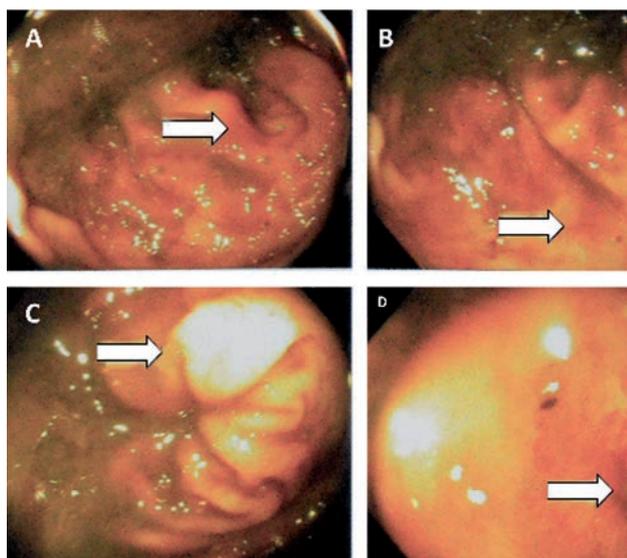


Figura 3. Sigmoidoscopia flexible donde se observan cambios en la mucosa colónica caracterizados por áreas de eritema (A,B), erosión (B,C) y ulceraciones (D), con patrón vascular conservado (Flechas).

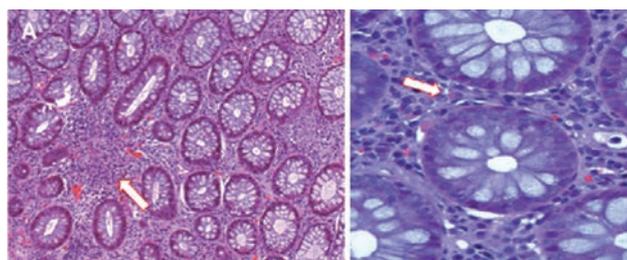


Figura 4. Estudio histopatológico en donde se observa: A) Infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (Flecha). No se observan microorganismos. Tinción H&E a 40x. B) Acercamiento en donde se observan células plasmáticas entre las glándulas colónicas (Flecha) Tinción H&E a 100x.

La evolución de la paciente fue satisfactoria con el tratamiento recibido y fue dada de alta por mejoría clínica.

DISCUSIÓN

El megacolon tóxico consiste en la dilatación mayor a 6 cm del colon junto con síntomas de colitis aguda y síntomas sistémicos. En la enfermedad inflamatoria intestinal se presenta hasta en 10% de los pacientes que padecen colitis ulcerativa y 2.3% enfermedad de Crohn.⁴ De acuerdo con un estudio reciente realizado por Grieco,⁵ la incidencia de por vida en pacientes con colitis ulcerativa es del 1-2.5%.

Para la colitis pseudomembranosa, la causa infecciosa que se asocia a MT con más frecuencia, la incidencia es del 0.4-3%.^{5,6}

La mortalidad asociada a MT es elevada, por ello todo paciente que cuente con este diagnóstico debe ser vigilado en la UTI. Strauss⁷ en un estudio en pacientes con MT reportó una mortalidad general del 19%, siendo más alta en pacientes manejados médicamente (27%) que en los que se les realizó cirugía temprana (19.5%). La mortalidad se eleva hasta un 41.5% cuando hay perforación colónica y del 8.8% en quienes no tienen evidencia de perforación.

Es fundamental la evaluación de los factores de riesgo de mal pronóstico y gravedad, que de acuerdo a Greenstein⁸ son edad mayor de 40 años, género femenino, hipoalbuminemia severa, CO₂ sérico bajo y nitrógeno ureico en sangre elevado. Basados en esta información, nuestra paciente contaba con un alto riesgo de muerte, debido a que cumplía cuatro de los cinco factores descritos.

Más allá de la causa que genere la aparición de megacolon tóxico, se han propuesto y documentado algunos mecanismos que predisponen a la dilatación y dismotilidad colónica en diversos estudios, como son contracción ineffectiva de la musculatura lisa, presión intraluminal basal baja e inhibición del reflejo gastrocólico. Lo anterior es secundario a mayor actividad y liberación de hormonas como polipéptido intestinal vasoactivo, sustancia P, neurotensina, leucotrienos y sobre todo al óxido nítrico. En referencia a lo anterior, Mourelle¹⁰ evaluó la actividad de la sintetasa de óxido nítrico en la mucosa y muscularis propia del colon en pacientes con megacolon tóxico, encontrando que éstos tienen cantidades elevadas de esta enzima. El efecto miorelajante sobre la musculatura lisa del óxido nítrico explica la dilatación colónica, impidiendo la adecuada motilidad del mismo evento que favorece la dilatación. Para correlacionar éstos hallazgos, se han llevado a cabo análisis histológicos donde se ha observado adelgazamiento de la pared colónica e infiltrado por histiocitos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas de la musculatura lisa, sin embargo llama la atención la preservación en la mayoría de los casos del plexo mientérico, lo cual parece no ser un contribuyente directo al proceso de dilatación intestinal.^{9,10} Lo anterior se correlaciona al caso presentado, al evidenciar un proceso inflamatorio crónico con infiltrado celular y con probable aumento de la liberación de óxido nítrico, no se observó alteración en el plexo mientérico.

El megacolon tóxico apareció durante un brote de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal o un episodio de colitis grave, como sucedió en el caso del paciente que aquí se reporta. Los síntomas más evidentes son los relacionados con el proceso inflamatorio del colon como: diarrea (en ocasiones sanguinolenta), fiebre, calosfríos, dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal y estreñimiento. Los hallazgos más frecuentes son: ataque al estado general, fiebre, taquicardia, hipotensión ortostática, peristalsis disminuida, dolor abdominal difuso y, en ocasiones, signos de peritonitis. Debe tenerse en cuenta que algunos síntomas pueden estar enmascarados por alteraciones en el estado mental o por la ingestión de salicilatos o esteroides;^{2,3,11} por eso a su ingreso la paciente tuvo cambios en el estado de alerta, dislalia, porque había ingerido medicamentos. Casi siempre, antes de acudir a consulta, estos pacientes tienen episodios previos de colitis de al menos una semana de evolución acompañados de evacuaciones sanguinolentas alternadas con estreñimiento y dolor abdominal.

El diagnóstico de megacolon tóxico se establece con base en los criterios clínicos establecidos por Jalan, que se discutieron previamente y que con frecuencia se asocian con deshidratación con desequilibrio hidroelectrolítico, cambios en el estado de ánimo y choque. Lo anterior se corroboró con los análisis de laboratorio realizados, que demostraron hipernatremia, hipokalemia e hipercloremia y que quizá también fueron factor contribuyente de las alteraciones en el estado mental.

Para establecer el diagnóstico debe tenerse evidencia radiológica de dilatación del colon transversal o ascendente mayor de 6 cm. Los niveles hidroaéreos colónicos son frecuentes y el patrón haustral normal está ausente, como puede corroborarse en la imagen obtenida de nuestra paciente. La toma tangencial ayuda a la identificación de aire libre en la cavidad abdominal y sugiere perforación, por lo que también fue requerida. El 53% de los pacientes con dilatación gástrica y del intestino delgado, que es factor de mal pronóstico, se asocia con disfunción multiorgánica y muerte.^{12,13}

Se solicitaron estudios tomográficos de acuerdo con lo dictado por la evidencia científica porque son útiles para determinar y corroborar el diagnóstico de megacolon tóxico, y en algunos casos permite establecer diagnósticos diferenciales. Entre los hallazgos más frecuentes se ha reportado engrosamiento de la pared colónica (2-17

mm), edema submucoso y pericólico, así como dilatación del colon transversal. En esos estudios se demostró que hasta 72% de los pacientes tenían ascitis; sin embargo, este hallazgo no se ha correlacionado con el pronóstico a corto y largo plazo.¹⁴

Los estudios de laboratorio suelen revelar anemia relacionada con hemorragia del tubo gastrointestinal o con enfermedad crónica. La cuenta leucocitaria puede estar elevada, frecuentemente con desviación a la izquierda. Son frecuentes las alteraciones hidroelectrolíticas, sobre todo la hipocalcemia y la hipoalbuminemia, ambas asociadas con mal pronóstico.¹⁵

Como parte del abordaje diagnóstico deben solicitarse estudios coprológicos para cultivo y búsqueda de toxina de *Clostridium difficile*, porque constituye uno de los principales diagnósticos de origen infeccioso a descartar; sin embargo, en nuestro medio no debe menospreciarse a *Entamoeba*, *Salmonella* o *Shigella*, por lo que también deben buscarse intencionalmente. Es imperativo hemocultivar a los enfermos que cursan con megacolon tóxico porque hasta 25% tienen bacteremia.

Puede considerarse los procedimientos endoscópicos, aunque deben realizarse con precaución porque existe un alto riesgo de perforación. Durante el procedimiento deben tomarse biopsias para poder establecer el diagnóstico histológico definitivo. No se recomienda realizar colonoscopias completas, excepto para descompresión colónica en pacientes no aptos para cirugía.¹⁶ En caso de ser necesario puede realizarse sigmoidoscopia porque ayuda a diferenciar las causas de la inflamación colónica, sobre todo las no causadas por enfermedad inflamatoria intestinal o colitis pseudomembranosa.¹⁷

El tratamiento de los pacientes con megacolon tóxico debe ser multidisciplinario y efectuarse, de preferencia, en una unidad de terapia intensiva en donde se observen las medidas generales, maniobras de descompresión intestinal, antibioticoterapia, estudios radiográficos seriados e intervención quirúrgica en caso necesario.² Los pacientes deben permanecer en reposo intestinal completo, con nutrición parenteral total y corrección del desequilibrio hidro-electrolítico.¹⁸ También es necesario monitorizar de cerca las concentraciones séricas de electrolitos y discontinuar todo medicamento opioide o anticolinérgico porque pueden agravar el cuadro evolutivo del megacolon tóxico.

Entre las técnicas descompresivas no existe evidencia científica firme que sustente un pronóstico favorable con

su uso, pero benefician al paciente en caso de que requieran cirugía. Se puede utilizar una sonda nasogástrica o nasointestinal, lo mismo que sondas rectales y cambios posturales. En caso necesario y en pacientes seleccionados puede intentarse colonoscopia descompresiva, teniendo en mente que puede empeorar el curso de la enfermedad y que de ninguna manera reemplaza al tratamiento médico o quirúrgico apropiado.¹⁸

Aunque se ha generado controversia acerca del uso de esteroides, existe poca evidencia con respecto a que su administración precipite el inicio de la enfermedad o incremente el riesgo de complicaciones, por lo que fue una medida que se utilizó en nuestra paciente. Diversos estudios han demostrado su utilidad en reducir el proceso inflamatorio subyacente y se sugiere iniciar con 100 mg de hidrocortisona cada ocho horas, metilprednisolona 15 mg cada seis horas o corticotropina 40 unidades cada ocho horas como parte del tratamiento inicial.^{2,19}

El tratamiento antimicrobiano es decisivo porque disminuye considerablemente la traslocación bacteriana asociada con el megacolon tóxico o repercute directamente sobre el agente infeccioso, en casos en que la etiología es infecciosa. El esquema debe incluir antibióticos en contra de gérmenes gramnegativos intestinales, enterococos y, en caso de que existan factores de riesgo, hongos, en especial *Candida*.^{2,19}

La terapéutica médica para megacolon tóxico en pacientes con procesos inflamatorios del colon no relacionados con enfermedad inflamatoria intestinal debe ser dirigida y específica, en particular las generadas por agentes infecciosos, como *Clostridium difficile*. En este caso, debe iniciarse con metronidazol o vancomicina a la brevedad.^{18,19}

En la etapa aguda los aminosalicilatos parecen no originar un efecto benéfico, aun cuando su indicación resulte recomendada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal; sin embargo, es una medida médica útil y que debe considerarse en el tratamiento del paciente. La prescripción de inmunosupresores en el tratamiento de megacolon tóxico no está recomendada.

Las indicaciones para que un paciente con megacolon tóxico sea operado incluyen: dilatación colónica progresiva, peritonitis, perforación, sangrado o deterioro del estado incluso a pesar del tratamiento médico apropiado.²⁰ En caso de evidencia de perforación al momento del diagnóstico, el procedimiento quirúrgico debe realizarse a la

brevidad. Algunos investigadores sugieren que todos los pacientes deben operarse; sin embargo, la evidencia actual demuestra que muchos de ellos realmente se benefician con el tratamiento médico inicial. Se ha reportado que de 50 a 70% de los pacientes tratados durante siete días con corticosteroides y antibióticos no requieren intervención quirúrgica.²¹

En caso de ser necesario debe realizarse la intervención quirúrgica y el procedimiento de elección es la colectomía subtotal con ileostomía de protección y fístula mucosa, que se asocia con menor morbilidad y mortalidad comparada con la proctocolectomía total, el procedimiento de Turnbull y otras técnicas descompresivas.²⁰ La colectomía subtotal, según una serie de estudios, tiene un índice de éxito de 71.1% a largo plazo, mientras que la resección segmentaria en 48.4%.

En muchos casos las intervenciones quirúrgicas resultan la piedra angular del tratamiento del megacolon tóxico. Sin embargo, debe considerarse el inicio de tratamiento para estabilizar al paciente previo al procedimiento en caso de que no exista evidencia franca de perforación o complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente.

CONCLUSIÓN

La evaluación integral de un paciente con signos y síntomas de dilatación colónica aguda, en conjunto con alteraciones sistémicas, obliga a descartar megacolon tóxico porque aun cuando su incidencia y prevalencia son bajas en pacientes con procesos inflamatorios del colon, es una padecimiento que pone en riesgo la vida del paciente y hace imperativo su búsqueda intencionada. El proceso diagnóstico, tratamiento y seguimiento del caso reportado está apegado a la evidencia científica actual y tuvo una evolución y mejoría clínica satisfactorias.

REFERENCIAS

1. Marshak RHLJ, Lester-Friedmann AI. Megacolon, a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1950; 16: 768-772.
2. Ausch C, Madoff RD, Gnatt M, Rosen HR, García-Aguilar J, Hölbling N, et al. Aetiology and surgical management of toxic megacolon. *Colorectal Disease* 2005; 8, 195-201
3. Jalan KN, Circus W, Cord WI. An experience of ulcerative colitis: Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57:68-82.

4. Grieco MB, Bordan DL, Geiss AC, Beil AR Jr. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. *Ann Surg* 1980; 191:75-80.
5. Ian Gan S, Beck PL. A new look at toxic megacolon: An update, and review of incidence, etiology, pathogenesis and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2363-2371.
6. Aslam S, Musher D. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315-335.
7. Strauss RJ, Flint GW, Platt N. The surgical management of toxic dilatation of the colon: A report of 28 cases and review of the literature. *Ann Surg* 1976; 184:682-688.
8. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:137-143.
9. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998;351: 509-513
10. Mourelle M, Casellas F, Guarner F. Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with toxic megacolon. *Gastroenterology* 1995; 109:1497-1502.
11. Caprilli R, Vernia P, Latella G. Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9:160-164.
12. Wolf B, Marshak RH. Toxic segmental dilatation of the colon during the course of fulminating ulcerative colitis: Roentgen findings. *Am J Roentgenol Radium Therap Nucl Med* 1959; 82:985-995.
13. Hywel-Jones J, Chapman M. Definition of megacolon in colitis. *Gut* 1969; 10:562-565.
14. Imbriaco M, Balthazar EJ. Toxic megacolon: Role of CT in evaluation and detection of complications. *Clin Imaging* 2001; 25:349-354.
15. Khan NA, Macdonald S. Toxic megacolon; Last update; 2004: 4; 1-9.
16. Banez AV, Yamanishi F, Crans CA. Endoscopic colonic decompression of toxic megacolon, placement of colonic tube, and steroid colonoclysis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:692-694.
17. Riedler L, Wohlgenannt D, Stoss F. Endoscopic decompression in "toxic megacolon." *Surg Endosc* 1989; 3:51-53.
18. Driver CL. Toxic megacolon: diagnostic and treatment challenges; *Advanced practice in critical care*; 1999; 10:492-499.
19. Kuroki K, Masuda A, Uehara H. A new treatment for toxic megacolon. *Lancet* 1998; 352:78
20. Gladman MA, Scott SM, Lunnis PJ, Williams NS. Systematic Review of Surgical Options for Idiopathic Megarectum and Megacolon. *Ann Surg* 2005; 241: 562-574
21. Katzka I, Katz S, Morris E. Management of toxic megacolon: The significance of early recognition in medical management. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1:307-311

Infiltrados pulmonares bilaterales recurrentes por hemosiderosis pulmonar idiopática

Pamela Alejandra Salcido de Pablo,* Claudia Baños Segura,* Greta Cristina Reyes Cordero,* Deyanira Munguía Moreno,** José Eduardo Amador Mena,*** Juan Carlos Vázquez García,**** Patricio Santillán Doherty¹

RESUMEN

Antecedentes: la hemosiderosis pulmonar idiopática es un padecimiento subdiagnosticado por la complejidad de sus manifestaciones y similitud clínica con otras afecciones pulmonares.

Caso clínico: paciente masculino de 45 años de edad, politransfundido, con insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca congestiva. Con internamientos recurrentes posthemodiálisis caracterizados por fiebre de 39°C, hemoptisis. Desde el punto de vista radiológico con hipertensión venocapilar pulmonar e infiltrados reticulonodulares con patrón intersticial. TAC de tórax con imagen en panal de abeja y en vidrio despulido bibasal. La biopsia reportó hemosiderosis pulmonar y neumonitis organizada criptogénica. Se trató con esteroides a los que tuvo buena respuesta. Se trasladó a otro hospital en donde falleció a consecuencia de una arritmia letal por hipoxia.

Conclusión: la hemosiderosis pulmonar idiopática es una enfermedad rara. Para su diagnóstico hay que descartar otras causas de hemorragia alveolar difusa. Se han estudiado diversos tratamientos; sin embargo, la combinación de azatioprina con esteroide suele tener mejores respuestas.

Palabras clave: hemosiderosis pulmonar, hierro, biopsia pulmonar, insuficiencia respiratoria.

ABSTRACT

Background: Idiopathic pulmonary hemosiderosis has a prevalence of 20%. It is not certain its etiology. The physiopathology describes alveolar macrophages that accumulate big amounts of iron. The clinical triad is hemoptysis, pulmonary infiltrates, and anemia. The histopathological diagnosis is realized when the pulmonary biopsy excludes vasculitis, granulomas and immune deposits. The principal cause of death is acute respiratory failure secondary to massive alveolar hemorrhage. This is a disease that is not frequently diagnosed because of its complex manifestations and its similarity to other pulmonary diseases.

Clinical case: Men of 45 years, with multiple blood transfusions, chronic renal failure, hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease, and chronic heart failure. He has history of recurrent hospitalizations before hemodialysis characterized by fever of 39°C and hemoptysis, chest x-ray with pulmonary hypertension and diffuse opacities with reticulonodular design, and CT image with honeycombing and ground-glass attenuation. Pulmonary biopsy reported pulmonary hemosiderosis and cryptogenic organizing pneumonia. He was treated with steroids with a good response. He leaves to another hospital where he dies secondary to a lethal arrhythmia caused by hypoxia.

Conclusion: Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare disease. To make a diagnosis is necessary to exclude other causes of diffuse alveolar hemorrhage. Multiple treatments have been studied, but the combination of azathioprine with steroids has a better response.

Key words: Pulmonary hemosiderosis, iron, pulmonary biopsy, respiratory failure.

* Residente de Medicina Interna, Universidad La Salle.

** Médico interno de Pregrado.

*** Médico cardiólogo intervencionista.

**** Médico neumólogo.

¹ Médico cirujano cardiotorácico.
Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dra. Pamela Alejandra Salcido de Pablo. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, México 10700 DF. Correo electrónico: pamesalcido@yahoo.com.mx
Recibido: 21 de octubre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Salcido de Pablo PA, Baños-Segura C, Reyes-Cordero GC, Munguía-Moreno D, Amador-Mena JE, y col. Infiltrados pulmonares bilaterales recurrentes por hemosiderosis pulmonar idiopática. Med Int Mex 2012;28(3):288-292.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años de edad, con antecedentes de fibrilación auricular paroxística, insuficiencia renal crónica estadio V, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica por infarto agudo de miocardio anterior extenso y apical, insuficiencia cardiaca aguda grado III/IV, angioplastia primaria y con antecedente de transfusiones múltiples. En tratamiento con eplerrenona, candesartán, clopidogrel, ácido acetil salicílico, amiodarona, hemodiálisis intermitente y eritropoyetina semanal. Cuenta con internamientos recurrentes después del síndrome coronario

agudo; siempre posteriores a sesión de hemodiálisis y caracterizados por fiebre de hasta 39°C, tos productiva, hemoptisis e imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales. Una vez más reinició su padecimiento durante la sesión de hemodiálisis con pico febril, malestar general, mialgias, artralgias, fiebre, calosfríos, tos productiva, no disneizante ni emetizante, con expectoración hemoptoica-purulenta y disnea de pequeños esfuerzos-reposo. Se le realizaron estudios de laboratorio y gabinete en los que destacaron: leucocitosis de 17,600 e hiperglucemia con 251 mg/dL. La gasometría arterial reportó trastorno mixto ácido-base. Electrocardiograma con taquicardia sinusal de 115 por minuto, imagen de bloqueo avanzado de la rama derecha del haz de his y necrosis antigua anterior extensa, radiografía de tórax con infiltrados alveolares difusos con patrón reticulonodular y cardiomegalia grado II-III (Figura 1).

El tratamiento se inició con antimicrobianos (linezolid, meropenem, claritromicina, trimetoprim sulfametoxazol), tratamiento de sostén, mascarilla reservorio con FiO₂ 60% y se continuó con el protocolo de hemodiálisis, con lo que hubo mejoría radiográfica. Se realizó TAC de tórax compatible con una neumonitis intersticial (Figura 2).

El perfil inmunológico, intradermoreacción a tuberculina, BAAR en secreción bronquial, niveles de complemento y ANCA con resultado negativo.

Experimentó progresión súbita del cuadro clínico referido con datos de dificultad respiratoria, disnea en reposo, desaturación y broncoespasmo, por eso fue necesario trasladarlo a la unidad de cuidados intensivos en donde se le administraron aminas vasoactivas, ventilación mecánica no invasiva y esteroides intravenosos. La amiodarona se sustituyó por sotalol.

Ante la falta de mejoría radiológica y la persistencia de la insuficiencia respiratoria, se realizó fibrobroncoscopia y lavado bronquioalveolar (Figura 3), sin toma de biopsia por el alto riesgo de sangrado.

Se reportó serología positiva para citomegalovirus tipo IgG con IgM en valor indeterminado; por eso se inició el tratamiento con ganciclovir. Se obtuvieron resultados de PCR compatible con influenza H1N1, por lo que se le indicó zanamivir en inhalaciones. Salió del hospital con mejoría clínica.

Aproximadamente tres semanas posteriores a su egreso tuvo otra recurrencia durante su sesión de hemodiálisis, con el mismo cuadro clínico que el inicial. Se trató con trimetoprima-sulfametoxazol, meropenem y teicoplanina, más ventilación mecánica no invasiva y esteroides intravenosos, con adecuada respuesta. Se le realizó una biopsia toracoscópica mediante resección en cuña sin eventualidades. El diagnóstico histopatológico fue de hemosiderosis pulmonar y neumonitis organizada criptogénica. (Figura 4).



Figura 1. Radiografía de tórax con infiltrados alveolares difusos con patrón reticulonodular y cardiomegalia grado II-III.



Figura 2. TAC de tórax con patrón en vidrio despulido y en panal de abejas bilateral de predominio bibasal, compatible con una neumonitis intersticial.

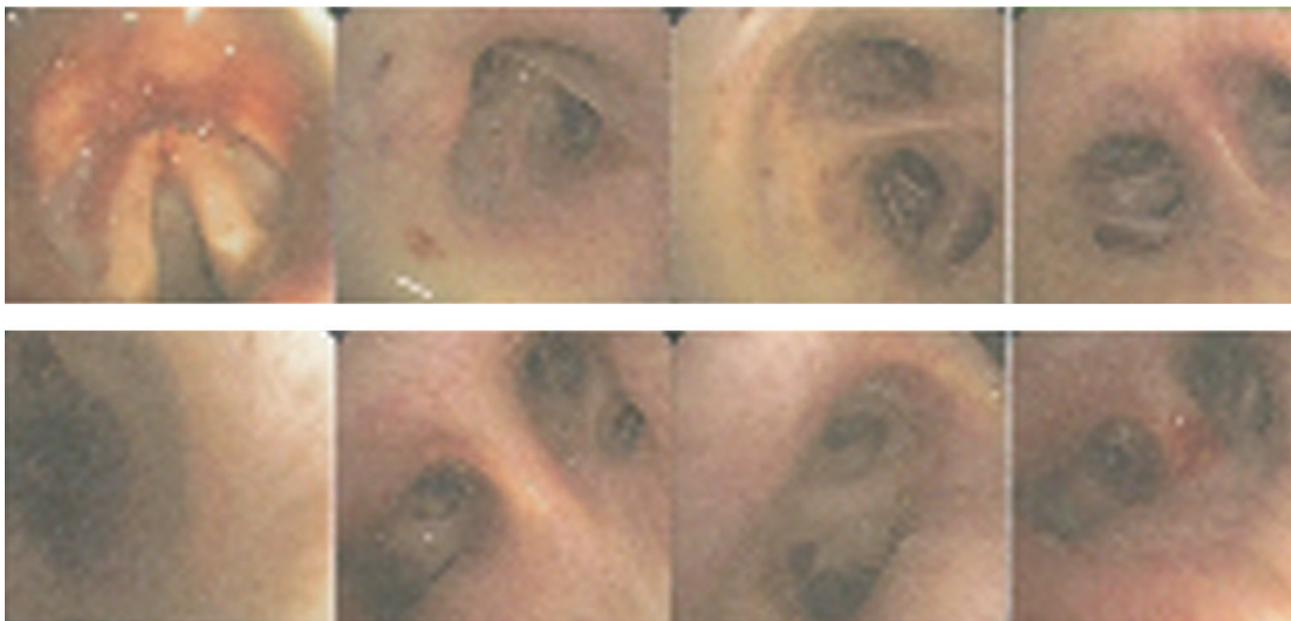


Figura 3. Fibrobroncoscopia y lavado bronquioalveolar sin alteraciones evidentes.

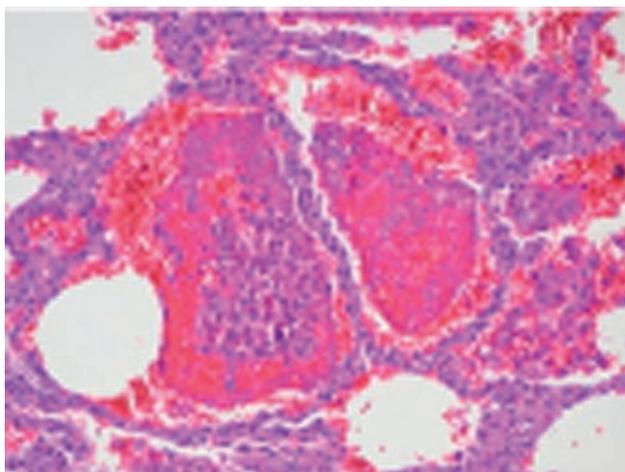


Figura 4. Biopsia toracoscópica mediante resección en cuña sin eventualidades, con la que por histopatología se diagnosticó hemosiderosis pulmonar y neumonitis organizada criptogénica.

Se trasladó a otra institución hospitalaria con diagnóstico de hemosiderosis pulmonar secundaria a hemotransfusiones. Falleció aproximadamente una semana después de la hipoxemia y arritmias, que fueron mortales.

INTRODUCCIÓN

La hemosiderosis pulmonar es un padecimiento raro con hemorragia alveolar, caracterizada por un depósito anormal de hemosiderina en el parénquima pulmonar. Luego de un episodio de sangrado, los macrófagos alveolares convierten el hierro de la hemoglobina en hemosiderina en el lapso de 36 a 72 horas, de ahí el término de hemosiderosis.¹ Es más común en niños, en ellos ocurre en 80% de los casos. La mayor parte de las veces se diagnostica en la primera década de la vida, sólo 20% de los casos son de inicio en la edad adulta.^{1,2,11}

En cuanto al predominio por sexo no existe preferencia por alguno; sin embargo, en adultos es más frecuente en hombres.^{5,9}

La mortalidad ocasionada por esta enfermedad puede ser tan alta como en 50%.¹⁰ En el decenio de 1980 se describió la relación con las transfusiones múltiples en pacientes con hemodiálisis, así como el tratamiento con hierro como riesgo de hemosiderosis y el consiguiente efecto mortal en el sistema inmunitario contra la infección, mediado por neutrófilos.¹¹

Su causa es incierta; en algunos casos se ha relacionado con enfermedades autoinmunitarias, enfermedad

celiaca, inmunogamapatía por IgA, reacciones adversas a fármacos, pesticidas, neoplasias, trastornos de la coagulación y lesiones estructurales de la membrana alveolo-endotelial.^{1-5,8}

La fibrosis pulmonar puede llegar a ser masiva, y es secundaria a hemorragia recurrente alveolar con depósito de hemosiderina en el intersticio.¹² Los macrófagos alveolares acumulan grandes cantidades de hierro, en poco tiempo.^{1,2}

La presentación clínica puede ser con hemoptisis aguda y fulminante con tos crónica y disnea, hemoptisis recurrente, fatiga o anemia asintomática. En los adultos los síntomas casi siempre son respiratorios.¹ En la fase aguda ocurren episodios de sangrado intra alveolar que se manifiestan por: hemoptisis, tos, disnea y, en ocasiones, insuficiencia respiratoria. El 100% de los adultos tienen hemoptisis durante el curso de la enfermedad.

Para el diagnóstico de certeza, en la biometría hemática hay grados variables de anemia. La anemia sideropénica es la consecuencia de la hemosiderosis pulmonar, con secuestro pulmonar de hierro unido a hemosiderina. La biopsia de médula ósea típicamente muestra eritropoyesis hiperplásica, con almacenes intramedulares de hierro disminuidos. Los estudios de expectoración muestran eritrocitos y macrófagos cargados con hemosiderina. El lavado bronquioalveolar tiene mayor sensibilidad que la muestra de esputo, en donde se aprecia que las células predominantes son macrófagos, cargados de hemosiderina, eritrocitos intactos y ocasionalmente neutrófilos. En la fase aguda en las radiografías de tórax se observan infiltrados difusos con patrón alveolar, de predominio en bases. En la TAC se observa patrón de vidrio despulido, con grado variable de fibrosis. Para el diagnóstico adecuado es importante excluir otras causas de hemorragia alveolar difusa. Debe tomarse una biopsia pulmonar y no deben observarse granulomas, vasculitis o alguna otra enfermedad orgánica pulmonar.^{2,7,10,13,15}

En cuanto al tratamiento, los esteroides por vía oral disminuyen las exacerbaciones y la fibrogénesis. Se han estudiado inmunosupresores como: azatioprina, hidroxilcloroquina, ciclofosfamida y metotrexato, con resultados variables. El mejor esquema parece ser la de azatioprina combinada con esteroides, especialmente útil en las exacerbaciones.^{10,15,16}

La causa más frecuente de muerte está relacionada con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a hemorragia

alveolar difusa masiva, o insuficiencia respiratoria crónica y cor pulmonale por fibrosis pulmonar severa. Tienen peor evolución de la enfermedad y pronóstico los niños y adolescentes que los adultos.³

DISCUSIÓN

El caso puesto a consideración representó un alto grado de complejidad diagnóstica y terapéutica. Al principio se atribuyó a insuficiencia cardíaca como una complicación del tipo de la trombosis subaguda del Stent implantado en la coronaria descendente anterior por el infarto de miocardio anterior. En este sentido, la ausencia de angor, el electrocardiograma y la radiografía de tórax excluyeron esta posibilidad. La recurrencia del cuadro clínico obligó a las consideraciones infecciosas descritas, acompañados de los tratamientos antimicrobianos con los resultados de mejoría parcial. A pesar de recibir amiodarona durante algunas semanas (ocho) por fibrilación auricular se cambió por sotalol, para evitar sesgos en la etiología del caso. Nuevamente la recurrencia con grave deterioro clínico obligó a la biopsia pulmonar con el consiguiente diagnóstico histopatológico que explicó la historia natural de los eventos clínicos recurrentes.

Es muy importante conocer las implicaciones clínicas de los diagnósticos establecidos (diabetes mellitus, cardiopatía mixta: isquémica e hipertensiva, hemodiálisis por insuficiencia renal crónica e infecciones pulmonares) porque el reconocimiento de la historia natural de la enfermedad y sus diferentes formas de expresión (clínicas y de imagen) nos obligue, como clínicos, a buscar alternativas diagnósticas y terapéuticas que expliquen integralmente el cuadro clínico puesto a consideración.

CONCLUSIÓN

La hemosiderosis pulmonar secundaria es una enfermedad rara y su diagnóstico es de exclusión. Para su adecuado diagnóstico hay que descartar otras causas de hemorragia alveolar difusa y, sobre todo, tener la sospecha en pacientes con antecedente de múltiples transfusiones, además de administración de eritropoyetina, sin mejoría y que radiológicamente se comportan con neumonía intersticial y tienen la triada de anemia, hemoptisis e infiltrados alveolares.

REFERENCIAS

1. Ali M, Fayemi O, Rigolosi R, et al. Hemosiderosis in Hemodialysis Patients: An Autopsy Study of 50 Cases *JAMA* 1980;244(4):343-345
2. Loachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis Revisited. *Eur Respir J* 2004;24:162-170.
3. Tabaj G, Scarinci M, Lancellotti D, et al. Hemosiderosis pulmonar idiopática en adultos. *Rev Am Med Resp* 2010;3:112-120.
4. Oviedo Ramírez MI, y col. Hemosiderosis pulmonar idiopática en un adulto joven. Hallazgos de autopsia. *Arch* 2010. doi:10.1016/j.arbres.2010.06.006
5. Harte S, McNicholas WT, Donnelly SC, et al. Honeycomb cysts in idiopathic pulmonary haemosiderosis: high-resolution CT appearances in two adults. *Br J Radiol* 2008;81:e295
6. Abdallah Fatma et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adult. *Respiratory Medicine CME* 3 (2010) 238-240.
7. Pere-Arellano JL, Losa-García JE, García Macías MC, et al. Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol* 1992;36:26.
8. Kayser K, Plodziszewka M, Waitr E, et al. Diffuse pulmonary hemosiderosis after exposure to pesticides. A case report. *Respiration* 1998;65:214-218.
9. Fishman. Manual de enfermedades Pulmonares. 3ª ed. México: McGraw-Hill;486.
10. Chen CH, Yang HB, Chiang SR, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: favorable response to corticosteroids. *J Chin Med Assoc* 2008;71(8):421-424.
11. Waterlot Y, Cantinieaux B, Hariga-Muller C, et al. Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving haemodialysis: the critical role of iron overload *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:501-512.
12. Buschman D, Ballard R. Progressive massive fibrosis associated with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1993;104:293-295.
13. Huang S, Lee P, Niu C, et al. Treatment of Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis with Low-Dose Cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2003;37:1618-1621.
14. Bhatia S, MS Tullu, P Vaideeswar, et al. Hemosiderosis pulmonar idiopática: Los alvéolos son una respuesta a la anemia. *J Med Posgrado* 2011;57(1):57-60.
15. Tabaj G. Hemosiderosis pulmonar idiopática en adultos. *Rev Am Med Resp* 2010;3:112-120.
16. Ciceri L, Giannini S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in an adult. Favourable response to azathioprine. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:211.

Vasculitis leucocitoclástica y procesos linfoproliferativos: micosis fungoide

Víctor Hugco Córdova Pluma,* César Augusto Vega López,** Sergio Masse Ebrard,*** José Ángel Martínez Muñoz,*** Guadalupe Marcela Clavellina Miller,**** Samuel Almeida Navarro¹

RESUMEN

La vasculitis leucocitoclástica cutánea es la inflamación de las paredes vasculares de pequeño calibre y puede representar una manifestación paraneoplásica de procesos linfoproliferativos cutáneos. Se reporta el caso clínico de un paciente masculino de 37 años de edad que ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal debido a una dermatosis diseminada a los miembros superiores, inferiores, el tronco, abdomen y los genitales caracterizada por manchas purpúricas y una placa eritematosa infiltrada en la cara externa del antebrazo izquierdo. Se tomaron biopsias de ambas lesiones; en la primera se corroboró vasculitis leucocitoclástica y en la segunda micosis fungoide. La asociación de vasculitis leucocitoclástica con una neoplasia maligna tiene una prevalencia de 5%; por eso en todo paciente que la presente debe sospecharse algún proceso maligno.

Palabras clave: vasculitis leucocitoclástica, linfoma no Hodgkin, micosis fungoide.

ABSTRACT

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis is an inflammation of the small caliber vascular walls and may represent a paraneoplastic lymphoproliferative process at skin. We report the case of a man of 37 years old who entered to the department of internal medicine at the Hospital Angeles Pedregal by the presence of a disseminated dermatosis which affects upper and lower limbs, trunk, abdomen and genitals characterized by purpuric spots. He presented also an erythematous infiltrated plaque on the other side of left forearm. Biopsies of both lesions corroborating leukocytoclastic vasculitis and mycosis fungoides. The association of leukocytoclastic vasculitis with malignancy has a prevalence of 5%, for this reason a malignancy should be suspected in all patients that have it.

Key words: Leukocytoclastic vasculitis, not Hodgkin's lymphoma, Mycosis fungoides

* Jefatura de Vinculación, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, México, DF.

** Departamento de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, México, DF.

*** Departamento de Dermatología. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

**** Médico residente de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

¹ Médico interno de pregrado. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugco Córdova Pluma. Periférico Sur 3697-1030, colonia Héroes de Padierna México 10700 DF. Correo electrónico: huggoc@hotmail.com

Recibido: 24 de octubre 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Masse-Ebrard S, Martínez-Muñoz JA, Clavellina-Miller GM, Almeida-Navarro S. Vasculitis leucocitoclástica y procesos linfoproliferativos: micosis fungoide. Med Int Mex 2012;28(3):293-297.

www.nietoeditores.com.mx

La vasculitis leucocitoclástica cutánea es un padecimiento clínico-patológico caracterizado por púrpura palpable.¹ Su aparición es más frecuente en las extremidades inferiores, con inflamación necrotizante aguda de vasos de pequeño calibre, casi siempre confinados a las vénulas postcapilares en la superficie de la dermis.¹ Estas lesiones pueden estar circunscritas a la piel o pueden aparecer como parte de una vasculitis sistémica que envuelva a los vasos en otros sistemas u órganos, como sucede con la granulomatosis de Wegener, Churg-Strauss, poliarteritis nodosa y poliangeítis microscópica.^{2,3}

La vasculitis leucocitoclástica cutánea ocurre como manifestación paraneoplásica en aproximadamente 5% de las neoplasias malignas, sobre todo de tipo hematopoyético (leucemia, linfoma).^{1,3,6,7} Se estima que 15% de los

pacientes con cáncer tiene un síndrome paraneoplásico, por lo que su diagnóstico puede preceder al de alguna neoplasia hematológica.⁸

El propósito de este artículo es reportar un caso de vasculitis leucocitoclástica como manifestación de una micosis fungoide.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 37 años de edad, originario de Estados Unidos y residente en el Estado de México. Antecedentes: manchas purpúricas de forma de aparición intermitente desde hacía dos años. Se le diagnosticó púrpura de Henoch Schonlein y se trató con esteroides con los que sólo se lograron remisiones parciales del cuadro.

Acudió al hospital por un cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por una dermatosis diseminada, bilateral y con tendencia a la simetría, que afectaba los miembros superiores y pélvicos, el abdomen, el tronco y los genitales. Estaba caracterizada por múltiples manchas purpúricas milimétricas, algunas de ellas confluentes que formaban placas más grandes, de bordes irregulares bien delimitados, con algunas costras hemáticas en su superficie. (Figura 1 y 2) Además, tenía una placa eritemato-escamosa, escasamente infiltrada, de alrededor de 4 cm de longitud en la cara externa del antebrazo izquierdo (Figura 3). Las biopsias de ambas lesiones reportaron vasculitis leucocitoclástica (Figuras 4 y 5) y en la lesión del antebrazo izquierdo se evidenció un denso infiltrado inflamatorio por linfocitos que llegó hasta el tejido celular subcutáneo (Figuras 6, 7 y 8), con positividad mediante inmunohistoquímica para estirpe Tcompatible con micosis fungoide (Figuras 9 y 10). Se trató con 80 miligramos de prednisona al día, y ciclofosfamida; evolucionó hacia la mejoría. En la actualidad, el paciente está asintomático y sigue en tratamiento con esteroides y el específico para la micosis fungoide.

DISCUSIÓN

En los pacientes con una vasculitis, la asociación de una neoplasia maligna tiene una prevalencia media de 5%.^{8,9} La vasculitis leucocitoclástica es la forma más frecuente de vasculitis paraneoplásica, seguida de la panarteritis nodosa; la incidencia es claramente mayor en relación con neoplasias hematológicas (sobre todo en los procesos



Figura 1 y 2. Dermatosis caracterizada por múltiples manchas purpúricas milimétricas, que confluyen para formar placas más grandes, algunas de ellas con costras hemáticas en su superficie.

linfoproliferativos y en los síndromes mieloproliferativos) que con los tumores sólidos.^{4,5,6} Algunos linfomas pueden asociarse con vasculitis leucocitoclástica, mientras que la panarteritis nodosa se asocia con leucemia de células peludas y leucemia linfoblástica aguda.^{1,4,5}

Aunque los estímulos antigénicos relacionados son heterogéneos, estos trastornos comparten la característica de afectar pequeños vasos por una reacción inmunológica mediada por complejos inmunitarios^{6,8,9} donde éstos activan el sistema de complemento, en donde producen la fracción C3 y C4, que ocasiona la quimiotaxis de células polimorfonucleares que, a su vez, liberan enzimas lisosomales que originan un daño tisular.^{2,3,7} Otros mecanismos implicados son: la producción de anticuerpos anti-citoplasma de los



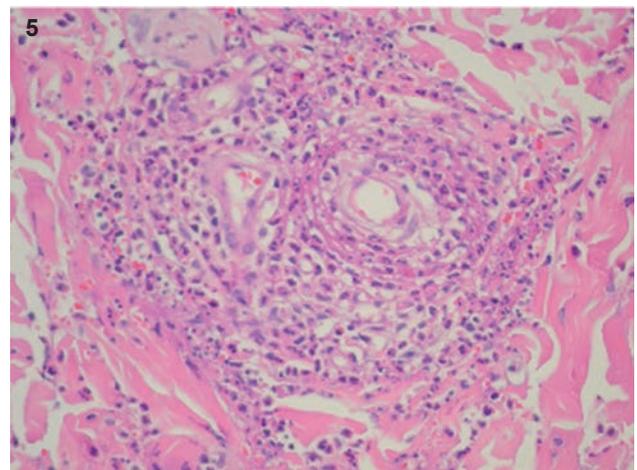
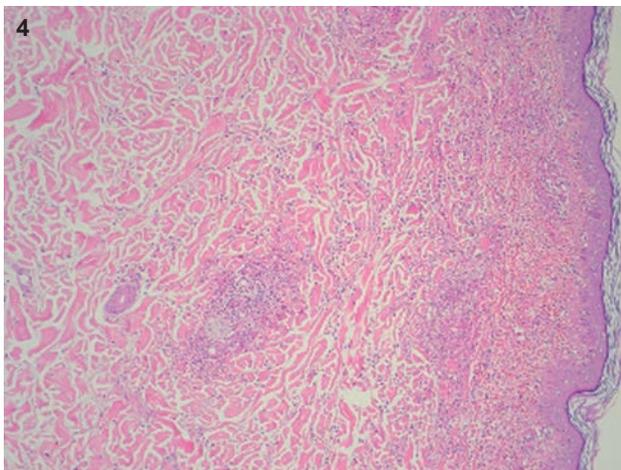
Figura 3. Dermatitis localizada en la cara externa del antebrazo izquierdo caracterizada por una placa eritemato-escamosa, muy poco infiltrada. Posterior a la toma de biopsia.

neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-célula endotelial, y la respuesta inmunológica mediada por células T frente a antígenos de la pared arterial.^{5,8,9}

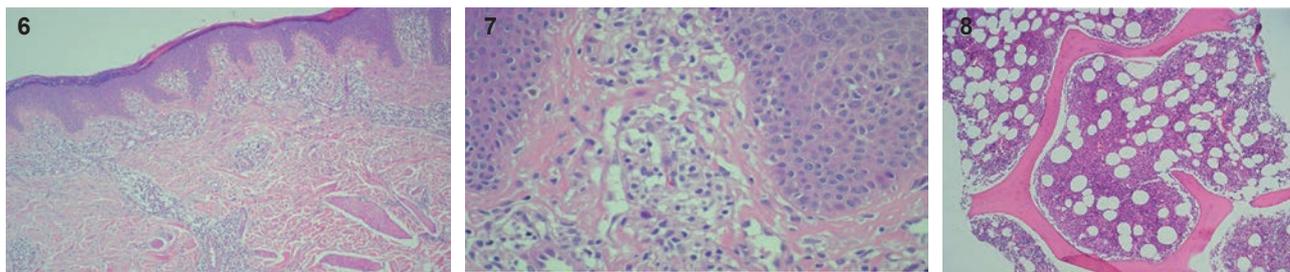
Sea cual sea la etiología y patogenia, el resultado es la aparición de un infiltrado denso de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares.^{1,3,4} Estas células producen mediadores (citocinas y factores de crecimiento) capaces de perpetuar el proceso inflamatorio mediante la producción de factores quimiotácticos, como IL-1, IL-4 y TNF-alfa; a su vez, estas sustancias son responsables de la aparición de manifestaciones sistémicas, como: pérdida de peso y fiebre y oclusión vascular (por espasmo, trombosis, o proliferación de la íntima con fibrosis).^{1,7,8}

Los mecanismos etiopatogénicos implicados en la aparición de los síndromes paraneoplásicos pueden ser diversos y no están del todo aclarados.^{5,8,9} Entre estos mecanismos se han propuesto: la producción de proteínas activas (hormonas, factores de crecimiento, citocinas, proteínas oncofetales, inmunoglobulinas) y un mecanismo autoinmunitario mediado por la producción de un receptor ectópico que bloquea la actividad de las hormonas fisiológicas, reacciones antigénicas, tóxicas o ambas.^{1,3,6}

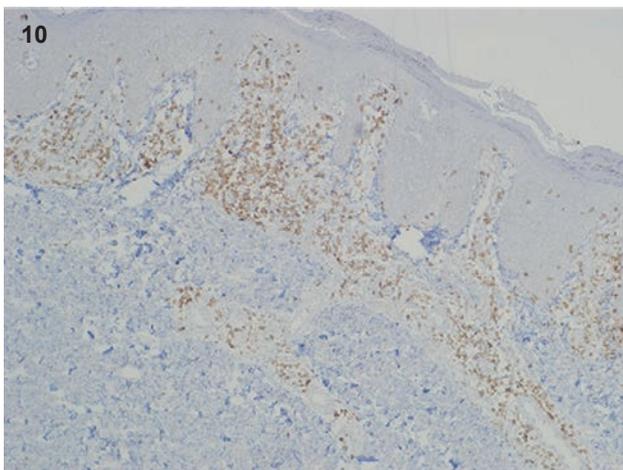
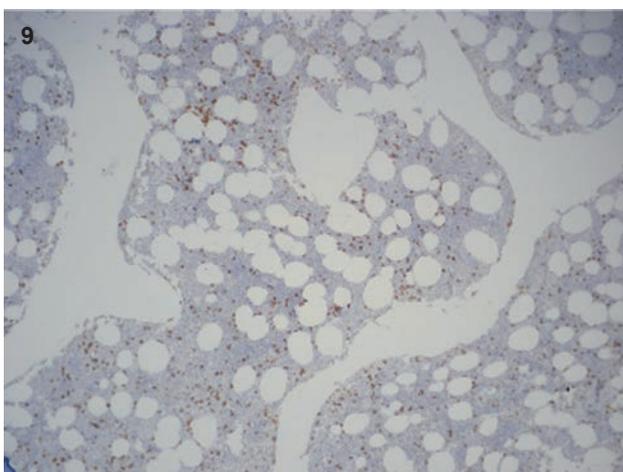
El hallazgo histológico característico es la leucocitoclasia, o la aparición de residuos nucleares de los neutrófilos fragmentados en la fase aguda de la inflamación.^{1,4} En los estadios subagudo y crónico predomina el infiltrado mononuclear y, con frecuencia, hay extravasación de he-



Figuras 4 y 5. Biopsia de piel tomada del miembro inferior, que muestra un infiltrado inflamatorio neutrofilico perivascular con afectación a la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre.



Figuras 6, 7 y 8. Biopsia de piel tomada de la cara externa del antebrazo izquierdo; se visualiza una epidermis acantolítica psoriasiforme con crestas gruesas, acompañada de un denso infiltrado inflamatorio linfocítico, principalmente perivascular que llega hasta TCS.



Figuras 9 y 10. Positividad de inmunohistoquímica para linfocitos T CD3+

matías que dan lugar a la púrpura palpable; los vasos más afectados son las vénulas poscapilares.^{4,7} A diferencia de otros cuadros vasculíticos, todas las lesiones examinadas suelen estar en el mismo estadio evolutivo y es frecuente

la detección de depósitos de inmunoglobulinas y componentes del complemento en las zonas inflamatorias.^{3,4,7}

El tratamiento consiste en tratar la enfermedad neoplásica de base.^{4,5} En pacientes con manifestaciones sistémicas o lesiones necróticas se recomienda la administración de corticoesteroides sistémicos, a dosis entre 60 a 80 miligramos de prednisona; también en los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y en los que tienen afectación sistémica severa agentes inmunosupresores. La ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina y ciclosporina son fármacos de tratamiento de elección.^{7,8,9}

La importancia de reportar este caso clínico radica en que la vasculitis es una manifestación paraneoplásica poco frecuente de las neoplasias hematológicas. Si el médico internista conoce esta asociación, contribuirá a la búsqueda de procesos linfoproliferativos como causas relacionadas y, de esta manera, podrá ofrecer un tratamiento oportuno.

CONCLUSIÓN

La asociación de vasculitis leucocitoclástica cutánea con neoplasias hematológicas es poco conocida. Por lo tanto, el mejor conocimiento de esta relación derivará en un diagnóstico y tratamiento oportunos.

REFERENCIAS

1. Carlson J, Ko-Ron C. Cutaneous vasculitis update: neutrophilic muscular vessel and eosinophilic, granulomatous, and lymphocytic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2007;29:32-43.
2. Monisha D, Chhabra R, Hinton S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and myelodysplastic syndrome with little or no evidence of associated autoimmune disorders -a case report and a brief review of the literature. *The American Journal of the Medical Science* 2008;4:368-371.

3. Jochanan E, Naschitz M. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13:62-66.
4. Tang-Her J, Chuen H, Cheng-Hsun C, I-Hsin S, Chin-Kan C, Iou-Jih H. Cutaneous lymphocytic vasculitis as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2002;24(7):555-557.
5. Clare P, Lio P. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin* 2008;26:1-15.
6. Andrew G. skin manifestations of internal disease. *Med Clin N Am* 2009;93:1265-1282.
7. Weenig R, Khosrow M. Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin* 2008;26:31-43.
8. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, et al. Leucocytoclastic vasculitis: an update for clinician. *Scand J Rheumatol* 2001;30:315-322.
9. Morand J, Lightburn E, Richard M, et al. Skin manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Rev Med Intern* 2001;22:845-853.

Necrosis y absceso de piel secundario tatuaje permanente en un adulto joven

Roberto Rodríguez-García,* Arturo Aguilar-Ye,** Roberto Rodríguez-Silva,*** Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán****

RESUMEN

Se reporta el caso clínico de un adulto joven de 24 años de edad a quien le aplicaran un tatuaje en forma de alas de ángel en la parte posterior del tórax; a la semana tuvo ardor y dolor por debajo de la escápula izquierda. Durante la revisión se observaron: eritema, pústulas, salida de pus y necrosis de piel. Recibió tratamiento con flucloxacilina, amikacina, mupirocina, *Triticum vulgare* y fenoxietanol (fitoestimulina) tópico. **Palabras claves:** necrosis de piel, absceso de piel, celulitis, tatuajes, arte del cuerpo.

ABSTRACT

The case clinical of a young adult's 24 year of age held a tattoo in the form of Angel Wings on the back of the thorax, a week presented burning and pain below her scapulae left, and will see erythema, pustules, exit of pus and necrosis of skin was observed to review it. He received treatment with flucloxacillin, amikacin, mupirocin, *Triticum vulgare* and phenoxyethanol (fitoestimulina) topic.

Key words: necrosis of skin, abscess of skin, cellulitis, tattoos, body art.

En la actualidad, el tatuaje se ha popularizado entre los jóvenes y adolescentes de nuestro país; es una práctica ancestral de la que existen registros en los hallazgos de instrumentos utilizados para tatuar de incluso ocho mil años de antigüedad. Los motivos para hacerse un tatuaje eran diversos: rituales religiosos, identificación

tribal, significados bélicos y, como prueba de valentía, entre otros. Durante mucho tiempo, y sobre todo en las culturas occidentales, el tatuaje fue prohibido y mal visto. Los romanos lo catalogaban como una conducta bárbara y Moisés los prohibió en el pueblo hebreo. Fue el Capitán Cook quien lo introdujo en la sociedad occidental y lo popularizó entre los marineros. A través de sus travesías por el Pacífico, descubrió que en la Polinesia los nativos golpeaban con una madera un hueso acanalado por donde corría tinta para tatuarse. "Ta" significa golpear en el idioma polinesio, de donde se deriva la palabra inglesa *tattoo* y, de ésta, tatuaje.¹⁻³

Hay tatuajes temporales (que desaparecen al poco tiempo de dibujarse), pero otros permanecen durante toda la vida, a menos que se eliminen con cirugía o laser. La razón de que estos últimos permanezcan inalterables es que la tinta se asienta en la dermis, bajo la epidermis. Ésta última es la capa externa de la piel que renueva constantemente sus células; la dermis no implica este tipo de recambio, por lo tanto, la tinta no se elimina.²

Diversos artículos comentan que tatuarse puede ser parte de un "ritual" pasajero de la adolescencia pero los tatuajes y perforaciones deben alertar a los médicos que traten adolescentes de un eventual incremento de distintas conductas de riesgo o de trastornos de la personalidad.^{2,4-7}

- * Socio numerario, Academia Mexicana de Pediatría, Minatitlán, Veracruz.
- ** Alumno de Maestría, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos.
- *** Alumno de medicina, Campus Calasanz, Universidad Cristóbal Colón, Boca del Río, Veracruz.
- **** Coordinador de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona número 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz.
- ***, **** Grupo interinstitucional de investigación en salud, Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán-Hospital General de Zona número 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz.

Correspondencia: Dr. Roberto Rodríguez García. Pípila 68, colonia Insurgentes Norte, Minatitlán 96710, Veracruz. Correo electrónico: rorogapediatr@hotmail.com
Recibido: 12 de diciembre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-García R, Aguilar-Ye A, Rodríguez-Silva R, Rodríguez-Guzmán LM. Necrosis y absceso de piel secundario tatuaje permanente en un adulto joven. Med Int Mex 2012;28(3):298-302.

www.nietoeditores.com.mx

Un estudio realizado en Argentina reporta que 6.3% de adolescentes se tatúan. Los factores de conducta de riesgo asociados con el grupo de tatuados fueron: familias mono parentales, fracaso escolar, consumo de tabaco, consumo de alcohol, consumo de otras drogas, relaciones sexuales, edad de inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales y perforaciones (*piercing*) en el cuerpo. Los tatuados tenían más intención de tatuarse nuevamente y sabían que es irreversible.²

Otro estudio, de 60 pacientes tatuados y que aspiraban a ingresar a los cuerpos de seguridad pública, la mayoría eran hombres, 23 pacientes tenían antecedentes de promiscuidad sexual, 32 refirieron el consumo de alguna droga (diferente al alcohol y tabaco), en 52 la escolaridad no fue mayor a la educación media básica, en 100% de los casos el nivel socioeconómico fue bajo, definido éste como ingresos diarios iguales o menores al salario mínimo vigente. De los 60 pacientes, en 12 se encontraron rasgos francos de personalidad antisocial, como agresividad, riñas frecuentes, inadaptación, falta de convivencia familiar y consumo de drogas ilícitas.⁴

Los tatuajes no están exentos de riesgos. Los más importantes son: infecciones, reacciones alérgicas, cicatrices deformantes y lesiones coincidentes.^{2,4,8-11}

Un estudio realizado en Italia, con 4,277 estudiantes de 14 a 22 años de edad, investigó el conocimiento de los riesgos de infección por piercings o tatuajes. Entre los principales resultados se identificaron que a menor edad, menor escolaridad y ser hombre implicó tener menor conocimiento de los riesgos de enfermarse de infecciones por el arte en el cuerpo.¹²

El objetivo de esta investigación es comunicar el caso clínico de un adulto joven a quien se le dibujó un tatuaje en la parte posterior del tórax y que resultó con un absceso y necrosis de la piel.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 24 años de edad, a quien se le dibujó un tatuaje en forma de alas de ángel en la región posterior de tórax. Dos días después de tatuarse, al hacer ejercicio y estar sudando sintió ardor en una zona de la espalda, que permaneció sin otra alteración. A los siete días de realizado el tatuaje, acudió al hospital a consulta debido al dolor y ardor en la parte media de la espalda. A la exploración física se observó, por abajo de la escápula izquierda, una

zona eritematosa de 10 cm de diámetro, caliente, dura y dolorosa a la dígito-presión. En el centro de la lesión de observaron seis pústulas de 2 a 3 mm de diámetro. Al debridarlas se observó pus y sangre (Figura 1). Se le prescribió flucloxacilina, amikacina, ungüento de mupirocina y curaciones diarias. A la revisión tres días después la herida se encontró con necrosis en el centro de la lesión, sin un área de piel de cuatro centímetros de diámetro, con pústulas; al exprimirla salió pus en diferentes puntos del tejido dañado (Figura 2 y 3). Transcurridas 24 horas, la herida se apreció con escasa secreción y al limpiarla el tejido estaba limpio. En la parte superior del mismo lado izquierdo se observaron dos pústulas debridadas (Figura 4 y 5). Cuando la infección estuvo controlada se aplicó a la herida extracto acuoso de *Triticum vulgare* y fenoxietanol (fitoestimulina), que es un cicatrizante y antiséptico tópico, y hubo regeneración rápida de la piel pérdida.

DISCUSIÓN

Existe suficiente información científica acerca de las complicaciones que pueden surgir luego de tatuarse la piel del cuerpo. Las principales son las infecciosas, como sucedió con el caso clínico motivo de esta publicación.

Como consecuencia de tatuarse se han producido graves infecciones locales: gangrena, amputación e incluso la muerte. Estas infecciones no son sorprendentes porque desde el siglo XIX los tatuajes utilizan sustancias como: saliva, orina, agua contaminada y jugo de tabaco tópico



Figura 1. A los siete días de evolución, el eritema había alcanzado 10 centímetros de diámetro y en el centro había pústulas que se debridaron.



Figura 2. A los diez días de evolución había una zona necrótica de piel con pus y a la digito presión salía abundante pus.

durante y después del proceso de tatuaje. En la actualidad, la aplicación de tatuajes puede originar infecciones, aun cuando los dibujan profesionales, pero sobre todo cuando la atención de la herida no es adecuada. Las infecciones locales más frecuentes son: piodermias, incluido el impétigo, erisipela, forunculosis y ectima. Estas infecciones son más frecuentes cuando los tatuajes son caseros.¹³

El “arte corporal”, el gusto por adornarse el cuerpo, es una práctica ancestral de los pueblos de todo el mundo. En la actualidad es una moda peligrosa en adolescentes, que puede ser dañina por las complicaciones que ocasiona que



Figura 3. A los 13 días de evolución, la herida central se observa limpia con ausencia piel de cuatro centímetros de diámetro y la zona eritematosa disminuyendo de tamaño.

podieran ir desde una leve infección local, inflamación, dolor, hipersensibilidad y fracturas dentarias hasta poner en peligro la vida del paciente por hemorragia, bronco aspiración, infecciones sistémicas como VIH, hepatitis, etc.¹⁴

En un estudio acerca de la prevalencia de perforaciones del cuerpo (*piercing*) y tatuajes en 481 universitarios, se encontraron perforaciones del cuerpo en 229 (51%) de quienes tuvieron complicaciones en 38 (17%): 7 (3%) traumatismo del tejido, 11 (4.5%) sangrado y 21 (9%) infección bacteriana. Se habían tatuado 106 (23%), ninguno experimentó complicaciones médicas.¹⁵

Otro estudio realizado en la Ciudad de México, de 102 pacientes, 25 (25%) tuvieron eventos indeseables: 18 por reacción a los *piercings* y 9 a los tatuajes. De las reacciones por *piercings*, seis correspondieron a infección bacteriana, cinco a condritis, cinco a alopecia definitiva posinflamatoria de la ceja, un caso con cicatriz queloide y otro paciente con edema severo de la lengua y la glotis. Se registraron nueve reacciones indeseables a tatuajes (cinco en definitivos y cuatro en pseudotatuajes). En dos pacientes con tatuajes definitivos hubo reacción inflamatoria aguda y en tres, inflamación de tipo granulomatoso; una de estas respuestas granulomatosas consistió en sarcoidosis sistémica, fenómeno descrito en la bibliografía. En quienes tuvieron pseudotatuajes, se registraron cuatro pacientes con reacciones adversas, quienes acudieron a consulta por dermatitis aguda. No se reportaron infecciones bacterianas.¹⁶

Hace poco se describió un brote de infección de *Mycobacterium chelonae* en cinco pacientes inmunocompetentes que fueron tatuados por el mismo artista. *M. chelonae* se ha aislado de diversas fuentes ambientales, incluida el agua del grifo, tanques de agua, fuentes industriales e incluso los instrumentos médicos. La interrupción de la barrera de piel causada por un traumatismo, intervención quirúrgica o procedimientos cosméticos facilita la entrada de diferentes bacterias que pueden originar infecciones localizadas o sistémicas, por lo general en pacientes inmunodeprimidos.¹⁷

La endocarditis infecciosa es otra complicación poco frecuente pero peligrosa por el uso tatuajes y *piercing* en adolescentes y jóvenes adultos de 15-30 años de edad, con y sin enfermedad cardíaca congénita. Se han publicado 21 casos de endocarditis bacteriana en 10 años, asociada al arte del cuerpo, principalmente por *piercing* y tatuajes.¹⁸

Los prestadores de salud deben estar conscientes de la epidemiología, características clínicas, y prevención

de la infección por *Staphylococcus aureus*, sobre todo el resistente a la metilicina adquirido en la comunidad. Las lesiones cutáneas por esta bacteria son frecuentes en atletas, ciertas poblaciones étnicas, los niños, las personas sin hogar, homosexuales, familiares de personas infectadas, pacientes infectados por el VIH, toxicómanos por vía intravenosa, personal militar, los recién nacidos, mujeres embarazadas y postparto, portadores de tatuaje y los habitantes urbanos de menor nivel socioeconómico en condiciones de hacinamiento. Las presentaciones más comunes por infección por *Staphylococcus aureus* son abscesos, celulitis impétigo foliculitis. La incisión y el drenaje de abscesos, terapia antibacteriana sistémica y tratamiento antibacteriano tópico son los componentes esenciales del tratamiento de las infecciones.^{19,20}

No hay duda de que este caso clínico tuvo una infección quizá por uno de los gérmenes más frecuentes encontrados en las lesiones cutáneas: *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, la respuesta excelente a la debridación de la herida, drenaje del absceso, doble esquema antimicrobiano sistémico (beta lactámico y aminoglucósido) y antibacteriano tópico hace suponer que la bacteria infectante fue *E. aureus* sensible a metilicina. Además, hubo regeneración de la piel perdida porque desde que se controló la infección, se le aplicó extracto acuoso de *Triticum vulgare* y fenoxietanol (fitoestimulina) que es un cicatrizante y antiséptico tópico.

REFERENCIAS

1. Busaniche JN, Eymann AM, Mulli V, Paz MC, Catsicaris C. Asociación entre adolescentes tatuados y conducta de riesgo. Arch Argent Pediatr 2006;104:309-315.
2. Medina CDE. Influencia de la moda y la aparición de dermatosis. Dermatología CMQ 2010;8: 47-53.
3. Chimenos-Küstner E, Battle-Travé I, Velásquez-Rengifo S, García Carabaño T, y col. Estética y cultura: patología bucal asociada a ciertas modas "actuales" (tatuajes, perforaciones bucales, etc.) Med Oral 2003;8:197-206.
4. Méndez-Jacintol J, Serrano-Fuentes H, Condes-Lara M, Arroyo-Valerio AG, Sastré-Ortiz N. Correlación clínica entre portadores de tatuajes y trastornos de la personalidad en sujetos aspirantes a ingresar a cuerpos de seguridad pública. Rev Med Hosp Gen Mex 1998;61:135-139.
5. Carroll ST, Riffenburgh RH, Roberts TA, Myhre EB. Tattoos and body piercings as indicators of adolescent risk-taking behaviors. Pediatrics 2002;109:1021-1027.
6. Mejía-Soto G, Espinosa-Morett A. Tatuajes y perforaciones en adolescente. ¿Símbolo de status o síntoma de alarma? Presentación de dos casos extremos. Acta Pediatr Mex 2004;25:184-190.

7. Cassab MJ. Psicopatología de la expresión a partir de los tatuajes en pacientes psiquiátricos internados: un estudio epidemiológico. *Neurol Neurocir Psiquiat* 2002;35:89-96.
8. Jacob CI. Tattoo-Associated Dermatoses: A Case Report and Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2002;28:962-965.
9. Cervigón-González I, Pérez-Hortet C, Sandín-Sánchez S, García-García C, et al. Granulomas en tatuaje: ¿manifestación inicial de sarcoidosis? *Med Cutan Iber LatAm* 2004;32:131-134.
10. García-Lázaro M, Villar C, Natera C, Rivero A. Sobreelevación de tatuaje en un paciente infectado por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:602-604.
11. Cegolon L, Miatto E, Bortolotto M, et al. Body piercing and tattoo: awareness of health related risks among 4,277 Italian secondary school adolescents. *Fam Med* 2010;42:273-279.
12. Rodríguez-Acar MC, Ramos-Garibay A, Morales-Sánchez MA. Reacción granulomatosa por tatuaje cosmético. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2009;18:100-105.
13. Messahel A, Musgrove B. Infective complications of tattooing and skin piercing. *J Infect Public Health* 2009;2:7-13.
14. De la Teja-Angeles E, Cadena-Galdós A, Estrada-Hernández E, Escudero-Castro A. Complicaciones bucales por "arte corporal". Revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex* 2003;24:354-360.
15. Mayers LB, Judelson DA, Moriarty BW, Rundell KW. Prevalence of body art (Body piercing and tattooing) in university undergraduates and incidence of medical complications. *Mayo Clin Proc* 2002;77:29-34.
16. Carbajosa-Mártinez J. Efectos indeseables de la aplicación de piercings y tatuajes. *Dermatología Rev Mex* 2009;53:219-224.
17. Rodríguez-Blanco I, Casas-Fernández L, Suárez-Peñaranda JM, Pérez-del Molino ML, et al. *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoos. *Acta Derm Venereol* 2011;49:613-617.
18. Armstrong ML, DeBoers S, Cetta F. Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns. *J Adolesc Health* 2008;43:217-225.
19. Cohen PR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: implications for patients and practitioners. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:25-70.
20. Stemper ME, Brady J, Qutaishat SS, et al. Shift in *Staphylococcus aureus* clone linked to an infected tattoo. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1444-1446.



Dr. Manuel Ramiro:

Aprovecho para enviarle un cordial saludo... Quisiera hacer un comentario acerca de artículo publicado en el revista Medicina Interna de México, Vol 27, Num 2, Marzo-Abril del 2011 con el título Intervención coronaria percutánea vs revascularización miocárdica en enfermedad trivascular o enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda. En el cual fui autor, porque fue mi tesis de postgrado que realice en la UMAE #71 Torreón; Coahuila. No sé si fue error el omitir mi nombre por parte de la revista o el que envió el artículo lo omitió. Tengo los originales. Me gustaría una aclaración; Gracias. Saludos.

Dr. Luis Humberto Calixto Almazán

Dr. Manuel Ramiro. Con respecto a la aclaración de el Dr. Luis Humberto Calixto Almazán con respecto a la reclamación de autoría, ("Intervención Coronaria Percutánea vs Bypass Aorto-Coronario en Enfermedad Trivascular ó Enfermedad de Tronco Coronario Izquierdo") efectivamente se mando el original sin su nombre, por error y cuando me di cuenta este artículo ya estaba publicado.

La tesis del Dr. está debidamente registrada en el sistema SIRELCIS del IMSS aprobada y aceptada. En donde soy su tutor principal e investigador principal responsable, mi participación en este proyecto es desde su concepción, metodología y estadística, así como la redacción final del mismo y el envío a su revista para probable publicación. El Dr. prácticamente intervino en forma muy acertada en la recolección de datos y la interconexión de los autores. Desde el día de su graduación, no he tenido comunicación con el Dr L.H. Calixto Almazán , hasta el día de hoy que abrí mi e-mail. Le pido mil disculpas al Dr. Calixto, al editor en Jefe de la Revista de Medicina Interna de México y al comité editorial, el error, lo reconozco fue mío, pero no se actuó con dolo, de ninguna manera, no es mi estilo ni costumbre. El error creo fue que le envié una copia del archivo al Dr Calixto, pensando que se agregaría a los autores y de alguna manera se envió sin su nombre. Se había acordado que el Dr. Calixto, iría al final de todos los autores por orden jerárquico, ya que en aquel entonces el Dr. LH Calixto Almazán fungía como Alumno y Residente del 4° año de Medicina Interna. De antemano le agradezco sus atenciones para hacer esta aclaración

Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina M.C.



Alberto Lifshitz

Benjamin Valente Acosta, Brenda Biaani León Gómez, Leslie Eugenia Quintanar Trejo, Luis Gerardo Rodríguez Lobato, María Magdalena, Cavazos Quero

Manual del Médico Interno de Pregrado

Intersistemas

México. 2012

Cuando uno piensa en la gran cantidad de material educativo o de investigación que deja de difundirse por razón que nadie lo escribió, no puede uno dejar de lamentarse de la falta de competencia de muchos colegas para expresarse eficientemente por escrito. Aún personas indudablemente talentosas e inteligentes han fallado en sus habilidades literarias y gramaticales y mucha información valiosa se ha perdido. Y es que aprender a escribir no es una actividad curricular de la carrera de medicina, acaso lo es de etapas educativas previas, pero es poco cultivada durante la formación de los médicos. Más aún, las tendencias van más en el sentido contrario, cuando lo que se propicia es la escritura telegráfica, plagada de extranjerismos, con un sinnúmero de abreviaturas no convenientes, acrónimos, falta de concordancia, uso inapropiado de las mayúsculas y una gran cantidad de barbarismos que no solo nadie corrige sino de los que nadie se percata, y hasta parecen correctos.

Por eso resulta muy saludable constatar la capacidad de un grupo de estudiantes de medicina o médicos recién egresados para expresarse por escrito tan bien. Es verdad que fueron supervisados por expertos, generalmente sus profesores, pero lograron una obra perfectamente legible y coherente, actualizada y práctica. Esta experiencia se parece a la que se tuvo con EXARMED de la misma empresa editorial, escrita por residentes o recién egresados de cursos de especialización. El que los que escriben re-

presenten a quienes tendrán la necesidad de leer constituye ciertamente una ventaja, tanto en términos de la selección de contenidos como de la claridad para expresar las ideas, al entender las necesidades de los lectores, pues acaban de serlo ellos mismos.

Este manual tiene, además otras virtudes: desde luego su formato editorial, auténticamente de bolsillo; suficiente número de cuadros o tablas, capítulos verdaderamente sumarios, referencias básicas (no exhaustivas) identificadas como lecturas recomendadas, desafíos en forma de "trivia" a los que le llaman "preguntas de guardia" realmente muy bien elaboradas, señalamientos en el borde para las distintas secciones, índice práctico, ilustraciones clínicas, esquemas y figuras y suficiente flexibilidad en el contenido como para no limitarse a entidades nosológicas aunque estas son naturalmente las predominantes.

En mis ya lejanos días de internado, en los que tuve por primera vez en la carrera la percepción del verdadero aprendizaje, fui formando una pequeña libreta que traía yo en la bolsa de la bata o el uniforme, en la que tenía anotados datos que me ayudaban a actuar como médico aunque todavía no lo fuera: valores normales de laboratorio, dosis de ciertos medicamentos, esquemas terapéuticos, clasificaciones y otros que no quería confiar a la memoria. Me parece que es este el equivalente, desde luego mucho más profesional e informado. Lo percibo, en efecto, como acompañante ideal del médico inexperto, como su memoria de reserva; pero además, resulta un texto útil para estudiar o repasar, en virtud de su brevedad, claridad y actualización.

Hoy que se cuestiona el valor del libro en competencia con las otras fuentes de información, me parece que este es un buen ejemplo de libro: práctico, manuable, portátil, pertinente, útil, atractivo, sencillo, válido y confiable.

Alberto Lifshitz

Irene Durante-Montiel, José Rogelio Lozano-Sánchez, Adrián Martínez-González, Sara Morales López, Melchor Sánchez-Mendiola

Evaluación de competencias en ciencias de la salud

Editorial Médica Panamericana/Facultad de Medicina UNAM

México, 2011

Uno de los retos educativos más desafiantes es, sin duda, la evaluación, tanto la del aprendizaje como la de todo el proceso educativo y de cada una de sus partes. La seguridad para medir los logros, la confianza en los instrumentos, la calidad de los juicios de valor y la equidad de las decisiones no siempre satisface a los exigentes. Muchas veces el evaluador queda con dudas a pesar de haber aplicado con rigor los instrumentos. En la evaluación formativa todavía es posible rectificar pues su propósito es retroinformar y corregir, pero la evaluación sumativa equivale acaso al juicio del comensal con el platillo terminado. Las consecuencias de una mala evaluación, por su parte, pueden afectar seriamente el destino de los evaluados y el de los programas. Muchas evaluaciones se hacen por intuición, pues muchos docentes sin suficiente formación en el campo se sienten competentes para evaluar, un poco siguiendo o afinando sus propias experiencias como alumnos. Por este solo hecho ya es meritorio un texto sobre evaluación: un marco de referencia, un sumario de estrategias, una descripción de su empleo y sus limitaciones. Y éste que hoy se presenta, además, alude a las competencias.

El concepto de competencia ha acarreado dificultades para profesores y alumnos, no solo en términos de comprender lo que se pretende con el enfoque en cuestión, sino cómo instrumentarlo y desarrollarlo, ya no se diga cómo evaluarlo. Es, pues, un gran acierto ofrecer oportunamente un manual para ser más eficiente en la evaluación de competencias, que ofrece alternativas para los profesores que están involucrados en esta modalidad, y un marco para los alumnos que van a participar en ella.

Desde el punto de vista formal, el libro tiene algunas características: aunque no soy partidario del formato tamaño carta para libros –porque parecen revistas– en este caso lo veo perfectamente justificado por la gran cantidad de cuadros, tablas y gráficos que contiene y que, de he-

cho, forman lo más del cuerpo del libro. Incluso trae los formatos que pueden ser escaneados o fotocopiados para utilizarlos en la práctica de la evaluación. Está impreso de papel Couché, de calidad, a dos tintas, perfectamente legible. Se trata de un texto relativamente breve gracias a la capacidad de síntesis de los autores y editores porque, ciertamente, cada capítulo podría tener un extenso desarrollo que lo haría menos práctico. La portada es la característica de la editorial Panamericana; se muestran los logos que acreditan el aval académico de la UNAM y la Facultad de Medicina; la diferencia son las fotos de alumnos en examen y reconozco en una de ellas a la profesora Sara Morales, muy seria haciendo su trabajo. Se trata de un verdadero esfuerzo por esquematizar las diversas formas de evaluación; en cada alternativa se muestran: definición, descripción, elaboración del instrumento, aprendizaje a evaluar, ventajas, desventajas, ejemplos y lecturas recomendadas. Como de cada modalidad se describen cada uno de estos enunciados, se puede hacer una comparación entre todas ellas.

El libro consta de varias partes: además de los capítulos introductorios hay una parte conceptual que se titula “Marco de referencia”, que si bien no es la substancia del libro sí aporta información útil. Todo el texto se refiere a las 8 competencias que se describen el plan de estudios vigente de la Facultad de Medicina de la UNAM; los ejemplos aluden a ellas, e incluso se describe la aplicación de instrumentos a cada una de ellas, pero ello no limita el valor de esos instrumentos para utilizarse en otras competencias. El cuerpo del libro lo forman los 23 instrumentos de evaluación que recopilaron los autores y, en otra sección, cómo se aplican a la evaluación de las competencias descritas. Como instrumentos complementarios aparecen una serie de formatos aplicables a estrategias educativas concretas y a competencias específicas. Finalmente, un índice analítico que ciertamente facilita la búsqueda.

No conozco un libro similar. Me parece que es una aportación verdaderamente original y práctica. Lo percibo como el acompañante de los profesores que participan en programas por competencias que tienen un en él un referente para tratar de ser lo menos injustos en la evaluación. Considero que es un verdadero hito en la historia documental de la Facultad.

Alberto Lifshitz

Luis Miguel Gutiérrez Robledo, David Kershenobich
Envejecimiento y salud: una propuesta para un plan de acción

UNAM
 México, 2012

Este documento admite varias visiones, entre ellas las dos a las que me voy a referir. Como documento de posición (*position paper*) y como propuesta para un plan de acción, inaugura una nueva etapa de la Academia Nacional de Medicina que ofrece, ahora sí, una postura institucional en torno a diversos asuntos de interés nacional y que puede ser tomada en cuenta por los tomadores de decisiones y por quienes toman e instrumentan las políticas públicas. La otra visión del documento es como libro en cuyo caso tiene que juzgarse como lo hace un lector; es este último enfoque el que voy a aportar, muy lejos del de los expertos como los que participaron en escribir el texto.

Este trabajo tiene un precedente al que se alude en varias partes del libro. Se trata del documento de 2006 que recoge los trabajos del módulo "Envejecimiento de la Población" que se presentó en el Foro Interacadémico en Problemas de Salud Global que organizó también la Academia Nacional de Medicina y que es claramente un antecedente de este texto.

El libro que hoy comentamos tiene ciertamente el aval de la Academia Nacional de Medicina que lo presenta como su documento de posición, pero también de la Academia Mexicana de Cirugía, la Universidad Nacional Autónoma de México y el Instituto de Geriátrica. Consta de 22 capítulos y un prefacio, en 346 páginas, organizados en tres secciones: *Antecedentes; Los determinantes del cambio sociodemográfico y de la salud al envejecer y El estado actual de la salud al envejecer en México.*

Cada uno de los capítulos está escrito por verdaderos expertos, a juzgar tanto por sus credenciales curriculares como por la calidad del escrito. Se trata de 40 autores pertenecientes a distintas instituciones entre las que se distingue la Academia Nacional de Medicina, la UNAM en distintas dependencias (FES Zaragoza, FES Iztacala, Instituto de Investigaciones Jurídicas, Instituto de Investigaciones Económicas, Instituto de Investigaciones

Antropológicas, Instituto de Investigaciones Sociales, Facultad de Medicina) el Colegio de la Frontera Norte, la Facultad de Trabajo Social y Desarrollo Humano de la Universidad de Nuevo León, el Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto Nacional de Personas Adultas Mayores, Centro para Política Social en América Latina de la Corporación RAND y varios autores del Instituto de Geratría de México.

Es importante señalar que en ningún momento se identifica a la población adulta mayor como problema; no se habla, por ejemplo, del "problema" de los ancianos o el de la atención geriátrica, lo que sí ha ocurrido en otros estudios que de este modo satanizan a los ancianos y los culpan de ciertos rezagos y limitaciones y de muchos males sanitarios. Aquí de lo que se trata es de entender el envejecimiento, vincularlo con la sociedad e identificar niveles de intervención para un mejor abordaje. De hecho, a pesar de los esfuerzos de muchos pioneros y sus discípulos, entre ellos los autores de este libro, México ha entrado tarde en las corrientes que aspiran a entender el papel de la sociedad en la convivencia armónica aún cuando la comunidad envejezca.

Obviamente no se pueden reseñar todos los capítulos de este muy interesante libro, por lo que me limitaré a la mención de las áreas que lo hacen más original.

- El envejecimiento saludable es resultado tanto de factores genéticos como adquiridos y es un desenlace que se construye a lo largo de toda la vida y no uno que se genera casual o espontáneamente.
- Las propuestas para la acción tienen relación con factores demográficos y sociales, generales sobre salud en el anciano y sobre los sistemas de atención, dimensiones que tienen que ver con diferentes ámbitos de la administración.
- Se trata de llegar a la tercera edad en mejores condiciones, de incorporar armónicamente a los ancianos a la sociedad, y de prevenir y atender sus enfermedades.
- Las políticas públicas se reseñan en el libro sobre un contexto histórico que desemboca en el Plan Nacional de Desarrollo del gobierno actual, y este es precisamente el ámbito susceptible de ser incidido.

- El sustento de las propuestas es un complejo marco jurídico que abarca una serie de documentos que se tienen que considerar para ser justas y tener viabilidad
- El interés de muchas instituciones en torno al envejecimiento propicia que los esfuerzos se dispersen, se dupliquen o se antagonicen. En este sentido, el liderazgo de la Academia Nacional de Medicina y del Instituto de Geriátrica puede ayudar a alinear estos esfuerzos.⁹
- El asunto es derivado ciertamente de los cambios demográficos y estos dependen de la tasa de fecundidad y la esperanza de vida así como de las condiciones de salud de la población.
- La condición de adulto mayor está vinculada con dependencia económica, dificultades para el acceso al mercado laboral, casi vetado para ellos y con la precariedad de las pensiones.
- El envejecimiento lo ven como un proceso biocultural en el que participan las condiciones biológicas y las circunstancias: la dotación genética y la interacción con el ambiente.
- La pobreza y la desigualdad social, ambas aparentemente en crecimiento, inciden claramente en la forma de vivir la vejez
- Los apoyos a los adultos mayores tienden a ocurrir de manera informal, no sistemática ni debidamente sustentada.
- La importancia de los entornos sociales se materializa en las redes, aunque no necesariamente las electrónicas. La Internet ha frivolidado las redes sociales. Aún antes de Facebook y Twiteer ya existía la amistad, el parentesco, la buena voluntad, los buenos vecinos y la generosidad desinteresada.
- Sacar provecho de las capacidades de los ancianos y no prejuiciosamente considerar que carecen de ellas ante las enormes necesidades de la sociedad contemporánea
- Las condiciones de balance energético del adulto mayor son diferentes y no aplican en ellos del todo los enfoques nutricionales de grupos más jóvenes. Empeñarse en lograr romper ciertos hábitos y costumbres no parece ser la mejor estrategia.
- El enfoque de la discapacidad es particularmente importante en tanto que marca límites y propone estrategias
- Violencia y maltrato son, lamentablemente, conductas ancestrales, y la condición de adultos mayores es particularmente vulnerable hoy en día
- La formación de recursos humanos para la atención y cuidado de los ancianos es una asignatura incompleta que, con rezago, empieza a escalar.

En resumen, este texto define la posición de las instituciones patrocinadoras, es una propuesta para los tomadores de decisiones, particularmente para el nuevo gobierno, una plataforma para el despegue de la investigación sobre las múltiples facetas que representa, un espacio para la reflexión que permita nuevas propuestas, pero es también un libro para ser leído con el solo propósito de estar enterado.

Manuel Ramiro H

Carlos Fuentes

La Gran Novela Latinoamericana

Alfaguara

México, 2011

Comentaré este el más reciente ensayo de Carlos Fuentes, el más reciente porque aunque falleció sólo hace unos días seguramente aparecerán nuevas obras que es posible que haya dejado listas o

casi listas para ser publicadas y probablemente no será el último.

Este ensayo sobre la novela Latinoamericana, tiene algunos antecedentes, el primero quizá *La nueva novela hispanoamericana* publicado,¹ en 1969 y en el que entre otros autores revisa a Vargas Llosa y García Márquez, que por supuesto en ese momento eran sólo una esperanza que después habría de consolidarse, a Carpentier y Cortázar que en ese momento eran ya escritores mucho más sóli-

dos. Además de a Juan Goytisolo quien para Fuentes fue siempre un ejemplo de brillante y libre escritor.

Existen otros antecedentes como Geografía de la Novela,² aunque en ésta aborda aspectos de otras zonas o países. La Gran Novela Latinoamericana es una obra maravillosa, destacan muchos aspectos, uno la enorme capacidad que tuvo Fuentes para leer, queda claro que leyó todo lo que comenta y que tuvo haber leído muchas otras obras y autores, que no creyó necesario comentar. Tuvo que haber tenido una de dos capacidades, o las dos, una memoria prodigiosa y un orden y disciplina extraordinarios para tomar y guardar notas al respecto. El periodo que revisa comenta y analiza Fuentes va desde la creación de Latinoamérica o Hispanoamérica por la conquista española hasta los más recientes años del siglo XXI.

Es un libro provocador y que destila un gran optimismo por el futuro de las letras latinoamericanas. Una primera provocación surge al principio del libro, coloca a Bernal Díaz del Castillo, como el primer escritor de ficción, como el primer novelista del Nuevo Mundo, Su obra la Historia Verdadera de la Conquista de la Nueva España, según Fuentes es un relato, porque fue escrita muchos años después de los sucesos y porque su estilo es el de una novela.

Sólo Fuentes y pocos más pueden hacer esta aseveración para iniciar un ensayo como éste. Revisa y comenta con gran espíritu crítico todas las épocas, todas las corrientes, todos los países, aunque en las palabras finales se disculpa por haber incluido un mayor número de escritores y obras de México, con algunas frases recurrentes, graciosas que sólo Fuentes se puede permitir. En esas palabras finales también se disculpa por sí en esta obra que él dice que no es una “historia narrativa” pero que muy probablemente además lo sea., faltan algunos autores, es muy difícil y pretencioso manifestarse al respecto, pero creo que sí falta uno y probablemente sobre uno. Su optimismo por el futuro de las letras latinoamericanas queda manifiesto por el análisis de los autores más recientes y sus logros y su visión por lo mucho que queda por escribir.

Es una gran oportunidad, que uno no debe dejar pasar, para poder realizar una visión extraordinaria por la compleja, diversa y maravillosa novela de Latinoamérica, facilitada por esta gran obra.

1. Carlos Fuentes. La Nueva Novela Latinoamericana. Planeta Joaquín Mortiz. México 1969.
2. Carlos Fuentes. Geografía de la Novela. Fondo de Cultura Económica. México 1993.

Manuel Ramiro H

Mario Vargas Llosa

La civilización del espectáculo

Alfaguara

México, 2012

El más reciente ensayo de Vargas Llosa, en el que realiza una crítica a la sociedad actual, hecha de manera muy severa, quizá inclusive con tintes pesimistas, lo que por primera vez se nota tan claramente en un ensayo suyo. Controvertir los argumentos de Vargas Llosa sería muy difícil y hasta pretencioso, sin embargo, la obra ha desatado muchas respuestas no todas unificadas en la línea de pensamiento de *La civilización del espectáculo*.^{1,2}

A lo largo de la obra revisa como la cultura ha resultado banalizada por varias causas y las consecuencias que ha

acarreado. Con su enciclopédica cultura y su muy brillante inteligencia trata de convencernos o nos convence que la trivialización del conocimiento y su difusión conduce a acciones superficiales y fútiles que hacen que la vida sea poco comprendida y apreciada.

Muchos de los argumentos, casi todos, resultan incontrovertibles, el periodismo escandaloso, el de la sociedad, el amarillismo, son un fenómeno constante en nuestra época. Se queja del éxito de los Best sellers y su preponderancia sobre otras formas literarias, pero no menciona que a pesar de las crisis de todos tipos se publican y se leen más libros que nunca, muchos escritores han surgido en los últimos años y a pesar de los pesares se difunden. Como suele hacer Vargas Llosa en libros como éste utiliza columnas periodísticas escritas por él mismo, aquí lo hace con artículos publicados de 1995 a 2011, lo que destaca

que no todo el periodismo es incorrecto, grosero o grotesco sino que hay muchos espacios en el periodismo. Pero aun más, hace unos años Vargas Llosa comentó, cómo uno de los grandes Best sellers de los últimos años, la serie Millenium de Stieg Larsson, era una gran obra literaria,³ comentando además que muchos lectores podrán iniciarse en el difícil acto de leer con obras como Millenium, como en otras épocas otros lo habrán hecho con obras de Verne, Dumas o Dickens. Desde siempre ha habido obras y escritores buenos y malos, con éxito o sin él pero sólo los lectores pueden juzgarlo, hacerlo *a priori* puede acabar cuando menos en censura y para aprender a leer entre otras cosas debe hacerse leyendo. Critica cómo la difusión de la cultura ha acabado destruyéndola pero quizá no toma en cuenta que el derecho a la cultura es un derecho natural y que para que llegue a más gente es necesario difundirla. Acusa a la televisión de destruir culturalmente a la sociedad, pero no toma en cuenta como hay en la televisión misma muchas producciones grandiosas que han logrado hacer accesibles obras que por otros medios serían inalcanzables. Con el cine puede ser que suceda algo parecido, hay más películas malas que nunca, pero al mismo tiempo hay más buenas películas que nunca, en nuestro país esto resulta muy claro.

No toca mucho a la cultura musical, desde luego que siempre podremos decir que la música que se escucha con mayor frecuencia es horrenda y ofensiva para los oídos, pero habría que atender también a fenómenos actuales que hacen posible acercarse a todos los géneros y hacen posible disfrutar de la más subjetiva, de la más difícil de las artes, quien pensaría hace treinta años que iba a haber una orquesta sinfónica en Cuernavaca y otra en Acapulco, o se podría disfrutar de manera directa la ópera de Nueva York en el Auditorio Nacional (y que las sesiones se iban a llenar) o que se podrían adquirir las obras completas de Stravinsky por dos o tres mil pesos o las de Mozart por tres o cuatro mil, y no en grabaciones piratas, a la piratería le achaca Vargas Llosa una gran responsabilidad en la trivialización de la cultura, pero esto además de ser un fenómeno cultural es también un fenómeno económico.

En otra parte de *La civilización del espectáculo* Vargas Llosa atribuye a la apertura sexual la pérdida del erotismo, entendiendo por erotismo el máximo disfrute de la sexualidad, que incluye una actividad intelectual, espiritual y física. Desde siempre se ha achacado a la juventud (y la no tan juventud) un uso inapropiado de la sexualidad, lo curioso es que cuando los maduros dejan de serlo dejan de criticar y cuando los jóvenes dejan de serlo critican a los entonces jóvenes, vieja historia. Creo que el conocimiento sólo acarrea un mejor y mayor disfrute no sólo de la sexualidad sino de todas las actividades humanas.

Con la iglesia hemos topado, Vargas Llosa atribuye a la religión acciones que deterioran la cultura, pero de ser esto cierto, sucede desde hace cerca de 2000 años en una de las más seguidas y en más de 2000 en las otras dos religiones, por lo que en la actualidad sus efectos no pueden ser ni mayores ni más intensos que a lo largo del tiempo.

Algo debe suceder con Vargas Llosa, que espero que sólo sea temporal, porque no sólo por ser Premio Nobel, es mi autor favorito no sólo en ficción sino que sus ensayos me han resultado siempre impactantes y aleccionadores. Dice él que Fernando Savater es uno de sus filósofos favoritos, y quizá deba hacerle caso cuando Savater refiriéndose a sus obras sobre la hípica dice que de vez en cuando hay que dejar las cosas de vida o muerte para dedicarse a algo más importante,⁴ o quizá deba aceptar la Dirección del Instituto Cervantes, que le han ofrecido, y con ello hacer una labor en la difusión de la cultura.⁵

Desde luego como cada una de las obras de mi escritor favorito, Vargas Llosa, uno no debe dejar de leerla.

1. Iker Seisdedos. ¿Cultura / cultura o cultura / show? El País. Madrid. 26 de abril, 2012-31
2. Jorge Volpi. El último de los Mohicanos. El País. Madrid 27 de abril, 2012-23.
3. Mario Vargas Llosa. Lisbeth Salander debe vivir. El País. Madrid. 6 de septiembre, 2009-22.
4. Fernando Savater. El juego de los caballos. Siruela/Bolsillo. Madrid. 2003
5. Jesús Ruiz Manilla. El Gobierno quiere a Mario Vargas Llosa al frente del Cervantes. El País. Madrid. 19 de enero, 2012-31.

Normas para autores

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

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

- b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
11. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

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