

EDITORIAL

- 411 **El arte a través de los tiempos**
Bernardo Tanur

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 415 **Prescripción médica y su aplicación posterior a un sistema de vigilancia farmacológica en Medicina Interna. Hospital General Dr. Miguel Silva**
Aída Mejía Sánchez, Álvaro Rodríguez Barrón
- 420 **Variaciones del ritmo cardíaco observados en el servicio de Electrofisiología del Hospital Mocol**
César Eduardo López Ortega
- 427 **Implantación de un programa preventivo para el delirium en el Nuevo Sanatorio Durango**
Ruth Alicia Gutiérrez Padilla, Frida Páramo Rivas, Jesús Ocadiz Carrasco, Alejandro Tovar Serrano, Alejandro Gutiérrez Sauza
- 434 **Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de E. coli y E. coli ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína**
Marco Aurelio Rendón Medina, Areli Reyes Arcos, José Binet Rosas Bello, Federico Rodríguez Weber
- 440 **Particularidades del absceso hepático amebiano en México: revisión de una cohorte de pacientes en el Hospital General del Estado de Sonora**
Jorge Gabriel Puebla Clark, Martha Carolina Alday Noriega, Daniel Hugo Peña Ríos
- 446 **Valoración de la satisfacción del tratamiento con levotiroxina sódica trirranurada en pacientes hipotiroideos**
Guillermo Fanghanel, Leticia Sánchez-Reyes, Antonio Escalante Herrera, Ignacio Rangel Rodríguez, Pedro Torres, Rafael Violante, Miguel Madero Fernández del Castillo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 454 **Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía**
Marco Antonio López Hernández
- 461 **Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones**
José María Remes-Troche
- 473 **Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina**
Arturo Torres y Gutiérrez Rubio
- 483 **Combinación en dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2**
Karla Martínez Goñi, Juan Díaz Salazar

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 491 **Acercamiento de la tecnología de la información a la práctica clínica**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Rodolfo Palencia Díaz
- 496 **Profesionalismo en medicina**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Elizabeth Guadalupe Monjaraz-Guzmán, Héctor Marcelino Díaz-Pérez, Elvira González-Bojórquez, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino, Ramiro Israel Esparza-Pérez

CASOS CLÍNICOS

- 504 **Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía**
Joanna Lucía Calzada Algrávech, Hiram Jaramillo Ramírez, Germán Delgadillo Márquez, Dulce María Macías Díaz
- 508 **Zygomycosis rinosinusal-orbital. Falla terapéutica con anfotericina y respuesta con posaconazol. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Víctor Cruz Hernández, Smuel León Tapia, Gabriela Barragán Ibañez, Omar Martínez López
- 512 **Diagnóstico de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria (FibroScan) en una paciente con colangitis esclerosante primaria y fibrosis pulmonar idiopática: reporte de un caso**
Alex Arturo de la Cruz Guillén, Fernando Guillén Ortega
- 516 **Diabetes insípida y fiebre como presentación inusual de histiocitosis de células de Langerhans. Caso clínico y revisión de la bibliografía**
José Antonio Villalobos Silva, Juan Carlos Tijerina Lavín, Luis Fernando Cuevas Lezama, Tania García Zenón, Esther González Conde, Herminio Rodríguez Hinojosa
- 522 **Neumomediastino espontáneo en cetoacidosis diabética: reporte de caso y revisión de la bibliografía**
Nathly Berenice Guerra-Uribe, Juan Carlos Enriquez-Ocaña, Efraín Díaz-Jouanen, Francisco Manzano Alba
- 526 **Angiosarcoma hepático: reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Oscar Iván Flores Rivera, Miguel Quintana Quintana, Yza Nubia Frias Aguirre, José Gabriel González Cervantes, Leticia Baena-Ocampo

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 531 **La otra historia clínica**
Herlinda Dabah, Alberto Lifshitz

Medicina Interna

de México



5

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. Victor 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 Socail 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: Estilo ornamental micénico-cretense en una figura ibérica real (siglo IV) proveniente de Elche, España. Museo Louvre, París.

Volumen 28
septiembre-octubre, 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

- 411 El arte a través de los tiempos
Bernardo Tanur

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 415 Prescripción médica y su aplicación posterior a un sistema de vigilancia farmacológica en medicina interna. Hospital General Dr. Miguel Silva
Aída Mejía Sánchez, Álvaro Rodríguez Barrón
- 420 Variaciones del ritmo cardiaco observados en el servicio de Electrofisiología del Hospital Mocel
César Eduardo López Ortega
- 427 Implantación de un programa preventivo para el delirium en el Nuevo Sanatorio Durango
Ruth Alicia Gutiérrez Padilla, Frida Páramo Rivas, Jesús Ocadiz Carrasco, Alejandro Tovar Serrano, Alejandro Gutiérrez Sauza
- 434 Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína
Marco Aurelio Rendón Medina, Areli Reyes Arcos, José Binet Rosas Bello, Federico Rodríguez Weber
- 440 Particularidades del absceso hepático amebiano en México: revisión de una cohorte de pacientes en el Hospital General del Estado de Sonora
Jorge Gabriel Puebla Clark, Martha Carolina Alday Noriega, Daniel Hugo Peña Ríos
- 446 Valoración de la satisfacción del tratamiento con levotiroxina sódica trirranurada en pacientes hipotiroideos
Guillermo Fanghanel, Leticia Sánchez-Reyes, Antonio Escalante Herrera, Ignacio Rangel Rodríguez, Pedro Torres, Rafael Violante, Miguel Madero Fernández del Castillo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 454 Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía
Marco Antonio López Hernández
- 461 Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones
José María Remes-Troche
- 473 Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina
Arturo Torres y Gutiérrez Rubio
- 483 Combinación en dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2
Karla Martínez Gofí, Juan Díaz Salazar

EDITORIAL

- 411 Art through the ages
Bernardo Tanur

ORIGINAL ARTICLES

- 415 Prescription and Subsequent Application to a System of Drug Monitoring in Internal Medicine at the Hospital General Dr. Miguel Silva (Morelia, Mexico)
Aída Mejía Sánchez, Álvaro Rodríguez Barrón
- 420 Variations in Heart Rate Observed in the Electrophysiology Service in Hospital Mocel (Mexico City)
César Eduardo López Ortega
- 427 Implementation of a Delirium Prevention Program for Nuevo Hospital Durango (Mexico City)
Ruth Alicia Gutiérrez Padilla, Frida Páramo Rivas, Jesús Ocadiz Carrasco, Alejandro Tovar Serrano, Alejandro Gutiérrez Sauza
- 434 Urinary Tract Infections. In Vitro Resistance Pattern of *E. coli* ESBL Quinolone, Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Nitrofurantoin
Marco Aurelio Rendón Medina, Areli Reyes Arcos, José Binet Rosas Bello, Federico Rodríguez Weber
- 440 Special Features of Amebic Liver Abscess in Mexico: Review of a Cohort of Patients in the Hospital General de Sonora (Mexico)
Jorge Gabriel Puebla Clark, Martha Carolina Alday Noriega, Daniel Hugo Peña Ríos
- 446 Rating Satisfaction Levothyroxine Sodium tri Slotted in Hypothyroid Patients
Guillermo Fanghanel, Leticia Sánchez-Reyes, Antonio Escalante Herrera, Ignacio Rangel Rodríguez, Pedro Torres, Rafael Violante, Miguel Madero Fernández del Castillo

REVIEW ARTICLES

- 454 Endocrine Paraneoplastic Syndromes. Literature Review
Marco Antonio López Hernández
- 461 News in the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome: The Role of Infections
José María Remes-Troche
- 473 Analgesic Effect of B Vitamins, 50 Years after the First Fixed Combination of Thiamine, Pyridoxine and Cyanocobalamin
Arturo Torres y Gutiérrez Rubio
- 483 Fixed Dose Combination: A New Treatment Option for Type 2 Diabetes Mellitus
Karla Martínez Gofí, Juan Díaz Salazar

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 491 **Acercamiento de la tecnología de la información a la práctica clínica**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Rodolfo Palencia Díaz
- 496 **Profesionalismo en medicina**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Elizabeth Guadalupe Monjaraz-Guzmán, Héctor Marcelino Díaz-Pérez, Elvira González-Bojórquez, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino, Ramiro Israel Esparza-Pérez

CASOS CLÍNICOS

- 504 **Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía**
Joanna Lucía Calzada Algrávez, Hiram Jaramillo Ramírez, Germán Delgadillo Márquez, Dulce María Macías Díaz
- 508 **Zygomycosis rinosinusal-orbital. Falla terapéutica con anfotericina y respuesta con posaconazol. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Víctor Cruz Hernández, Smuel León Tapia, Gabriela Barragán Ibañez, Omar Martínez López
- 512 **Diagnóstico de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria (FibroScan) en una paciente con colangitis esclerosante primaria y fibrosis pulmonar idiopática: reporte de un caso**
Alex Arturo de la Cruz Guillén, Fernando Guillén Ortega
- 516 **Diabetes insípida y fiebre como presentación inusual de histiocitosis de células de Langerhans. Caso clínico y revisión de la bibliografía**
José Antonio Villalobos Silva, Juan Carlos Tijerina Lavín, Luis Fernando Cuevas Lezama, Tania García Zenón, Esther González Conde, Herminio Rodríguez Hinojosa
- 522 **Neumomediastino espontáneo en cetoacidosis diabética: reporte de caso y revisión de la bibliografía**
Nathyeli Berenice Guerra-Urbe, Juan Carlos Enríquez-Ocaña, Efraín Díaz-Jouanen, Francisco Manzano Alba
- 526 **Angiosarcoma hepático: reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Oscar Iván Flores Rivera, Miguel Quintana Quintana, Yza Nubia Frías Aguirre, José Gabriel González Cervantes, Leticia Baena-Ocampo

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 531 **La otra historia clínica**
Herlinda Dabah, Alberto Lifshitz

OPINION ARTICLES

- 491 **Bringing Information Technology to Clinical Practice**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Rodolfo Palencia Díaz
- 496 **Professionalism in Medicine**
Sergio Emilio Prieto-Miranda, Elizabeth Guadalupe Monjaraz-Guzmán, Héctor Marcelino Díaz-Pérez, Elvira González-Bojórquez, Carlos Alberto Jiménez-Bernardino, Ramiro Israel Esparza-Pérez

CLINICAL CASES

- 504 **Wegener Granulomatosis: Report of a Case and Review of the Literature**
Joanna Lucía Calzada Algrávez, Hiram Jaramillo Ramírez, Germán Delgadillo Márquez, Dulce María Macías Díaz
- 508 **Zygomycosis Rhinosinusal-Orbital. Therapeutic Failure with Amphotericin and Posaconazole Response. Case Report and Literature Review**
Víctor Cruz Hernández, Smuel León Tapia, Gabriela Barragán Ibañez, Omar Martínez López
- 512 **Diagnosis of Liver Fibrosis by Transient Elastography (Fibroscan) in a Patient with Primary Sclerosing Cholangitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report**
Alex Arturo de la Cruz Guillén, Fernando Guillén Ortega
- 516 **Diabetes Insipidus and Fever as Unusual Presentation of Langerhans Cell Histiocytosis. Case Report And Review of the Literature**
José Antonio Villalobos Silva, Juan Carlos Tijerina Lavín, Luis Fernando Cuevas Lezama, Tania García Zenón, Esther González Conde, Herminio Rodríguez Hinojosa
- 522 **Spontaneous Pneumomediastinum in Diabetic Ketoacidosis: Case Report and Literature Review**
Nathyeli Berenice Guerra-Urbe, Juan Carlos Enríquez-Ocaña, Efraín Díaz-Jouanen, Francisco Manzano Alba
- 526 **Hepatic Angiosarcoma: A Case Report and Literature Review**
Oscar Iván Flores Rivera, Miguel Quintana Quintana, Yza Nubia Frías Aguirre, José Gabriel González Cervantes, Leticia Baena-Ocampo

INTERNIST CORNER

- 531 **La otra historia clínica**
Herlinda Dabah, Alberto Lifshitz

El arte a través de los tiempos

Bernardo Tanur

No podemos sustraernos e ignorar como médicos en el ejercicio universal de la medicina la teoría evolutiva. Con toda seguridad el *homo sapiens* es el principio y un fin todavía no concebido, para encontrar como objetivo final de nuestras acciones, dentro de la evolución biológica natural de obtener inteligencia, el criterio y la sabiduría para vivir una existencia plena en igualdad y en justicia.

El ejercicio de la acción médica, como objetivo y proyecto, consiste en abordar y tratar de resolver los problemas de la salud integral del hombre.

Con toda seguridad, esta acción principió desde épocas primitivas, cuando las comunicaciones entre el sano y el enfermo se hacían a través de mecanismos instintivos, aprovechando los elementos de la naturaleza y la lógica como factores de alivio como el calor, el frío, el fuego y el agua. En la actualidad seguimos utilizando estos elementos de una manera u otra. La observación y la palpación iniciaron su trayecto para definir con alguna precisión el proceso morboso.

Un factor fundamental que sigue prevaleciendo es la inmensidad de la relación de un ser que toma contacto con otro que se duele, es la magia. Su nacimiento y desarrollo aún no terminan; su influencia persiste por mecanismos que no se comprenden en su totalidad, a pesar de todos los avances pero, como cualquier fenómeno, existen.

Tanto el hombre primitivo como el actual siguen sintiendo, posiblemente, en la misma dimensión el miedo y el pánico, factores fundamentales que el facultativo y el empírico aprovechan para canalizar, orientar e incluso obtener obediencia del que sufre.

La medicina griega, a través de Hipócrates y de Galeno, contribuyó con un parteaguas preciso con el estudio de la fisiología y a través de ella el comienzo de la clínica. El genio de Hipócrates, padre de la Medicina, pudo definir con un talento inaudito la composición de funcionamiento del interior de nuestro organismo, concluyó demostrando que sostenemos una acumulación de líquidos con una distribución especial; reconoció, además, que al estudiar sus alteraciones en sentido positivo o en sentido negativo, se podría llegar a un diagnóstico de equilibrio (eucrasia) o de moderado a franco desorden (discrasia). Por lo sublime de sus escritos de valor perenne, llamados aforismos, para reconocer dichos eventos de salud o enfermedad, se requiere sustentarse como base en interrogar (historia clínica), reconocer (examen físico) y, además, observar en profundidad.

Como en todo ejercicio humano, cuando la humanidad reconoce a un genio, este debe soportar limitaciones, enfrentar obstáculos y sufrir los prejuicios que impiden su desarrollo. Sin embargo, también puede recibir estímulos y tener seguidores que hacen perdurar su obra. Galeno, en relación con Hipócrates, fue uno de estos últimos, pero su actitud prepotente, su celo y su exceso de autoridad, impidieron que progresaran algunas teorías que se pudieron modificar; aun así, por lo menos apoyó y promovió la investigación.

Para comprender los procesos patológicos se requería profundizar no sólo en el aspecto del movimiento de nuestros líquidos y secreciones, sino en la interpretación lo más lógica posible de la lesión que la enfermedad deja en los tejidos. Prueba de esto es la dedicación de William Harvey, descubridor de la circulación, lo que en su tiempo fueron a la vez mínimos y grandiosos detalles. También está la obra de Virchow con la observación de las manifestaciones externas (patología externa) e internas (biopsias y

evaluación post-mortem), con lo que dio lugar a un enorme adelanto para poder llegar a diagnósticos certeros por el tiempo y la circunstancia.

Pero lo valioso y apasionante para el médico en general y para el internista, inclusive actual, fueron las enseñanzas de Charcot en Francia, con sus famosas sesiones clínicas, donde enseñaba a sus alumnos a escudriñar, y practicar el arte de la observación detenida y precisa, ejercitando la relación médico-paciente, sin límite de tiempo y la educación del muy famoso “ojo clínico”, complementado con la sensación inmensamente personal de la palpación, percusión y la auscultación, aportación prodigiosa de Laennec.

Charcot, posiblemente sin proponérselo, “contagió” nada menos que a Freud, uno de sus más asiduos oyentes y alumnos, visitando al genio francés desde su nativa Viena; surgió en su mente, paradójicamente, pero sin dejar las bases que aprendió del gran clínico, la idea de llegar a lo más recóndito del fenómeno de la psique, relacionándolo con el que sin duda es el inicio, a pesar de las inevitables discordancias. Pasteur, con el descubrimiento del inmenso espacio microbiológico y Ramón y Cajal en el campo celular neurológico, dieron lugar a los arranques de la medicina micro cósmica.

En el siglo XX llegaron las catástrofes y también, paradójicamente, nacieron los avances.

En la primera Guerra Mundial, Eppinger tomó ventaja de los fallecimientos por ictericia, de soldados que por diversas razones la padecieron y estudió el sistema hepato-biliar. Sus conclusiones demostraron lo insostenible de la teoría Virchow, quien proponía que el tinte amarillo de las mucosas y la piel se debía a una obstrucción extrahepática. Eppinger demostró, además, que el hígado podría ser el culpable. La teoría organicista empezó su largo camino, que por supuesto aún no termina. Por su parte, Erlich, tras pacientes y largos estudios que le llevaron al tratamiento de la sífilis con la arstenamina, ganó el título de precursor de la experimentación. Los esposos Curie con sus brillantes estudios sobre el radio; Roentgen con el descubrimiento de los rayos X, abrieron el enorme campo de la radioterapia y la radiología.

Antes de seguir adelante, no podemos soslayar a los grandes hombres y científicos que con su destreza, iniciativa y genio, contribuyeron al también arte del “acto quirúrgico”.

Kocher y Reverlin iniciaron la cirugía endocrinológica y trazaron la pauta para grandes avances en este campo.

Billroth fue uno de tantos, quien desde las extracciones primitivas de un simple absceso, hasta las marañas modernas de la cirugía actual, mostró en las intervenciones gastroenterológicas su enorme bondad artística. Hay que señalar que este hombre que hizo grandes contribuciones, fue el que estimuló más la vanidad, el exceso de autoritarismo y los extremos en las actitudes de muchos cirujanos. A pesar de ello, ahora sería imposible dejar de reconocer “a los nuevos Billroth, que con toda seguridad necesitarían de un Charcot (aislado en su potencia) y a Freud, y por favor mucho ojo, compañeros, y viceversa”. Esto último demuestra la necesidad de que todas las acciones médicas deben ejercerse con sublime humildad, apoyada en una máxima sabiduría y un esfuerzo conjunto, de grupo, sofisticado sí, pero congruente y creativo.

Papanicolaou, en la histopatología diagnóstica, fue un parteaguas esencial.

Las condiciones circunstanciales en la historia del hombre a través de los siglos han propiciado adelantos naturales que se han observado en la historia de la Medicina. Hay diversos parteaguas sustanciales que han originado lo que es la Medicina de hoy.

Se está entrando en una época de insólitos acontecimientos que transformarán la práctica médica, desde los trasplantes hasta la inefable clonación.

Sin embargo, he aquí lo magnífico y a la vez lo paradójico, a pesar de lo inmenso y productivos avances técnicos, todos reconocen la necesidad imperiosa de proseguir un minucioso examen físico a pesar de los, a veces, cruentos y no cruentos, pues esa es la esencia fundamental del seguimiento, del tratamiento de un paciente y la base de un profesionalista para transferir o no un paciente a otro facultativo para su curación. La función del internista es integral y se refleja en la historia. Como ejemplos importantes, pero no únicos, son los eminentes clínicos pilares de la Medicina Interna que han conjuntado la labor de indagar sobre la psique y el cuerpo.

En el siglo XX y en los que vienen no puede soslayarse la labor de acuerdo con las circunstancias históricas en que vivirá el individuo. Esta labor de los profesionales es imperativamente básica para el futuro en las próximas generaciones. Sin embargo, en ninguna forma pueden ser individualistas; debe accionar al grupo tanto de sub-especialidades como de las que no deben ser ajenas a él. He aquí la importancia del que escudriña el cuerpo y el alma, y a través de la exploración define el camino para

la prevención, tratamiento y rehabilitación del individuo que consulta.

El internista espera del especialista en diferentes ramas su cooperación para que su dirección sea la correcta, y espera del cirujano la extirpación adecuada de un proceso morboso por el arte mismo. En este aspecto, su ayuda es fundamental. En el esfuerzo por obtener la total recuperación de la salud de un individuo, el papel del cirujano es prominente, pero también limitado a la acción técnica del arte que puede ofrecer el clínico, llamado así en el siglo pasado, en la Europa de entonces y en la herencia que captó Argentina, es una cooperación recíproca para conjuntar tiempo, esfuerzo y criterio. Para llegar a un diagnóstico certero y poder resolverlos por el bisturí mágico; no sólo eso, sino para entender que la fisiopatología de ese individuo operado se altera, a pesar de una magnífica intervención, sino que precisamente la dualidad psicósomática y su alteración en uno u otro lado persisten no sólo en un postoperatorio inmediato, sino mediato, inclusive prolongado. Ahí es donde vuelve a tener importancia y se requiere la comprensión del mismo cirujano, la actitud y la acción del internista, para el seguimiento ordenado de la evolución del paciente. Trabajo de ida y vuelta.

Talento, intelectualidad, arte y técnica deben complementarse en el cambio alopático y profesional entre el internista y el cirujano, evitando invariablemente la prepotencia.

En el mejor conocimiento humanista debemos comprender que el ser tiende a la depresión y a la temible soledad.

La Medicina Interna en nuestro país ha sido un punto de partida magnífico para el desarrollo de nuestra profesión. A principios de siglo destacaron Terrés y Jiménez, luego Ortiz Ramírez, Chávez, Fournier y Zubirán, entre muchos otros. En 1974 se fundó la hoy prestigiada Asociación de Medicina Interna de México, con su excepcional Consejo dos años después.

Uno de sus objetivos ineludibles es efectuar con arte un diagnóstico integral, con eficiencia y ética, con las armas de Hipócrates ante el reto de la modernidad.

En la última mitad del siglo XX la evolución de la medicina ha sido avasalladora pero no debemos olvidar la contribución notabilísima del gran médico y filósofo, Ramón y Cajal, premio Nobel, quien sentó la base de los progresos posteriores al describir con amplitud visionaria la estructura y funcionamiento de las células del sistema

nervioso y su comportamiento. Contribuyó ampliamente no sólo en la clínica para la descripción de los padecimientos de ese tejido tan fino y misterioso, sino hasta del tratamiento médico y quirúrgico, las enfermedades que de ahí provienen, previendo la regeneración, plasticidad sustantiva y hasta de los trasplantes.

También nos dejó grandes enseñanzas, una de las cuales se aplica en la época actual: “más que escasez de métodos, hay miseria de voluntad”, y la progresiva pérdida de valores en la era contemporánea.

Después llegó, a mi entender, el inicio de la era celular, los exámenes postmortem más complejos, más adecuados, más estudiados en los misterios de los tejidos, además, la adición no sólo de microscopios simples, sino de ultramicroscopios, que hicieron penetrar al mundo científico en la era subcelular. Se pudo ver, entonces, cómo funcionaban y en qué consistía la estructura de las membranas, el citoplasma, con sus pseudópodos protoplasmáticos y sobre todo el núcleo. Ese núcleo que al verse descubierto nos hizo ver con más precisión, no sólo el cómo, cuándo y en qué forma se inicia el ciclo biológico sino que abrió las puertas de lo que posteriormente y en la actualidad son elementos que sientan las bases del futuro no sólo de la clínica sino de la revolución de los tratamientos. Tal es el caso del descubrimiento claro de los ácidos nucleicos, lo que originó el camino para encontrar nada menos que los códigos que nos llevarán de la mano hacia otra época, hacia otra era. Así, hemos llegado a conocer más a fondo toda una especialidad, la biología molecular.

En la década de 1960 se consideró que al conquistar, o por lo menos llegar a la Luna, se estaba en el preámbulo de una serie de descubrimientos que nos iban a llevar a conocer con rapidez el macrocosmos. Sin embargo, conociendo que existe más de un universo, dicha cobertura sigue siendo lejana. En la misma forma, cuando llegamos a la biología molecular tuvimos la sensación de llegar al conocimiento pleno de nuestro ente biológico, pero en esencia el cosmos todavía está muy lejano de ser conocido en toda su dimensión.

En cierta forma paradójica y a pesar de los enormes logros de la ciencia, el arte del diagnóstico reside en ejercitar al máximo la conciencia, la sabiduría, el conocimiento, la pasión y entrega de un médico para poder llegar a la certeza de lo que ocasiona un proceso morboso. Uno de los factores fundamentales para llegar a tal culminación sería, nada menos, que la historia clínica que inició Hipócrates

y que lo han seguido tantos miles y millones de médicos que nos han precedido. Ofrecer al paciente el tiempo, la compasión, la habilidad, la cuidadosa percepción, percusión y observación del enfermo, siguen siendo los pilares del arte de la Medicina actual.

Sin embargo, hay enormes retos que incluyen la explosión demográfica, las ideologías políticas extremas ya sean de derecha con su contraparte con su consumismo o de izquierda con su contraparte el burocratismo; la influencia que están y estarán teniendo en forma permanente los necesarios seguros cuya intervención a través de una medicina administrada tan estructurada, hará que nuestra relación y nuestro juicio ante el paciente se vea limitado. El incremento de la Medicina defensiva, con sus enormes gastos, influirá en las decisiones facultativas. Aquí la cibernética está jugando un papel avallasador para bien y para mal, que todos conocemos y nos asusta; y a propósito: ¿saben ustedes por qué la computadora es femenina? Porque: *a)* nadie más que su creador entiende su lógica interna; *b)* el lenguaje que usan para comunicarse con otras computadoras es incomprensible para todos los demás; *c)* hasta los más mínimos errores son retenidos en su memoria para después mostrárnoslos en un momento oportuno y de amargura.

Hoy, más que nunca, no sólo se requiere el compromiso del que ejerce la acción médica ante su paciente,

sino que se exige que esté en conocimiento pleno de las realidades sociales, políticas, económicas y culturales del mundo que lo rodea. Considero que es el único camino para unir conceptos y proyectos para sostener y estimular una medicina efectiva, coherente y sobre todas las cosas luchar a brazo partido para recuperar el humanismo y todo lo que ello significa para el futuro del ser humano, donde, en obviada, nuestro gremio tiene un papel fundamental, en un mundo que infortunadamente no ha mostrado su voluntad pacífica.

Las atrocidades que observamos en esta era súper tecnológica (disfrutada sólo por 15% de la población del orbe) han superado las anteriores y han dejado muy atrás los cuentos de Edgar Allan Poe y de Jorge Luis Borges; han sobrepasado la ficción.

Sólo recientemente nos hemos ocupado de condicionar el ejercicio profesional con normas que intentarán promover la ética y la bioética, siempre y cuando los acontecimientos plagados de intereses y soberbia, así como de extremos, nos lo permitan en este parteaguas histórico.

¿A caso es la lucha entre el sueño hipocrático en contra de un oscurantismo amenazante, o volvemos a las épocas del hombre, que entonces se consideró sabio? Y ¿recomenzaremos el ciclo?

Bernardo Tanur

Prescripción médica y su aplicación posterior a un sistema de vigilancia farmacológica en Medicina Interna. Hospital General Dr. Miguel Silva

Aída Mejía Sánchez,* Álvaro Rodríguez Barrón*

RESUMEN

Antecedentes: los registros médicos correctos evitan omisiones, errores de medicación, reacciones adversas a medicamentos, muertes acompañadas de demandas al personal de salud y baja calidad en la atención al paciente (NOM-168-SSA-1998).

Objetivo: identificar la diferencia entre el registro de la prescripción y la aplicación de los medicamentos antes y después de la implantación de un sistema de vigilancia farmacológica en el servicio de Medicina Interna.

Material y método: estudio retrospectivo, descriptivo y transversal realizado en dos periodos entre octubre de 2006 y enero de 2009 en el Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Michoacán, con 107 prescripciones asentadas en expedientes clínicos completos. Se señalaron los medicamentos registrados como prescritos no aplicados y los registrados como aplicados no prescritos.

Resultados: se encontró incompatibilidad entre los registros de prescripción médica y la aplicación por parte de las enfermeras en ambos periodos estudiados; sin embargo, entre el primero y último estudio hubo una diferencia significativa con χ^2 ($P = <0.0001$), lo que hace suponer que después de haber implantado la vigilancia farmacológica esta incompatibilidad disminuyó y mejoró la calidad de la atención al paciente, como lo han demostrado otros estudios. Entre los fármacos estudiados predominaron: antibióticos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroides e inhibidores de la bomba de protones.

Palabras clave: prescripción, aplicación, expediente clínico, vigilancia farmacológica.

ABSTRACT

The accurate medical records avoid omissions and incomplete notes and / or mistaken notes, which contributes also to avoid a current problem within the hospitals called Medication Errors (ME), often caused because the low quality of the clinical files according to the NOM-168-SSA-1998 and therefore a poor medical attention to the patient, causing adverse drug reactions or even death and the possibility of lawsuits against people related to the health care. The aim of this study was to identify if there is a difference between registration and implementation of prescription drugs before and after the implementation of a drug monitoring system in the internal medicine specialty, it was developed in two periods with three years of difference between each one; the study was retrospective, descriptive and transversal and was realized in General Hospital "Dr. Miguel Silva" in the city of Morelia Michoacán. It included 107 medical indications from complete clinical records of October 2006 and 99 from January 2009; bearing in mind medicines prescribed but not applied, and applied medicines that were not prescribed as well. Incompatibility was found among the records of clinical prescription and implementation by nursing staff in both studied periods. However, the comparison between the first and the last period shows a significant difference of χ^2 ($P = <0.0001$), therefore is possible to assume that once and after the Pharmacological Vigilance System was introduced the mentioned incompatibility decreased, which suggests that after implementation of drug monitoring system this incompatibility decreased, providing an improved quality of patient care, as demonstrated by some authors in similar studies. The drugs involved in these two situations prevailed antibiotics, diuretics, NSAIDs and inhibitors of proton pump.

Key words: prescription, implementation, clinic file, drug monitoring system.

* Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Hospital General Dr. Miguel Silva SSM, Morelia, Mich.

Correspondencia: Dra. Aída Mejía Sánchez. Hospital General Dr. Miguel Silva. Isidro Huarte esquina Samuel Ramos s/n, colonia Centro, Morelia 58000 Mich. Correo electrónico : aidamsa@hotmail.com
Recibido: 28 de febrero 2012. Aceptado: junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Mejía-Sánchez A, Rodríguez-Barrón A. Prescripción médica y su aplicación posterior a un sistema de vigilancia farmacológica en Medicina Interna. Hospital General Dr. Miguel Silva. Med Int Mex 2012;28(5):415-419.

www.nietoeditores.com.mx

Los registros médicos correctos evitan omisiones, anotaciones incompletas o erróneas, o ambas, y favorecen el cumplimiento de las prescripciones.¹ En Estados Unidos, los errores de medicación ocasionaron, al menos, una muerte diaria y dañaron, aproximadamente, a 1.3 millones de personas.² Del año 2000 hasta antes del 2009 la Food and Drug Administration de Estados Unidos recibió más de 95,000 reportes de errores en la medicación.³ De 3.7% de efectos adversos observados en 30,000 individuos hospitalizados en Nueva York en 1984, 69% de lesiones causadas por errores médicos, el más frecuente fue el de medicación en 19%.⁴ Con base en la aplicación del conocimiento actual podría evitarse un porcentaje muy importante de lesiones asociadas con la prescripción de medicamentos (entre 11 y 50% en función de la población, el entorno y la terminología).⁵ El Consejo Nacional de Coordinación para el Reporte de Errores de Medicación y la Prevención define al error de medicación como: “cualquier evento prevenible que puede causar o conducir al uso inapropiado de la medicación o daño al paciente, cuando el control del medicamento está a cargo del médico, la enfermera o el paciente”.⁶ Esos eventos pueden estar relacionados con la práctica profesional, los productos de cuidado de la salud, los procedimientos y sistemas, incluida la prescripción, comunicación, etiquetado del producto, empaque, nomenclatura, composición, surtido, distribución, administración, educación, vigilancia y consumo.⁶

La Asociación Estaounidense de Hospitales (AHA) describe los tipos de errores más comunes de medicación como: comunicación deficiente, ambigüedad en los nombres de los medicamentos, indicaciones, abreviaturas médicas o escritura, procedimientos o técnicas deficientes, alteración de la posología por parte del paciente como consecuencia de la escasa comprensión de las instrucciones para su toma o aplicación.⁶ También pueden contribuir al error potencial: estrés en el trabajo, capacitación o conocimiento del producto insuficientes, etiquetado y empaquetamiento similar del producto.²

En México, las quejas a la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) entre 1996-2001 se relacionaron con errores en la administración de medicamentos. En México existen pocos sistemas de vigilancia de la prescripción, surtido y administración de medicamentos, casi todos se dirigen a los efectos adversos; de ahí que el conocimiento en cuanto a cantidad y tipo de errores médicos dentro de los hospitales sea escaso.⁷

Todos los registros médicos que se ajustan a la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA-1998⁸, referente al expediente clínico, evitan omisiones, anotaciones incompletas o erróneas que contribuyen directamente a un problema actual de los hospitales, como los errores de medicación. En el año 2006 se constituyó en el Hospital General Dr. Miguel Silva la Comisión de Vigilancia Farmacológica con el propósito de documentar, evaluar y difundir entre el personal médico, la situación de la prescripción de medicamentos a pacientes internados en los diferentes servicios del hospital.

Para aspirar a un mejor uso racional de medicamentos dentro del hospital, se planteó hacer un seguimiento de la prescripción farmacológica a los pacientes internados en el servicio de Medicina Interna, vía revisión de los expedientes clínicos completos. El objetivo del estudio fue: evaluar si hubo discrepancia entre el registro de prescripción médica y la aplicación de los medicamentos por parte de las enfermeras, antes y después de la implantación de la Comisión de Vigilancia Farmacológica en ese servicio.

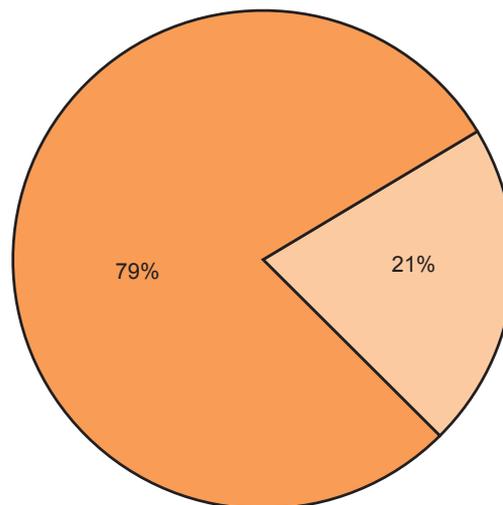
MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal efectuado en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Michoacán. Para determinar las posibles discrepancias entre la prescripción y la administración de medicamentos en el servicio, se incluyeron 107 prescripciones médicas con las respectivas hojas de enfermería provenientes de los expedientes clínicos completos de pacientes internados durante el mes de octubre 2006. Para evaluar si la Comisión de Vigilancia tuvo una participación importante en el uso racional de medicamentos, se revisaron con el mismo criterio de inclusión, 99 prescripciones médicas de pacientes, con las respectivas hojas de enfermería de pacientes internados en el servicio de Medicina Interna, durante el mes de enero de 2009. Se eliminaron del estudio las prescripciones médicas y las hojas de enfermería incompletas. Los medicamentos incluidos en los expedientes clínicos que tuvieron discrepancia entre la prescripción médica y la administración por parte de las enfermeras se capturaron como: a) medicamentos prescritos no aplicados y b) medicamentos aplicados no prescritos. Cualquiera de estos casos se consideró incompatibilidad.

Para el análisis comparativo entre el periodo evaluado de 2006 y el evaluado de 2009 se utilizó el programa Excel para el concentrado de los datos y con el programa estadístico Sigma Plot versión 11.0 se realizó estadística descriptiva y un análisis no paramétrico de χ^2 para determinar, de acuerdo con el número de incompatibilidades, si hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los periodos observados.

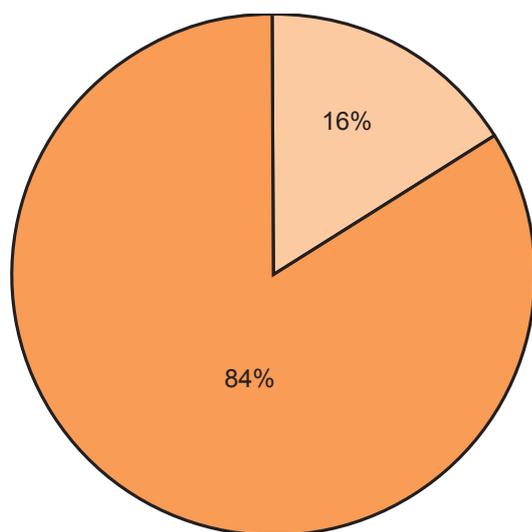
RESULTADOS

En el primer periodo (octubre de 2006), al revisar los expedientes completos del servicio de Medicina Interna, se observó que 90 de 107 prescripciones (84%) tuvieron inconsistencias y sólo 17 (16%) fueron adecuadas (Figura 1). En esas 90 prescripciones se identificaron 136 irregularidades de medicación, donde 108 medicamentos (79%) se indicaron pero no se aplicaron y 28 (21%) correspondieron a fármacos aplicados no indicados (Figura 2). Para el segundo periodo (enero de 2009) sólo 41 de 96 prescripciones (41%) tuvieron inconsistencias y 57 (59%) fueron adecuadas (Figura 3). En esas 41 prescripciones



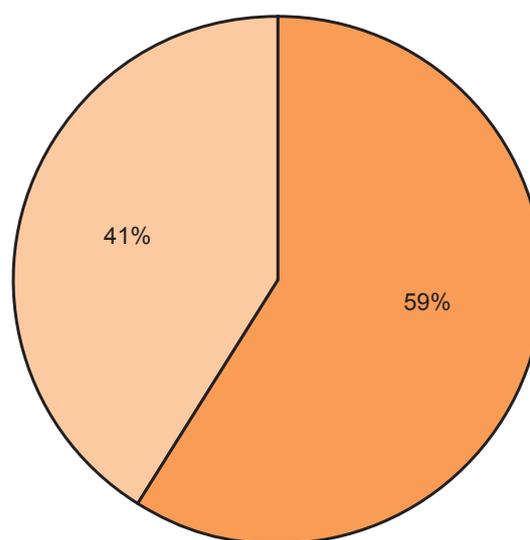
■ No indicados/Aplicados 28 ■ Indicados/No aplicados

Figura 2. De 136 fármacos implicados en inconsistencias entre prescripción y administración durante el periodo de enero de 2009, 108 de estos (79%) fueron medicamentos prescritos pero no aplicados y 28 (21%) fueron aplicados sin haber sido indicados.



■ 17 Coinciden ■ 90 No coinciden

Figura 1. 106 Prescripciones médicas del servicio de Medicina Interna en octubre de 2006, donde se observa que solo 17 prescripciones (16%) no presentan problemas, pero 90 prescripciones (84%), presentan discrepancias entre prescripción y administración algunas de ellas con más de un medicamento, de manera que el total de medicamentos involucrados en las inconsistencias fue de 136.



■ No coinciden ■ Coinciden

Figura 3. 96 Prescripciones médicas del servicio de Medicina Interna en enero de 2009, donde se observa que solo 57 prescripciones (59%) no presentan problemas, pero 39 prescripciones (41%), presentan discrepancias entre prescripción y administración algunas de ellas con más de un medicamento, de manera que el total de medicamentos involucrados en las inconsistencias fue de 85.

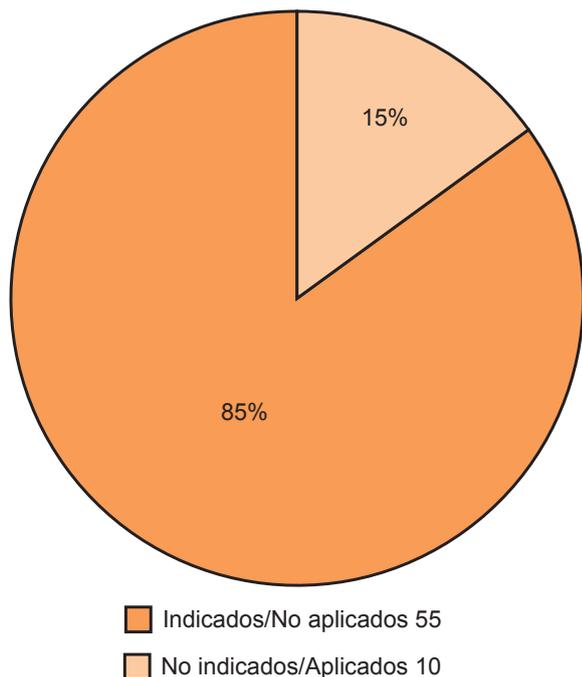


Figura 4. De 85 fármacos implicados en inconsistencias entre prescripción y administración durante el periodo de enero de 2009, 55 de estos (85%) fueron medicamentos prescritos pero no aplicados y 10 (15%) fueron aplicados sin haber sido indicados.

médicas se encontraron 65 inconsistencias de medicación en donde 85% de los fármacos implicados aparecen como prescritos en las indicaciones médicas pero no se aplicaron y 10 (15%) fármacos se aplicaron pero no estaban indicados (Figura 4). Después de analizar los expedientes de los pacientes internados en los periodos descritos de 2006 y 2009, y al cuantificar el número de incompatibilidades entre prescripción médica y administración por parte del personal de enfermería, se encontró que en ambos periodos estudiados hubo incompatibilidad; sin embargo, al comparar los datos mediante χ^2 se observó que entre el primer y último periodo de estudio hubo una diferencia estadísticamente significativa χ^2 ($P = <0.0001$). Esto hace suponer que después de la implantación del sistema de vigilancia farmacológica el número de incompatibilidades disminuyó significativamente. Entre los fármacos involucrados en situaciones de inconsistencia en el servicio de Medicina Interna predominaron: antibióticos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroides e inhibidores de la bomba de protones.

DISCUSIÓN

Un reto actual de los hospitales de asistencia social con aumento importante en el número de pacientes internados es la optimización de los recursos humanos y materiales, sin descuidar la calidad de la atención a los pacientes. Por ello la estrategia de uso racional de medicamentos contribuye directamente a resolver este problema. También existe una serie de recomendaciones por parte de los organismos internacionales, como la OMS, para que en los países en vías de industrialización se implanten, modifiquen o adecuen sistemas que garanticen la seguridad e integridad del paciente hospitalizado.⁹ Una de las grandes desventajas es que dentro de los hospitales, los sistemas de vigilancia se limitan a documentar los efectos adversos a fármacos y no permiten evaluar los sistemas de distribución de medicamentos en las instituciones como para saber si el medicamento prescrito a un paciente, efectivamente, se proporcionó en tiempo y forma adecuada. Los problemas relacionados con los medicamentos son varios y todos ellos de distinta índole, cada uno contribuye a la disminución en la calidad de la atención al paciente. El diseño de mecanismos de diagnóstico y control para la prescripción favorece el uso más racional de los medicamentos.

La experiencia tenida en hospitales de países industrializados con la sistematización de los procesos de prescripción-suministro e implantación de organismos colegiados en la vigilancia de medicamentos, que no sólo se limita a la identificación de efectos adversos, ha demostrado notables mejoras en el uso racional de medicamentos que se ha traducido en optimización de recursos financieros, materiales, humanos y, finalmente, en la calidad de la atención médica.¹⁰⁻¹⁴ A raíz del inicio de actividades de la Comisión de Vigilancia Farmacológica en nuestro hospital, se observó una disminución significativa en el número de incompatibilidades entre la prescripción y la administración, lo que ha influido en mejor atención y seguridad del paciente. Está descrita la prescripción de algunos fármacos, como antibióticos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroides e inhibidores de la bomba de protones como indiscriminado o no racional.^{15, 16} Fármacos que en este estudio predominaron en la incompatibilidad entre la prescripción y la administración.

Estos resultados permitirán que el servicio de Medicina Interna analice si esta incompatibilidad entre los registros

de prescripción y aplicación pudiera estar relacionada con aspectos como: prescripciones médicas verbales; el no registro de la prescripción, letra ilegible o transcripciones incorrectas relacionado con deficiencias en la calidad del expediente clínico, como marca la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA-1998.

REFERENCIAS

1. Warholak TL, Queiruga C, Roush R, Phan H. Medication error identification rates by pharmacy, medical and nursing students. *Am J Pharm Educ* 2011;75(2):24.
2. F.D.A. United States Food and Drugs administration "Medication error reports". Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/MedicationErrors/ucm080629.htm>.
3. Medication Errors. FDA 101: *Consumer Health Information*. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143038.pdf>
4. Brennan TA, Leape LL, Laird N, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991; 324:370-376.
5. FDA'S safe use initiative collaborating to reduce preventable harm from medications. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration November 4, 2009.
6. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. What is a Medication Error? Disponible en <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>
7. Lavalle A, Payro-Cheng T, Martínez-Cervantes K, Torres-Narváez P, Hernández-Delgado L, Flores-Nava G. El error médico en la prescripción de medicamentos y el impacto de una intervención educativa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007;64(2):83-90.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del expediente clínico. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/168ssa18.html>
9. Organización Mundial de la Salud (OMS) Nota descriptiva N° 338 Mayo de 2010. Disponible en <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs338/es/index.html>.
10. Juárez-Holguín H y col. Perfil de consumo de antibióticos en un hospital pediátrico de la ciudad de México. *Perinatol Reprod Hum* 1998;12:157-162.
11. Leape L., Cullen Dempsey M, Demonaco H. Pharmacist participation on Physician Rounds and adverse drug events. *JAMA* 1999;281(3):267-270.
12. Sicras Mainar A, Peláez de Loño J. Mejora de la adecuación de uso de medicamentos y efectos en centros geriátricos mediante un programa de intervención. *Farm Hosp* 2005;5:303-311.
13. Bates DW, Cullen D, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
14. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape LL. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995;10:199-205.
15. Bateman D, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan R, et al. Mortality study of 18,000 patients treated with omeprazole. *Gut* 2003;52:942-946.
16. Wirtz Jveronika, et al. Medicines in Mexico, 1990-2004: systematic review of research on access and use. *Salud Pública de México* 2008;50(4):470-479.

Variaciones del ritmo cardiaco observadas en el servicio de Electrofisiología del Hospital Mocel

César Eduardo López Ortega*

RESUMEN

Antecedentes: se han desarrollado sistemas capaces de realizar diferentes tipos de análisis y formatos de informes, cada vez con menor peso y tamaño, pero conservando un alto nivel de fiabilidad de grabación.

Objetivo: determinar las principales variaciones del ritmo cardiaco observadas en pacientes del Departamento de Fisiología Cardiaca del Hospital Ángeles Mocel entre los años 2009 y 2010.

Material y método: estudio retrospectivo y transversal efectuado en 343 pacientes en quienes se determinó la frecuencia de los principales ritmos cardiacos observados en el servicio de Fisiología Cardiaca del Hospital Mocel. Los trastornos se caracterizaron con base en el reporte de Holter de tres canales. Su caracterización se efectuó en función de la edad, sexo y peso; se determinaron el total de casos de trastornos (n=856) y la frecuencia de estos en cada paciente, asumiendo que la mayoría tuvo dos o más casos. Esto último se efectuó con el objeto de identificar la incidencia de los ritmos cardiacos.

Resultados: los grupos de edad con mayor cantidad de ritmos cardiacos fueron los de 40 a 80 años. Así, se agrupó a 80% de los casos y el porcentaje de pacientes menores de 40 años con este tipo de trastornos fue de 18.3%. La mayoría de los pacientes menores de 60 años tuvo uno o dos trastornos del ritmo cardiaco.

Conclusiones: el ritmo cardiaco más frecuente fue el sinusal de base, con incidencia de 79.3% en los pacientes y el segundo lugar fue el aumento aislado del automatismo de supra y ventricular, con incidencia en 70.8% de los pacientes, con diferencia significativa.

Palabras clave: holter, ritmo cardiaco, fisiología cardiaca, Hospital Angeles Mocel.

ABSTRACT

Background: Systems have been developed capable of performing different types of analysis and reporting formats, increasingly smaller and lighter, while retaining a high level of reliability and recording.

Objective: Determine the main heart rhythms observed in the Department of cardiac physiology of hospital Angeles Mocel in the period between the years 2009 and 2010.

Material and methods: To determine the frequency of the main cardiac rhythms observed in cardiac physiology of the Mocel Hospital service, proceeded to characterize these disorders based on the Holter of 3 channels of a sample of 343 patients report. Was carried out his characterization based on age, sex and weight (kg); identified all cases of disorders (n = 856) and the frequency of these in each patient, assuming that most of the patients had two or more cases. Last was conducted to identify incidences of heart rhythms.

Results: The age groups with greater presence of the major heart rhythms were 40 to 80 years, grouping almost 80% of the cases and in the case of under 40 years of age the rate with this type of disorders was 18.3%. On the other hand patients less than 60 years mostly presented one or two heart rhythm disorders.

Conclusions: The most common heart rhythm was sinus base rhythm with an incidence of the 79.3% of the patients and the second was increased isolation of the automatism of ventricular and above with an incidence in the 70.8% of patients, with significant difference.

Key words: Holter, heart rate, cardiac Physiology, hospital Angeles Mocel.

* Residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital Ángeles Mocel.

Correspondencia: Dr. César Eduardo López Ortega. Hospital Ángeles Mocel, Gelati 29, 7° piso, Enseñanza, colonia San Miguel Chapultepec, México 11850, DF.

Recibido: 8 de marzo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: López-Ortega CE. Variaciones del ritmo cardiaco observadas en el servicio de Electrofisiología del Hospital Mocel. Med Int Mex 2012;28(5):420-426.

www.nietoeditores.com.mx

Norman J Holter y Joseph A Gengerelli son los padres de la biotelemetría e iniciaron sus trabajos en 1930. En 1947 lograron la trasmisión de un electroencefalograma humano por medio de radiotransmisión. En 1948 se trasmitió la primera señal telemétrica del electrocardiograma, con un equipo que pesaba 40 kg y que el paciente portaba en la espalda.¹

Desde la introducción de la electrocardiografía ambulatoria se han desarrollado sistemas capaces

de realizar diferentes tipos de análisis y formatos de informes, cada vez con menor peso y tamaño, pero conservando un alto nivel de fiabilidad de grabación.² Lo normal es que un adulto en reposo tenga: 60-80 latidos por minuto. Para que esta ritmicidad exista y se mantenga es necesario el funcionamiento adecuado de las células cardiacas en sus propiedades electrofisiológicas: automatismo, excitabilidad, conductividad y refractariedad.³ El estímulo se inicia en el nódulo sinusal, influido por el sistema nervioso autónomo a través de sus mediadores (noradrenalina, acetilcolina) y por la acción de determinados fármacos y enfermedades cardiacas y por la capacidad del tejido cardiaco para responder a un estímulo (según la ley del todo o nada).⁴ El electrocardiograma ambulatorio, o Holter, se utiliza en la práctica clínica para detectar, documentar y caracterizar el comportamiento eléctrico cardiaco anormal del corazón durante las actividades diarias normales. Debido a ciertas anomalías pueden ocurrir sólo o durante el sueño o con cambios mentales, emocionales o inducidos por el ejercicio en la oxigenación o función cardiaca. Un electrocardiograma ambulatorio debe grabarse durante largos periodos (24-48 horas).⁵

El objetivo de este estudio consiste en conocer la variedad de ritmos cardiacos más frecuentes entre los pacientes atendidos en el Departamento de Fisiología Cardiaca del Hospital Ángeles Mocel entre 2009 y 2010.

MATERIAL Y METODO

Estudio retrospectivo y transversal efectuado en 343 pacientes en quienes se determinó la frecuencia de los principales ritmos cardiacos observados en el servicio de Fisiología Cardiaca del Hospital Mocel. Para esto se procedió a caracterizar las variantes con base en el reporte de Holter de tres canales de una muestra de 343 pacientes. La caracterización se hizo en función de la edad, sexo y peso; posteriormente se determinó el total de casos de variaciones (n=856) y su frecuencia en cada paciente; se asumió que la mayoría de los pacientes tuvo dos o más casos. Esto último se efectuó con el propósito de identificar las incidencias más frecuentes de los tipos de ritmo cardiaco. La frecuencia de casos de cada variación del ritmo se distribuyó por edad y sexo; en el caso de la primera también se efectuó dividiendo a la muestra estudiada por grupos de edad. Se calcularon las frecuencias

porcentuales, media aritmética y desviación estándar de cada variable cuantitativa. Posteriormente se establecieron las diferencias entre los porcentajes utilizando la prueba de diferencias de proporciones (valor Z); para la diferencia de dos medias, la t de Student y para más de dos promedios el análisis de varianza. Se evaluó la significación estadística con $p < .05$ y “ns” como no significativa.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se señalan los indicadores generales y el número de variaciones del ritmo cardiaco. El grupo de estudio se constituyó con una proporción mayor de mujeres que de hombres. En género, peso y edad se encontró una diferencia significativa. En el estudio Holter no se reporta la estatura, elemento importante para determinar el índice de masa corporal y la asociación con alguna alteración del ritmo cardiaco. Es importante notar que algunos pacientes tuvieron varias alteraciones del ritmo. El de mayor frecuencia fue un ritmo sinusal de base, con alguna alteración paroxística del ritmo cardiaco.

El Cuadro 2 muestra el número de variaciones del ritmo cardiaco distribuido por grupos de edad, y como el puntaje promedio en dichos grupos. Los grupos de edad con mayor variedad del ritmo cardiaco fueron los de 40 a 80 años, entre esta población un ritmo sinusal predominante. El grupo de edad con puntaje mayor de variaciones del ritmo cardiaco fue el de 71 a 80 años, en donde la degeneración del sistema de conducción por envejecimiento o debido a enfermedades de base, como hipertensión y diabetes, hizo más propensa a esta población, la edad sí quedó registrada en el reporte del Holter, pero no las comorbilidades.

En el Cuadro 3 se presentan las variaciones del ritmo cardiaco más frecuentes. En primer lugar se encuentra el ritmo sinusal de base, en segundo el aumento aislado del automatismo de supra y ventricular con 243 casos (28.2%), con incidencia en 70.8% de los pacientes. Entre estos dos lugares hubo una diferencia significativa de $p < .01$. Los autores esperábamos encontrar a la fibrilación auricular paroxística en este sitio, en nuestro estudio representó 9% de los pacientes, que significa una gran distancia significativa ($p < .01$).

El bloqueo completo de la rama derecha del haz de His con incidencia de 5%, que también es frecuente en la población general. En este estudio no se muestra así.

Cuadro 1. Indicadores generales y número de variaciones del ritmo cardiaco (EEG) en pacientes atendidos en Fisiología Cardiaca del Hospital Angeles Mocel

| | <i>Pacientes n=343</i> | <i>Hombre n=138</i> | <i>Mujer n=205</i> | <i>p</i> |
|--|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|
| Sexo | 343 (100.0%) | 40.2% | 59.8% | Z=4.9, |
| Edad | (321) 65.3 ± 18.3 | 66.6 ± 17.0 | 64.3 ± 19.2 | t=1.1, p=.27, ns |
| Peso | (98) 68.0 ± 13.3 | 74.0 ± 14.4 | 63.1 ± 10.2 | t=4.4, p<.01 |
| Número de variaciones del ritmo cardiaco | | | | |
| Puntaje | 1.72 ± 0.73 | 1.72 ± 0.76 | 1.71 ± 0.72 | t=0.1, p=.92, ns |
| 1 | 153 (44.5%) | 63 (45.4%) | 89 (43.9%) | Z=0.27, p>.10, ns |
| 2 | 138 (40.1%) | 53 (38.6%) | 84 (41.1%) | Z=0.46, p>.10, ns |
| 3 | 51 (14.9%) | 21 (14.9%) | 30 (14.8%) | Z=0.02, p>.10, ns |
| 4 | 3 (0.6%) | 2 (1.1%) | 1 (0.2%) | Z=0.48, p>.10, ns |

Cuadro 2. Número de variaciones del ritmo cardiaco por grupo de edad en pacientes atendidos en Fisiología Cardiaca del Hospital Angeles Mocel

| <i>Edad (años)</i> | <i>Puntaje*</i> | <i>Número de variantes del ritmo cardiaco</i> | | | | <i>Total n=321</i> |
|------------------------|-----------------|---|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| | | <i>Con 1 n=143</i> | <i>Con 2 n=128</i> | <i>Con 3 n=48</i> | <i>Con 4 n=2</i> | |
| < 20 | 1.67 ± 0.68 | 8 (44.2%) | 8 (44.2%) | 1 (11.6%) | 0 (0.0%) | 17 (5.3%) |
| 21 -30 | 1.70 ± 0.76 | 10 (46.0%) | 8 (40.0%) | 3 (12.0%) | 0 (0.0%) | 21 (6.5%) |
| 31 -40 | 1.54 ± 0.62 | 11 (52.1%) | 9 (41.7%) | 1 (6.3%) | 0 (0.0%) | 21 (6.5%) |
| 41 -50 | 1.59 ± 0.64 | 27 (49.6%) | 23 (42.1%) | 4 (8.3%) | 0 (0.0%) | 54 (16.8%) |
| 51 - 60 | 1.71 ± 0.73 | 26 (44.6%) | 25 (40.8%) | 9 (14.0%) | 1 (0.0%) | 61 (19.0%) |
| 61 -70 | 1.78 ± 0.79 | 33 (43.7%) | 27 (35.7%) | 14 (19.6%) | 1 (1.0%) | 75 (23.7%) |
| 71 -80 | 1.79 ± 0.76 | 25 (40.8%) | 25 (40.2%) | 11 (18.3%) | 0 (0.0%) | 61 (19.0%) |
| > 80 | 1.83 ± 0.75 | 4 (36.7%) | 4 (43.3%) | 2 (20.0%) | 0 (0.0%) | 10 (3.1%) |

* F=1.5, p=.16, ns

En el Cuadro 4 se muestran los tipos de ritmo vinculados con el género. En caso de ritmo sinusal no se observa diferencia significativa; sin embargo, en caso de aumento aislado del automatismo supra y ventricular sí se encontró (Figura 1). El resto se encontró sin diferencias significativas por tipo de género, salvo en aumento aislado del automatismo ventricular, con más hombres (p<.05) y el bloqueo completo de rama derecha del haz de His, también en hombres (p<.01).

Por último, en el Cuadro 5 se muestran los casos de variaciones del ritmo cardiaco por grupos de edad. En el caso de la primera causa, el ritmo sinusal fue el más importante en grupos de edad por encima de los 40 años, al igual que el aumento aislado del automatismo supra y ventricular. En el reporte del Holter tampoco se especifica

el motivo del estudio por lo que se hace suponer que se encontraban con ritmo sinusal de base, aunado nuevamente a algún paroxismo de arritmia o dentro de un protocolo de estudio de síncope de origen cardiaco. En el resto de las variaciones, los que se registraron con frecuencia significativa en los grupos de menor edad (< 40 años) fueron la fibrilación auricular paroxística no sostenida, el aumento aislado del automatismo ventricular y el bloqueo aurículo ventricular de primer grado. Es poco frecuente la fibrilación auricular en pacientes jóvenes y, sobre todo, relacionadas con el consumo de alcohol, medicamentos, hipertiroidismo o afección valvular de causa variable, por citar algunas. Las variantes del ritmo cardiaco con mayor frecuencia (>40%) en sujetos de más de 70 años fueron las esperadas para este grupo.

Cuadro 3. Variaciones del ritmo cardiaco en pacientes atendidos en Fisiología Cardiaca del Hospital Angeles Mocol

| <i>n</i> | <i>Variaciones del ritmo cardiaco en EEG</i> | <i>Casos n=861</i> | <i>Incidencia n=343</i> |
|----------|---|------------------------|-----------------------------|
| 1. | Ritmo sinusal de base* | 272 (31.6%) | 272 (79.3%) |
| 2. | Aumento aislado del automatismo de supra y ventricular | 243 (28.2%) | 243 (70.8%) |
| 3. | Fibrilación auricular paroxística | 31 (3.6%) | 31 (9%) |
| 4. | Bradicardia sinusal | 28 (3.3%) | 28 (8.2%) |
| 5. | Taquicardia auricular autolimitada | 25 (2.9%) | 25 (7.3%) |
| 6. | Aumento del automatismo supra y ventricular frecuente | 22 (2.6%) | 22 (6.4%) |
| 7. | Fibrilación auricular paroxística no sostenida | 19 (2.2%) | 19 (5.5%) |
| 7. | Taquicardia paroxística supra y ventricular | 19 (2.2%) | 19 (5.5%) |
| 8. | Aumento aislado del automatismo ventricular | 18 (2.1%) | 18 (5.2%) |
| 8. | Taquicardia sinusal | 18 (2.1%) | 18 (5.2%) |
| 9. | Bloqueo completo de rama derecha del haz del His | 17 (2%) | 17 (5%) |
| 9. | Taquicardia auricular paroxística no sostenida | 17 (2%) | 17 (5%) |
| 10. | Bloqueo AV de primer grado | 14 (1.6%) | 14 (4.1%) |
| 11. | Actividad ectópica supra y ventricular aisladas | 13 (1.5%) | 13 (3.8%) |
| 11. | Enfermedad del nodo sinusal | 13 (1.5%) | 13 (3.8%) |
| 12. | Aumento del automatismo ventricular | 12 (1.4%) | 12 (3.5%) |
| 13. | Actividad ectópica ventricular aislada | 10 (1.2%) | 10 (2.9%) |
| 13. | Enfermedad degenerativa del sistema de conducción | 10 (1.2%) | 10 (2.9%) |
| 14. | Marcapaso definitivo normofuncional | 8 (0.9%) | 8 (2.3%) |
| 15. | Aumento frecuente del automatismo supra ventricular y aislado del ventricular | 7 (0.8%) | 7 (2%) |
| 15. | Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His | 7 (0.8%) | 7 (2%) |
| 15. | Bloqueo intermitente de rama derecha del haz de His | 7 (0.8%) | 7 (2%) |
| 16. | Flutter auricular permanentemente de respuesta ventricular variable | 5 (0.6%) | 5 (1.5%) |
| 17. | Actividad ectópica ventricular frecuente | 4 (0.5%) | 4 (1.2%) |
| 18. | Bloqueo AV de segundo grado Mobitz I | 3 (0.3%) | 3 (0.9%) |
| 18. | Fibrilación auricular autolimitada | 3 (0.3%) | 3 (0.9%) |
| 19. | Bloqueo AV de segundo grado | 2 (0.2%) | 2 (0.6%) |
| 19. | Bloqueo del fascículo posterior del haz de His | 2 (0.2%) | 2 (0.6%) |
| 19.. | Hemibloqueo de fascículo anterior | 2 (0.2%) | 2 (0.6%) |
| 19. | Hemibloqueo de rama del haz de His | 2 (0.2%) | 2 (0.6%) |
| 20. | Otras | 8 (0.8%) | 8 (2.3%) |

* Prueba de diferencia de proporciones entre los dos primeros lugares, $Z=2.57$, $p<.05$.

DISCUSIÓN

Los grupos de edad con mayores variaciones del ritmo cardiaco fueron de 40 a 80 años, que representaron casi 80%. En este estudio se reportaron 1.72 variaciones del ritmo, en promedio, por cada paciente; es importante subrayarlo porque a esta edad la mayoría aún permanece económicamente activa.⁶ Las alteraciones del ritmo cardiaco, al igual que otras afecciones cardiovasculares, se incrementan con la edad.^{7,8} En nuestro estudio se reporta de 51 a 60 años (19.0%), de 61 a 70 años (23.7%) y de 71 a 80 años (19.0%), cifras coincidentes con los

reportes de la bibliografía. Las arritmias por automatismo supraventricular engloban un importante número de arritmias cardiacas, como regiones que abarcan desde el nodo sinoauricular, las aurículas y la unión auriculoventricular.⁹ En nuestro estudio observamos que este tipo de alteraciones empieza a ser más frecuente a partir de los 40 años, de manera aislada durante la monitorización con Holter y a esta misma edad empieza a reportarlo con mayor frecuencia durante todo el estudio. Como es bien sabido, este tipo de alteraciones del ritmo puede desembocar en arritmias, como la fibrilación auricular y que al dar seguimiento a esta población seguramente se

Cuadro 4. Casos de variaciones del ritmo cardiaco por género en pacientes atendidos en Fisiología Cardiaca del Hospital Angeles Mocol

| <i>n</i> | <i>Variantes del ritmo cardiaco en EEG</i> | <i>Hombre Casos=355¹</i> | <i>Mujer Casos=506</i> | <i>p²</i> |
|----------|---|---|----------------------------|----------------------|
| 1 | Ritmo sinusal de base | 108 (30.4%) | 164 (32.4%) | Z=0.62, p>.10, ns |
| 2 | Aumento aislado del automatismo de supra y ventricular ³ | 91 (25.6%) | 154 (30.4%) | Z=1.53, p>.10, ns |
| 3 | Fibrilación auricular paroxística | 14 (3.9%) | 17 (3.4%) | Z=0.38, p>.10, ns |
| 4 | Bradicardia sinusal | 11 (3.1%) | 17 (3.4%) | Z=0.24, p>.10, ns |
| 5 | Taquicardia auricular autolimitada | 10 (2.8%) | 15 (3.0%) | Z=0.17, p>.10, ns |
| 6 | Aumento del automatismo supra y ventricular frecuente | 12 (3.4%) | 10 (2.0%) | Z=1.27, p>.10, ns |
| 7 | Fibrilación auricular paroxística no sostenida | 7 (2.0%) | 12 (2.4%) | Z=0.39, p>.10, ns |
| 7 | Taquicardia paroxística supra y ventricular | 8 (2.3%) | 11 (2.2%) | Z=0.10, p>.10, ns |
| 8 | Aumento aislado del automatismo ventricular | 12 (3.4%) | 6 (1.2%) | Z=2.21, p<.05 |
| 8 | Taquicardia sinusal | 6 (1.7%) | 12 (2.4%) | Z=0.70, p>.10, ns |
| 9 | Bloqueo completo de rama derecha del haz del His | 14 (3.9%) | 3 (0.6%) | Z=3.44, p<.01 |
| 9 | Taquicardia auricular paroxística no sostenida | 10 (2.8%) | 7 (1.4%) | Z=1.45, p>.10, ns |
| 10 | Bloqueo AV de primer grado | 6 (1.7%) | 8 (1.6%) | Z=0.11, p>.10, ns |
| 11 | Actividad ectópica supra y ventricular aisladas | 5 (1.4%) | 8 (1.6%) | Z=1.42, p>.10, ns |
| 11 | Enfermedad del nodo sinusal | 3 (0.8%) | 10 (2.0%) | Z=0.02, p>.10, ns |
| 12 | Aumento del automatismo ventricular | 4 (1.1%) | 8 (1.6%) | Z=0.61, p>.10, ns |
| 13 | Actividad ectópica ventricular aislada | 6 (1.7%) | 4 (0.8%) | Z=1.2, p>.10, ns |
| 13 | Enfermedad degenerativa del sistema de conducción | 5 (1.4%) | 5 (1.0%) | Z=0.58, p>.10, ns |
| 14 | Otros (< 10 casos) | 23 (6.5%) | 35 (6.9%) | Z=0.23, p>.10, ns |

¹ Prueba de diferencia de proporciones, Z=7.3, p<.01.

² Prueba de diferencia de proporciones, ns (no significativa).

³ Prueba de diferencia de proporciones, Z=1.83, p<.10.

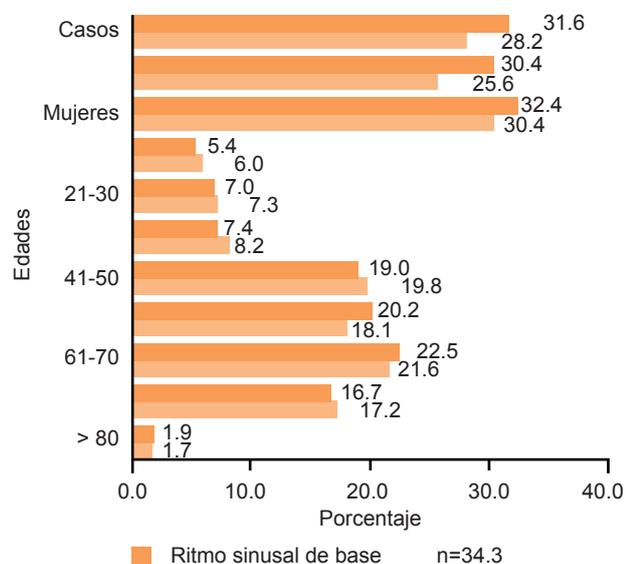


Figura 1. Trastornos cardiacos más frecuentes por edad y sexo de pacientes atendidos en Fisiología Cardiaca del Hospital Mocol.

sumarían a nuestro grupo de pacientes con tal afección que, al momento de la recolección de los datos, ocupó el tercer lugar de variabilidad del ritmo encontrado por nosotros; esto abre la posibilidad de nuevos estudios de seguimiento para determinar el número de pacientes con Holter previo, con reporte de aumento del automatismo supraventricular aislado o persistente que evolucionaran a una arritmia debidamente definida, así como los factores de riesgo que pudieran estar relacionados con la medicación del paciente, como los antiarrítmicos, diuréticos o, inclusive, una isquemia silente. En la bibliografía se señala a la fibrilación auricular como la arritmia más frecuente.^{10,11} Esta es una arritmia con gran presencia en las urgencias de los hospitales, prácticamente duplica el número de ingresos ocasionados por cualquier otro trastorno del ritmo e incluso 30% de los egresos hospitalarios debido a arritmias se debe a fibrilación auricular.¹² La importancia del seguimiento de esta población en riesgo recae en que la fibrilación auricular afecta, actualmente,

Cuadro 5. Casos de variaciones del ritmo cardiaco por grupo de edad en pacientes atendidos en Fisiología Cardiaca del Hospital Angeles Mocel

| Número | Variantes del ritmo cardiaco | Grupos de edad | | | | | | | |
|--------|--|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| | | <20 Casos=43 | 21-30 Casos=50 | 31-40 Casos=43 | 41-50 Casos=48 | 51-60 Casos=121 | 61-70 Casos=157 | 71-80 Casos=199 | >81 Casos=30 |
| 1 | Ritmo sinusal de base | 14 (5.4%) | 18 (7%) | 19 (7.4%) | 49 (19%) | 52 (20.2%) | 58 (22.5%) | 43 (16.7%) | 5 (1.9%) |
| 2 | Aumento aislado del automatismo de supra y ventricular | 14 (6%) | 17 (7.3%) | 19 (8.2%) | 46 (19.8%) | 42 (18.1%) | 50 (21.6%) | 40 (17.2%) | 4 (1.7%) |
| 3 | Fibrilación auricular paroxística | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (6.7%) | 7 (23.3%) | 11 (36.7%) | 7 (23.3%) | 3 (10%) |
| 4 | Bradicardia sinusal | 3 (10.7%) | 0 (0.0%) | 1 (3.6%) | 1 (3.6%) | 8 (28.6%) | 7 (25%) | 6 (21.4%) | 2 (7.1%) |
| 5 | Taquicardia auricular autolimitada | 1 (4%) | 0 (0.0%) | 1 (4%) | 2 (8%) | 3 (12%) | 7 (28%) | 9 (36%) | 2 (8%) |
| 6 | Aumento del automatismo supra y ventricular frecuente | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (4.5%) | 4 (18.2%) | 11 (50%) | 6 (27.3%) | 0 (0.0%) |
| 7 | Fibrilación auricular paroxística no sostenida | 2 (11.8%) | 2 (11.8%) | 1 (5.9%) | 1 (5.9%) | 4 (23.5%) | 2 (11.8%) | 4 (23.5%) | 1 (5.9%) |
| 7 | Taquicardia paroxística supra y ventricular | 0(0.0%) | 1 (5.3%) | 1 (5.3%) | 0 (0.0%) | 3 (15.8%) | 8 (42.1%) | 5 (26.3%) | 1 (5.3%) |
| 8 | Aumento aislado del automatismo ventricular | 1 (5.9%) | 3 (17.6%) | 0 (0.0%) | 3 (17.6%) | 2 (11.8%) | 5 (29.4%) | 2 (11.8%) | 1 (5.9%) |
| 8 | Taquicardia sinusal | 2 (13.3%) | 0 (0.0%) | 1 (6.7%) | 1 (6.7%) | 3 (20%) | 2 (13.3%) | 6 (40%) | 0 (0.0%) |
| 9 | Bloqueo completo de rama derecha del haz del His | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (5.9%) | 1 (5.9%) | 6 (35.3%) | 3 (17.6%) | 4 (23.5%) | 2 (11.8%) |
| 9 | Taquicardia auricular paroxística no sostenida | 1 (6.7%) | 2 (13.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (20%) | 2 (13.3%) | 7 (46.7%) | 0 (0.0%) |
| 10 | Bloqueo AV de primer grado | 0(0.0%) | 2 (15.4%) | 1 (7.7%) | 0 (0.0%) | 3 (23.1%) | 6 (46.2%) | 1 (7.7%) | 0 (0.0%) |
| 11 | Actividad ectópica supra y ventricular aisladas | 0(0.0%) | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 3 (27.3%) | 1 (9.1%) | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) | 0 (0.0%) |
| 11 | Enfermedad del nodo sinusal | 0(0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (23.1%) | 0 (0.0%) | 5 (38.5%) | 1 (7.7%) | 4 (30.8%) |
| 12 | Aumento del automatismo ventricular | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (27.3%) | 2 (18.2%) | 4 (36.4%) | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) |
| 13 | Actividad ectópica ventricular aislada | 0(0.0%) | 1 (10%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (20%) | 3 (30%) | 4 (40%) | 0 (0.0%) |
| 13 | Enfermedad degenerativa del sistema de conducción | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (20%) | 4 (40%) | 3 (30%) | 1 (10%) |
| 14 | Otros (< 10 casos) | 5 (9.3%) | 3 (5.6%) | 2(3.7%) | 5(9.3%) | 10(18.5%) | 9(16.7%) | 17(31.5%) | 3(5.6%) |

a más de dos millones de personas en Estados Unidos y se calcula afectará a tres millones más en las próximas dos décadas. Los gastos generados en salud a causa de la fibrilación auricular, como diagnóstico primario, fueron equivalentes a 1,300 millones de dólares en 1996, que es superior a 6,500 millones de dólares cuando la fibrilación auricular fue un diagnóstico secundario.¹³ Aproximadamente 80% de todos los pacientes con fibrilación auricular son mayores de 65 años.¹⁴ El costo por año por hospitalización en pacientes con fibrilación auricular es mayor que en pacientes con características similares, pero sin fibrilación auricular.¹⁵ Ésta representa 30 a 44.8% de todos los pacientes dados de alta con diagnóstico de arritmia cardiaca o alteración en la conducción.¹⁶ Por todo esto se planteará ampliar nuestro estudio, específicamente al grupo vulnerable y diseñar estudios para obtener estadísticas en nuestro hospital de pacientes que ingresen con diagnóstico de arritmia y que egresen con este mismo diagnóstico.

CONCLUSIONES

Los trastornos del ritmo cardiaco son más frecuentes en hombres que en mujeres y con más de un trastorno por paciente. Un alto porcentaje con ritmo sinusal de base acompañado de distintas variaciones del ritmo, en segundo lugar el aumento aislado del automatismo de supra y ventricular, con mayor frecuencia en ambos en el caso de las mujeres y en edades de más de 40 años, y en el siguiente lugar la fibrilación auricular más frecuente en nuestro estudio en las mujeres y con aparición posterior a los 40 años de edad.

REFERENCIAS

1. Holter NJ. New method for heart studies. *Science* 1961;134:1214.
2. Morganroth J. Ambulatory Holter electrocardiography: choice of technologies and clinical uses. *Ann Intern Med* 1985; 102:73-81.
3. Ganong WF. Origen del latido cardiaco y la actividad eléctrica del corazón. En: Ganong WF, ed. *Fisiología Médica*. 15 ed. México: Manual Moderno, 1996;601-604.
4. Guyton AC, Hall JE. Estimulación rítmica del corazón. En: Guyton AC, Hall JE, eds. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª ed. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1997;131-138.
5. ACC/AHA Clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography a report of the ACC/AHA/ACP-ASIM task force on clinical competence (ACC/AHA committee to develop a clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography) endorsed by the international society for holter and noninvasive electrocardiology 2001;317.
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. *Mujeres y hombres en México* 2010;60.
7. Moro Serrano C. Arritmias cardiacas. *Medicine* 2001;8(39):2045-2054.
8. Jhon J, Thomas E, Kannel BW. Cardiovascular diseases in the United States and prevention approaches. VI. 10ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001;3-17.
9. Moro Serrano C. Arritmias cardiacas. *Medicine* 2001;8(39):2055-2060.
10. Abert CM, Choe CA, Grodstein F. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United State. *Circulation* 2003;107:2096-2101.
11. Rivero Truit F, Castro Gutiérrez N, Galindo Portuondo E, Rodríguez Sed J. Cardiopatía isquémica y sus factores de riesgo. *Archivo Médico de Camagüey* 2005;9(1).
12. Peña Pérez A. Fibrilación auricular. *Medicine* 2001;8(39):2061-2068.
13. Ruskin JN, Singh JP. *Heart Rhythm* 2004;2:B31-B35.
14. NHLBI Mortality and Morbidity. *Chart Book* 2002;42-43.
15. Wolf PA. *Circulation* 1995;92:I-140(Abstract).
16. Baine WB, Yu W, Weis KA. Trends and outcomes in the hospitalisations of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:763-770.

Implantación de un programa preventivo del delirium en el Nuevo Sanatorio Durango

Ruth Alicia Gutiérrez Padilla,* Frida Páramo Rivas,* Jesús Ocádiz Carrasco,** Alejandro Tovar Serrano,* Alejandro Gutiérrez Sauza*

RESUMEN

Antecedentes: el delirium es un padecimiento común aunque poco reconocido; identificarlo es de suma importancia por las múltiples comorbilidades que implica.

Objetivo: probar que la implantación de un programa de educación para el equipo de salud puede reducir la incidencia del delirium y ayudar a la identificación temprana del padecimiento.

Material y método: ensayo clínico controlado para el que se diseñó un programa preventivo basado en medidas no farmacológicas y apoyado con los familiares de los pacientes mediante sesiones de educación, material de apoyo didáctico y cuestionarios, así como estrategias específicas para todos los pacientes ingresados mayores de 65 años y que reunieron los criterios de inclusión.

Resultados: se reunieron 189 pacientes que cumplieron los criterios establecidos, donde sólo uno tuvo delirium, a pesar de las medidas no farmacológicas. Se realizaron dos evaluaciones al personal médico y de enfermería antes y después del programa, y se observó una mejoría sustancial en la capacidad para identificar el padecimiento (22% inicial vs 94%; $p=0.000$). A un año del programa se encontró un solo caso de delirium en el grupo de estudio, que mostró una reducción importante respecto a la incidencia previa en el hospital (10 vs 0.5% $p=0.0001$).

Conclusiones: la implantación de un programa preventivo para el delirium fue factible y fácil de iniciar. El resultado fue satisfactorio, por eso se recomienda para su uso de manera general en los hospitales puesto que es efectivo para reducir la incidencia de esta afección que puede causar gran morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: delirium, prevención, medidas no farmacológicas

ABSTRACT

Background: Delirium is a poor recognized and common disease where early identification is of great importance due to its accompanying morbidities. The main objective of this study was to prove implementation of an educational program to health care professionals as an effective strategy to reduce delirium incidence and to help in early detection.

Material and methods: A preventive program was developed based on non-pharmacological measures and with support from patient relatives consisting in educational sessions, didactic material and questionnaires as well as specific strategies for all patients above 65 years old admitted to the hospital and within inclusion criteria.

Results: 189 patients were included in the study where just one developed delirium despite the non-pharmacological preventive measures. Two evaluations were made to physician and nursing personal before and after implementation of the program where an improvement in ability to identify disease was seen (initial 22% versus 94%; $p=0.000$). After a year of beginning implementation of the program the reduction in the incidence of delirium in the study group was statistically significant respect to previous incidence reported in the hospital (10% versus 0.5%; $p=0.0001$).

Conclusions: Implementation of a delirium preventive program was feasible. As the satisfactory results in our study it is recommended to be considered for implementation in all hospitals in order to reduce incidence of delirium and its morbidities.

Key words: delirium, prevention, non-pharmacological measures.

* Departamento de Medicina Interna. Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango

** Cirujano general, egresado del Nuevo Sanatorio Durango.

Correspondencia: Dra. Ruth Alicia Gutiérrez Padilla, Nuevo Sanatorio Durango. Segovia 60, interior 503 colonia Álamos, México 03400, DF. Correo electrónico: ruthgtppad@gmail.com.

Recibido: 10 de mayo 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Padilla RL, Páramo-Rivas F, Ocádiz-Carrasco J, Tovar-Serrano A, Gutiérrez-Sauza A. Implantación de un programa preventivo del delirium en el Nuevo Sanatorio Durango. Med Int Mex 2012;28(5):427-433.

www.nietoeditores.com.mx

El delirium es un padecimiento que se caracteriza por alteraciones fluctuantes de la atención, conciencia y cognición que se manifiesta, preferentemente, en individuos de edad avanzada (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders en su 4ª edición DSM IV).¹ Existen factores de riesgo identificados en su aparición. Inouye y su grupo crearon un modelo predictivo para el delirium y dividieron los factores de riesgo en predisponentes y precipitantes (Cuadro 1 y 2).²⁻⁵ La prevalencia general del delirium en la comunidad es de 1 a 2%, mientras que en pacientes hospitalizados es de 10 a 30% e incluso 50% para pacientes en terapia intensiva. Los pacientes quirúrgicos de cualquier tipo tienen una prevalencia de 10-15%; la cirugía cardiotorácica representa 30% y la cirugía de cadera 43 a 61%; con límites de mortalidad de 22 y 76%; puede no identificarse en 67% de los casos.^{6,7} En un estudio previo se estableció que por cada 48 horas de delirium la mortalidad se elevaba en 11%, a su vez demostró que los pacientes egresados de un hospital en donde padecieron delirium durante su internamiento registraron una mortalidad de 25.9%, incluso tres meses después del evento.⁸ En otro artículo se demuestra que, incluso, un año después del internamiento con delirium la mortalidad fue de 35 a 40%.^{6,9}

Cuadro 1. Factores predisponentes para delirium

| Factores socio-demográficos | Estado mental |
|--|-----------------------------|
| Edad >65 años | Discapacidad cognitiva |
| Sexo masculino | Depresión |
| Residencia en una institución de asistencia | Demencia |
| Pobre red de apoyo familiar | Historia previa de delirium |
| Condiciones médicas preexistentes | Estado funcional |
| Enfermedad severa o terminal | Dependencia funcional |
| Múltiples condiciones preexistentes | Inmovilidad |
| Enfermedad renal crónica o hepática | Historia de caídas |
| Historia de evento vascular cerebral | Pérdida de la visión y oído |
| Enfermedad neurológica | Deshidratación |
| Enfermedad metabólica | Malnutrición |
| Fractura o traumatismo | |
| Infección por virus de inmunodeficiencia adquirida | |
| Fármacos | |
| Tratamiento con múltiples fármacos psicoactivos | |
| Tratamiento con múltiples fármacos | |
| Abuso de alcohol | |

Cuadro 2. Factores precipitantes para delirium

| Fármacos | Enfermedades neurológicas primarias |
|--|---|
| Sedantes hipnóticos | Evento vascular cerebral, hemisferio no dominante |
| Narcóticos | Sangrado intracraneal |
| Anticolinérgicos | Meningitis o encefalitis |
| Tratamiento con múltiples fármacos | |
| Suspensión de alcohol o drogas | |
| Enfermedades concomitantes | Medio ambiente |
| Infecciones | Admisión a la unidad de cuidados intensivos |
| Complicaciones iatrogénicas | Restricciones físicas |
| Hipoxia | Sonda Foley |
| Choque | Uso de múltiples procedimientos |
| Fiebre o hipotermia | Dolor |
| Anemia | Estrés emocional |
| Deshidratación | |
| Desnutrición | |
| Hipoalbuminemia | |
| Alteraciones metabólicas (electrolitos, glucosa, ácido-base) | |
| Aumento de la relación urea-creatinina | |
| Cirugía | Falta prolongada de sueño |
| Cirugía ortopédica | |
| Cirugía cardíaca | |
| Bypass cardiopulmonar prolongado | |
| Cirugía no cardíaca | |

A pesar de ser un padecimiento antiguo, en su fisiopatología no se ha podido establecer el mecanismo exacto de la producción del delirium; sin embargo, existen teorías acerca de su causa. Se dice que su aparición puede ser secundaria a la pérdida de equilibrio en la función de neurotransmisores que modulan el control de la función cognitiva, el comportamiento y el carácter, la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la producción de citocinas hiperactivas.^{8,10,11}

La presentación clínica del paciente se ha clasificado en hipoactivo, hiperactivo y mixto. La primera es la de mayor frecuencia y se caracteriza por letargia, confusión, apatía, inactividad y estupor, mientras que la hiperactiva cursa con inatención, agitación psicomotriz, alucinaciones, agresividad y estado psicótico.^{9,12-15}

Entre los principales medicamentos relacionados con el delirium destacan los sedantes e hipnóticos, como las benzodiacepinas o barbitúricos, los narcóticos como la meperidina, anticolinérgicos, antihistamínicos, antiparkinsonianos (levodopa), antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, antiarrítmicos, antihipertensivos,

digitálicos, antagonistas H₂, metoclopramida, anticonvulsivantes, algunos antibióticos (quinolonas), esteroides, litio, antiinflamatorios no esteroides y xantinas (caféina).^{9,15,16}

Al conocer este padecimiento y su gran mortalidad se decidió hacer una revisión estadística de expedientes clínicos de nuestra institución donde se encontró una incidencia de 10% para el delirium en un año; sin embargo, este porcentaje podría ser mayor debido a que este padecimiento es poco reconocido y podría no estar bien documentado en el diagnóstico de egreso del expediente clínico. En nuestro país no existe bibliografía que documente de manera sistemática la aplicación de un programa preventivo para el delirium en las instituciones de salud. Debido a esto se decidió implantar un programa de prevención del delirium basado en medidas no farmacológicas con el propósito de lograr una participación adecuada por parte del personal de salud y de mejorar la capacidad de identificación del padecimiento para reducir la incidencia en nuestro hospital y su morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado efectuado en el Nuevo Sanatorio Durango entre abril de 2011 y abril de 2012. Luego de la autorización por parte de la dirección médica del hospital se implantó un programa preventivo para el delirium basado en estrategias no farmacológicas.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes hospitalizados por más de 48 horas en el Nuevo Sanatorio Durango mayores de 65 años y sin distinción de género o servicio tratante. Los criterios de exclusión fueron:

- Delirium o algún tipo de demencia previa a su ingreso de acuerdo con la definición de los criterios diagnósticos del DSM IV.
- Incapacidad para comunicarse o cooperar para la adquisición de datos.
- Pacientes que soliciten su alta hospitalaria voluntaria.
- Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva.
- Hospitalización menor a 48 horas.
- Concurrencia de encefalopatía o evento vascular cerebral.

Se realizó una encuesta inicial al personal médico y de enfermería del hospital referente a los aspectos más importantes del delirium para evaluar su conocimiento sobre el tema. Posteriormente se impartieron pláticas de una hora al mismo personal con capacitación en el tema para prevenir, reconocer y manejar el delirium en personas mayores a 65 años, así mismo, se documentó la disponibilidad del personal para participar en el estudio.

Se aplicó una evaluación escrita a todos los pacientes con criterios de inclusión y se documentaron: edad, género, peso y talla, comorbilidades, factores de riesgo, medicación actual y previa. A todos los pacientes se les aplicó el método de evaluación del estado confusional (*Confusion Assessment Method, CAM*) desarrollado por Inouye y su grupo, que es el más aplicado por personal no psiquiátrico para identificar delirium en pacientes hospitalizados y en la unidad de cuidados intensivos. Se validó en México y en otros muchos países.¹⁷⁻²³

Su interpretación consta de cuatro criterios:

1. Comienzo agudo y curso fluctuante
2. Alteración de la atención
3. Pensamiento desorganizado
4. Alteración del nivel de conciencia

Se consideró sin delirium cuando el CAM fue de 0; para determinar delirium se requirieron las dos primeras manifestaciones y una de las dos últimas. La realización de CAM se decidió teniendo en cuenta su sensibilidad de 94 a 100% y especificidad de 90 a 95%.^{17,22,24}

El funcionamiento cognitivo se evaluó mediante la aplicación del minexamen del estado mental (*Mini-Mental State Examination*) desarrollado por Folstein y su grupo, cuya sensibilidad es de 87% y especificidad de 82%. La puntuación total se obtiene sumando los puntos alcanzados en cada tarea y puede ir de 0 a 30. Se considera un deterioro cognitivo leve de 19 a 23, moderado 14-18 y grave menor a 14 puntos, ayudándonos al seguimiento diario de los pacientes con delirium.^{25,26}

Se repartieron trípticos informativos con las medidas necesarias para la prevención del delirium en un lenguaje de fácil entendimiento a los pacientes y sus familiares, así como indicadores de manejo específicos al personal de enfermería y médico a cargo del paciente para el control de los factores de riesgo asociados (Cuadro 3). Se estipuló, por medio de la dirección hospitalaria, la creación de un protocolo de atención para el paciente propenso que consistió en la identificación con brazaletes específicos de

Cuadro 3. Estrategias específicas para la prevención del delirium

| | |
|-----------------------------------|--|
| Manejo de la deshidratación | Fomentar el consumo de agua y mantener la boca limpia y fresca del paciente usando enjuague bucal y cepillado de dientes. |
| Visión y oído | Durante la hospitalización es necesario tener sus anteojos y aparatos auditivos |
| Movilización-caminar | Debe tratar de caminar por lo menos tres veces al día, si usa andadera traerla durante la hospitalización. Movilizándolo al <i>repose</i> la mayor parte del día. Si no es posible su movilización pedir ayuda a fisioterapia. |
| Alimentación | Trate de organizar visitas durante las comidas, limpiar la dentadura y animar al paciente a comer en el <i>repose</i> , si al paciente no le gusta la comida preguntar acerca de la elección del alimento. |
| Sueño | Limitar el sueño durante el día a siestas cortas, animarlo a caminar durante el día, evitar café después de las 15:00 hrs, mantener caliente al paciente, evitar medicamentos para dormir. |
| Actividades y estimulación mental | Traer al paciente su música favorita, revistas, periódicos, crucigramas, fotografías que puedan proporcionar un tema de conversación, traer un calendario, recordar al paciente las estaciones del año, mes y fecha, lugar donde se encuentra, nombre completo y edad. Abrir las cortinas durante el día y cerrarlas durante la noche, apagar la luz por la noche. Contar con relojes en las habitaciones. |

color gris y tarjetones fuera de la habitación para el riesgo de caídas, la colocación de relojes en las habitaciones y la documentación en el expediente clínico de su inclusión en el estudio.

Se realizó seguimiento clínico de los pacientes para determinar la aparición o ausencia de delirium y en caso necesario iniciar el tratamiento oportuno por el servicio de Geriatria.

Se aplicó una segunda evaluación al personal médico y de enfermería un año después del inicio del programa y se comparó con la evaluación inicial. Con el propósito de evaluar la respuesta del personal médico al programa y la factibilidad de su implantación, los resultados de las encuestas y la incidencia final del estudio se analizaron por medio de χ^2 y se consideró significativo un valor de p igual o menor a 0.05. También se utilizaron porcentajes para graficar los principales resultados del estudio. No se realizó estudio de grupo control debido a que éticamente no es justificable y existe evidencia de su efectividad en estudios previos. De esta manera, el resultado del estudio se comparó con la incidencia reportada de forma retrospectiva en nuestro hospital y la incidencia de la bibliografía mundial.

RESULTADOS

Se realizaron 131 evaluaciones al personal de enfermería de los tres turnos y de distintas áreas, y a 27 residentes de las distintas especialidades; sólo 22% de cada grupo pudo definir el delirium y su principal significación clínica en

la evaluación previa a la implantación del programa. Al finalizar el primer año del programa se repitió la misma evaluación y se encontró mejoría significativa en los resultados por parte del personal médico y de enfermería (94% global con evaluación satisfactoria; $p=0.000$) (Figura 1). Sin embargo, se observó que mientras que en la evaluación inicial el personal capacitado mencionó estar dispuesto a participar en el programa reconociendo la importancia del problema, en la segunda evaluación sólo 70% del personal

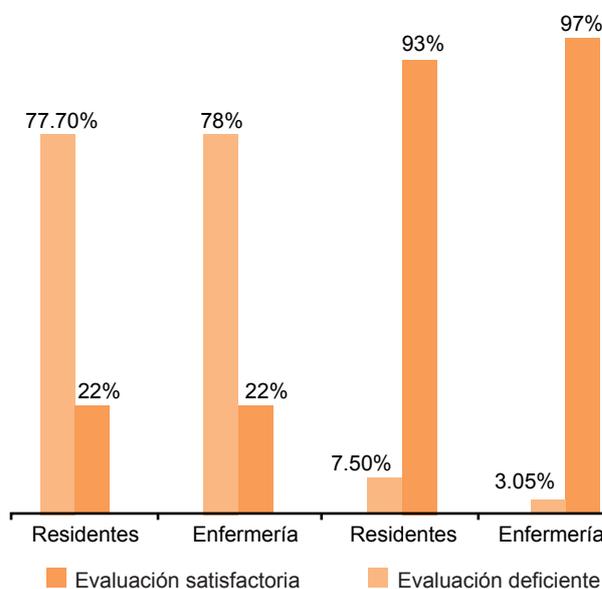


Figura 1. Resultados de la evaluación al personal médico y de enfermería.

médico y 81.6% del personal de enfermería participaban de manera activa en la implantación del programa. (Figura 2).

Entre abril de 2011 y abril de 2012 se evaluaron 200 pacientes, de los que se eliminaron 11 debido a que no cumplían con criterios de inclusión; cuatro pacientes que no aceptaron participar en el estudio, tres que se trasladaron a terapia intensiva por complicaciones de otra enfermedad de base y sin delirium, y tres que contaban con diagnóstico de delirium al momento de ingresar al hospital. No se incluyeron pacientes con diagnóstico conocido de demencia, evento vascular cerebral o encefalopatía previa. La muestra final fue de 192 pacientes incluidos en el programa preventivo.

Se identificaron las principales comorbilidades asociadas de los pacientes incluidos en el estudio, y se observó que 51.8% tuvo dos o más comorbilidades, mientras que 34.9% tuvo una sola enfermedad y 13.2% no presentó ninguna asociación; de estas enfermedades asociadas las más frecuentes fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial (Cuadro 4).

Se realizó una revisión de los pacientes por servicio médico tratante de acuerdo con los medicamentos de prescripción inadecuada; es decir, medicamentos de alto riesgo para delirium así como el antecedente de polifarmacia. Se observó que los pacientes de los servicios quirúrgicos

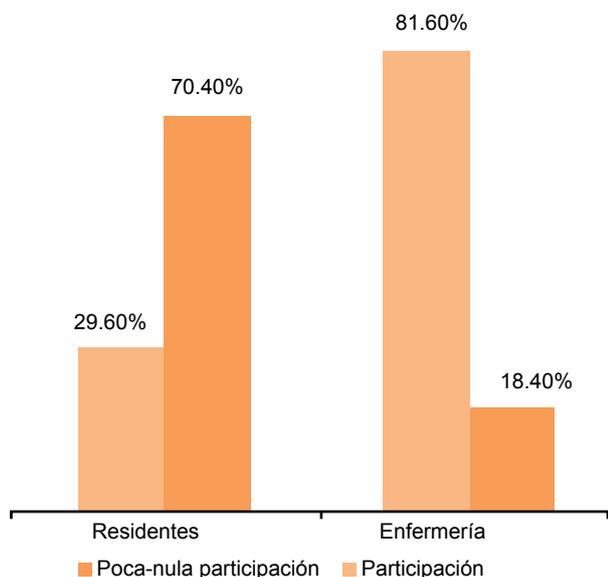


Figura 2. Participación a un año del personal médico y de enfermería.

Cuadro 4. Prevalencia de comorbilidades

| | N | Porcentaje (%) |
|----------------|-----|----------------|
| Sin enfermedad | 25 | 13.2% |
| Una enfermedad | 66 | 34.9% |
| Dos o más | 98 | 51.8% |
| Total | 189 | 100% |

estuvieron expuestos de manera más frecuente a fármacos inapropiados y a mayor número de prescripciones, en estos casos se sugirió al servicio tratante cambiar de esquema y se reportó al servicio de farmacovigilancia. (Cuadro 5)

Al término del periodo comprendido en este estudio sólo se registró un caso de delirium en una paciente femenina de 73 años de edad, con diagnóstico inicial de cor pulmonale tratado de manera oportuna por los médicos del servicio de Medicina Interna y Geriátrica con buena respuesta al tratamiento médico y sin complicaciones posteriores. En el grupo de estudio hubo ocho defunciones debido a complicaciones derivadas de enfermedades de base y no asociadas con el delirium. La incidencia final de delirium en el grupo de estudio fue de 0.55%.

Cuadro 5. Relación de pacientes con polifarmacia por servicio tratante

| Servicio médico | n | Medicamentos inapropiados | Polifarmacia |
|------------------|----|---------------------------|--------------|
| Ortopedia | 43 | 25 (58.1%) | 32 (74.4%) |
| Medicina Interna | 91 | 29 (31.8%) | 51 (56.04%) |
| Cirugía general | 43 | 15 (34.8%) | 24 (55.8%) |
| Urología | 12 | 5 (41.6%) | 5 (41.6%) |

DISCUSIÓN

El primer estudio que abrió las puertas a la aplicación de medidas no farmacológicas para la prevención del delirium fue el descrito por Inouye y su grupo quienes en un ensayo clínico controlado incluyeron 852 pacientes mayores de 69 años. En su estudio llamado Elder Life Program identificaban a los pacientes de riesgo mediante intervenciones en seis áreas de atención (deterioro cognitivo, privación del sueño, inmovilidad, discapacidad visual, auditiva y deshidratación), donde la incidencia disminuyó 34%.⁴

El primer ensayo clínico con asignación al azar lo realizaron Marcantonio y su grupo, quienes dividieron

a los pacientes hospitalizados con fractura de cadera en dos grupos. Al grupo control asignaron a los pacientes para recibir atención convencional, mientras que en el grupo de estudio se solicitó la interconsulta geriátrica preoperatoria o dentro de las primeras 24 horas de postoperado. Se encontró una incidencia total de delirium durante la hospitalización de 32% en el grupo de estudio *versus* 50% del grupo control, con un riesgo relativo igual a 0.64.²⁷

Aparte del programa Elder Life Program, que es reconocido en todo el mundo, para la prevención del delirium, se describió un segundo programa que consistió en realizar intervenciones de educación en el personal médico y de enfermería para la identificación oportuna del delirium con la subsecuente disminución del mismo. Este estudio lo describieron Tabet y su grupo en donde la prevalencia del delirium se redujo en el grupo de estudio 9.8% *versus* 19.5% en el grupo control con una $p < 0.05$. A su vez existió mayor reconocimiento del delirium por parte del personal médico de 26% inicial a 67% al final del estudio, con $p=0.001$.²⁹

El resultado de nuestro estudio fue satisfactorio al encontrar una reducción significativa en la incidencia del delirium (0.55%) al compararla con el reporte previo de nuestro hospital (10%) y con la incidencia promedio de la bibliografía mundial, lo que representa una disminución de 94.5% ($p=0.0001$).

Aunque se encontró que la participación del personal a un año del protocolo fue de 81.6%, la mejora en el reconocimiento de la enfermedad fue de 94% para el personal médico y de enfermería que fue, incluso, mayor que en el estudio de Tabet y sus colaboradores.²⁹ Sólo se registró un caso de delirium en donde se tuvo que hacer diagnóstico diferencial con otros padecimientos. El estudio que aquí se comunica coincidió con lo reportado por Jasso y su grupo acerca de la indicación de fármacos inapropiados a los pacientes geriátricos.³⁰

Luego del inicio del delirium el tratamiento consistió en controlar el cuadro agudo eliminando los factores de riesgo. Se indicó un antipsicótico atípico (haloperidol) que suele reservarse para pacientes con síntomas que pueden poner en riesgo su seguridad (delirium hiperactivo). Entre los aceptados están los antipsicóticos típicos, atípicos, benzodiazepinas y antidepressivos. El haloperidol tiene mejor nivel de evidencia que los demás.^{6,11,12,29,31,32}

CONCLUSIONES

La creación de un programa preventivo de delirium fue factible en nuestra institución y mostró una reducción adecuada en la incidencia. La participación del personal médico y de enfermería fue satisfactoria y se mejoró la capacidad de reconocimiento y tratamiento de esta afección.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: APA, 1994.
2. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:362-367.
3. Pi-Figueras M, Aguilera A, Arellano M, Miralles R, García-Caselles P, Torres R, et al. Prevalence of delirium in a geriatric convalescence hospitalization unit: patient's clinical characteristics and risk precipitating factor analysis. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;9:333-337.
4. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340:669-676.
5. Packard RC. Delirium. *Neurologist* 2001;7:327-340.
6. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-1165.
7. Anderson D. Preventing delirium in older people. *British Medical Bulletin* 2005;73 and 74:25-34.
8. González M, Martínez G, Calderón J, Villarreal L, Yuri F, Rojas C, et al. Impact of Delirium on Short-Term Mortality in Elderly Inpatients: A Prospective Cohort Study. *Psychosomatics* 2009;50:234-238.
9. Miller M. Evaluation and Management of Delirium in Hospitalized Older Patients. *Am Fam Physician* 2008;78(11):1265-1270.
10. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007;334(7598):842-846.
11. Fong, T, Tulebaev S, Inouye S. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5:210-220.
12. Chávez-Delgado M, Virgen-Enciso M, Pérez-Guzmán J, Celis de la Rosa A, Castro-Castañeda S. Delirium en ancianos hospitalizados. Detección mediante evaluación del estado confusional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45(4):321-328.
13. O'Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 1999;28:115-119.
14. Clinical Epidemiology and Health Service Evaluation Unit, Melbourne Health in collaboration with the Delirium Clinical Guidelines Expert Working Group. Commissioned on behalf of the Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC). Clinical practice guidelines for the management of delirium in older people 2006 from www.health.vic.gov.au/acute-agedcare
15. The Assessment and Treatment of Delirium. Canadian Coalition for Seniors' Mental Health, 2006.
16. Lázaro-Del Nogal M, Ribera-Casado J. Síndrome confusional (*delirium*) en el anciano. *Psicogeriatría* 2009;1(4):209-221.

17. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-948.
18. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira M y col. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med Intensiva* 2010;34(1):4-13.
19. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R375-R381.
20. Marcantonio ER, Kiely DK, Simon SE, Orav EJ, Jones RN, Murphy KM, et al. Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:963-969.
21. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Confusion assessment method in the diagnostics of delirium among aged hospital patients: would it serve better in screening than as a diagnostic instrument? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1112-119.
22. Inouye SK, Leo-Summers L, Zhang Y, Bogardus ST, Leslie DL, Agostini JV. A chart-based method for identification of delirium: validation compared with interviewer rating using the confusion assessment method. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:312-318.
23. Villalpando BJM, Pineda M, Palacios P, Reyes J, Villa A, Gutiérrez LM. Incidence of delirium, risk factors and long-term survival of elderly patients hospitalized in a medical specialty teaching hospital in Mexico City. *Int Psychogeriatrics* 2003;15:325-336.
24. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:118-125.
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
26. Young J, Leentjens A, Georgec J, Olofsson B, Gustafson Y. Systematic approaches to the prevention and management of patients with delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 2008;65:267-272.
27. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick N. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:516-522.
28. Skrobik Y. Delirium Prevention and Treatment. *Crit Care Clin* 2009;25:585-591.
29. Tabet N, Hudson S, Sweeny V, Sauer J, Bryant C, et al. An educational intervention can prevent delirium on medical wards. *Age Ageing* 2005;34:152-156.
30. Jasso J, Tovar A, Cuadros J. Prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada a la población geriátrica de un hospital privado de la Ciudad de México. *Med Int Mex* 2011;27(6):527-534.
31. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007;68:11-21.
32. Michaud L, Büla C, Berney A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F, et al. Delirium: Guidelines for general hospitals. *Journal of Psychosomatic Research* 2007;62:371-383.

Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia *in vitro* de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína

Marco Aurelio Rendón Medina,* Areli Reyes Arcos,* José Binet Rosas Bello,* Federico Rodríguez Weber**

RESUMEN

Objetivo: revisar los índices de resistencia de *E. coli* y de *E. coli* ESBL (betalactamasa resistente) a quinolonas, nitrofurantoína y trimetoprima-sulfametoxazol en medios de urocultivos.

Material y método: estudio de cohorte, transversal y descriptivo efectuado entre agosto de 2011 y enero de 2012 en el Hospital Ángeles del Pedregal. Los criterios de inclusión fueron: urocultivos positivos separados en tres grupos: grupo A: externos; grupo B: internados y grupo C: pacientes en unidades de terapia intensiva, cuidados coronarios intensivos y cuidados intensivos pediátricos.

Resultados: se incluyeron 738 urocultivos positivos. El grupo A tuvo resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (56.46%), a quinolonas (levofloxacina 29.74%, ciprofloxacina 8.18% y norfloxacina 13.36%) y a nitrofurantoína (8.18%). El grupo B mostró resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (71.69%), quinolonas (levofloxacina 49.05%, ciprofloxacina 43.49%, norfloxacina 26.41%) y a la nitrofurantoína (5.6%). En el grupo C se encontró resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (66.66%), quinolonas (levofloxacina 66.66%, ciprofloxacina 66.66%, norfloxacina 33.33%) pero no a la nitrofurantoína.

Conclusión: en los diferentes servicios hospitalarios existe alta resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. El índice de menor resistencia para infección de vías urinarias no complicadas ambulatorias fue a ciprofloxacina. Intrahospitalariamente se encontró menor resistencia a la norfloxacina mientras que para pacientes en la unidad de terapia intensiva el tratamiento debe individualizarse.

Palabras clave: infección de vías urinarias, *E. coli*, *E. coli* ESBL, resistencia a antimicrobianos, México.

ABSTRACT

Objective: To revise the resistance pattern of *E. coli* and *E. coli* BLEE (toward quinolones, nitrofurantoin and trimetoprima-sulfametoxazol) in all urocultives taken between August, 2011 and January, 2012 in Angeles del Pedregal Hospital.

Material and Method: It is a transversal cohort descriptive study. The inclusion criteria were positive urocultives taken between August 2011 up to January 2012, separated in 3 groups: Group A. external, Group B internal and Group C intensive care unit, intensive coronary care and pediatric intensive care unit.

Results: There were included 738 positive urocultives. In group A, TMP/SMZ showed a resistance of 56.46% and a quinolones resistance of (Levofloxacin 29.74%, Ciprofloxacin 8.18% and Norfloxacin 13.36%) and nitrofurantoin 8.18%. Group B presented a resistance of 71.69% to TMP/SMZ, to quinolones (levofloxacin 49.05%, Ciprofloxacin 43.49% and Norfloxacin 26.41%) and nitrofurantoin of 5.6%. In group C was founded a 66.6% resistance to TMP/SMZ, to quinolones (Levofloxacin 66.66%, Ciprofloxacin 66.66% and Norfloxacin 33.33%) and Nitrofurantoin 0%.

Conclusion: There is a high resistance toward TMP/SMZ in all hospital levels. The lower index of resistance in non-complicated, ambulatory UTIS is to ciprofloxacin. In-hospital, the lower resistance is to norfloxacin, while in the intensive care unit should be an individualized treatment.

Key words: Urinary tract infection (IVU), *E. coli*, *E. coli* ESBL, antimicrobial resistance. Mexico.

* Interno de pregrado.

** Médico internista, profesor adjunto de la especialidad de Medicina Interna, jefe de la División de Educación Médica. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Este artículo debe citarse como: Rendón-Medina MA, Reyes-Arcos A, Rosas Bello JB, Rodríguez-Weber F. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia *in vitro* de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. Med Int Mex 2012;28(5):434-439.

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

Recibido: 13 de junio 2012. Aceptado: agosto 2012.

www.nietoeditores.com.mx

Las infecciones de las vías urinarias implican la coexistencia de una estirpe de microorganismos con número suficiente para causar, o no, síntomas clínicos. Existen diversas clasificaciones: infección no complicada de la vía inferior, pielonefritis no complicada, infección de vías urinarias complicadas con o sin pielonefritis, sepsis urinaria, uretritis y especiales (prostatitis, epididimitis y orquitis). También existen subdivisiones acordes con el tiempo de evolución, agudas o crónicas, sintomáticas o asintomáticas.¹

Las infecciones de las vías urinarias son unas de las tres principales causas de infecciones nosocomiales (heridas quirúrgicas, respiratorias y urinarias). Estas últimas son responsables de 80% de las infecciones nosocomiales asociadas con sondas vesicales.² También son causa de infecciones adquiridas en la comunidad. En infecciones de las vías urinarias no complicadas, el patógeno más frecuente, con incidencia de hasta 80%, es *E. coli*, y el sexo femenino el más afectado.³ Otros agentes patógenos suelen ser causantes de esta infección: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, etc. Y aunque estos son menos frecuentes que *E. coli*, en ocasiones son más agresivos; como es el caso de *S. saprohiticus*.³

En el paciente ambulatorio la incidencia es incierta debido a una variabilidad abismal entre los signos y síntomas. Por ejemplo, el cuadro clínico en mujeres puede ser engañoso, a causa de la bacteriuria asintomática con cultivos que pueden desarrollar, incluso, 10⁵ bacterias por mL sin síntomas.⁴ Estos cuadros son muy frecuentes en pacientes embarazadas.⁴ En niños entre 3-5 años también suele existir bacteriuria asintomática, mientras que los niños de un año suelen padecer fiebre.⁵ Los pacientes en edades entre 18-30 años tienen, aproximadamente, un episodio cada dos años.⁶ El 25-50% llega a padecer infecciones recurrentes de las vías urinarias.⁶ En los países en desarrollo se registra mayor frecuencia de bacteriuria asintomática porque las condiciones de higiene suelen ser deficientes y predisponen a este padecimiento.⁴ Esta infección es, principalmente, causada por bacilos aerobios grampositivos.⁴ Es común que los patógenos que invaden en la bacteriuria asintomática sean los mismos que en la infección sintomática de vías urinarias.⁴

En la incidencia y en los patógenos aislados en diversos estudios existen variantes. Los patógenos más frecuentes vienen de la flora intestinal. Es bien conocido el mecanismo de infección “ascendente”, donde el patógeno es

arrastrado desde la uretra hasta la vejiga y de ahí por los uréteres puede llegar hasta los riñones. Las mujeres son más vulnerables porque su uretra es más corta, además de patógenos vaginales que también pueden invadirla.⁷ Las mujeres, durante el coito, embarazo y parto sufren traumatismos uretrales o vesicales que facilitan la proliferación o entrada de bacterias a la vía urinaria.⁸ En niños y en adultos las infecciones pueden producir reflujo de orina y, de esta forma, daño renal.^{5,6,9} En adultos hombres las infecciones recurrentes suelen complicarse con prostatitis crónica, prolongando su tratamiento hasta cuatro semanas de antimicrobianos. Cuando no se corrige la prostatitis crónica puede producir dolor pélvico y afectar la calidad de vida del individuo.⁹ La uretritis y la cistitis no hemorrágicas son una repercusión tisular menor. Mientras que la prostatitis, pielonefritis y la colección supurativa renal tienen gran invasión tisular.¹

El diagnóstico de infección de vías urinarias sintomática suele ser sencillo; en cambio, la bacteriuria asintomática es un reto. Los métodos preferidos son el EGO, que orienta al diagnóstico y, en muchos casos, es el único estudio que se realiza. Existe un gran número de pacientes en quienes se sostiene el diagnóstico sólo con la clínica, en caso de no haber mejoría se solicita un EGO e incluso un urocultivo. Para considerar positivo un urocultivo y documentar infección en la vejiga se necesita un crecimiento bacteriano mayor de unidades formadoras de colonias con asociación de síntomas.¹⁰

En las últimas décadas se ha visto, de forma alarmante, el aumento de resistencias en todos los microorganismos; esto se ha convertido en un problema, pues las cepas mutantes se dispersan de forma preocupante, sobre todo en el medio intrahospitalario. Los mecanismos por los que incrementan su resistencia son: plásmidos, transposones y bacteriófagos. Todos tienen en común que es la adaptación de un fragmento de ADN recombinante extranjero que se añade al genoma del patógeno; o bien de forma inicial en mutaciones en el genoma de una bacteria.⁷

Uno de los principales problemas que afrontan las secretarías de control de infecciones es el abuso y uso inapropiado de antimicrobianos.⁷ Existen otros factores de riesgo para infección de vías urinarias nosocomiales: edad, diabetes, lesión de médula espinal, sondas uretrales o cateterismo.¹¹ Para infecciones recurrentes de las vías urinarias adquiridas en la comunidad bastan: la genética,

promiscuidad sexual, anomalías urogenitales (malformaciones), menopausia y cirugía pélvica previa.¹¹

La resistencia suele ir en aumento en los patógenos; para *E. coli* se ha observado incremento en la resistencia ante los antimicrobianos de primera línea que tradicionalmente eran suficientes para su tratamiento.¹² Esta resistencia emergente se debe a la mutación de cepas susceptibles y a la diseminación de las sepas ya resistentes.¹² Quizá la profilaxis en el tratamiento de infecciones de vías urinarias recurrentes estimule la producción de mutaciones en los distintos patógenos.¹² Existen estudios que demuestran que el uso profiláctico de trimetoprima-sulfametoxazol, por lo menos en niños, reduce el número de infecciones de vías urinarias recurrentes.⁴ Otros estudios reportan un patrón de aumento en la resistencia hacia las fluoroquinolonas, mientras permanecen constantes la sensibilidad ante nitrofurantoína, fosfomicina y mecillinam.¹⁰ Hacen mención ante *E. coli* ESBL (betalactamasa resistente) con un patrón de resistencia extendido y conservando la sensibilidad ante fosfomicina y amoxicilina con clavulanato.¹⁰

En Estados Unidos existe evidencia de que la resistencia de los patógenos ante trimetoprima-sulfametoxazol es relativamente baja (17%) en infección de vías urinarias no complicadas.³ Este fármaco es de elección para tratamiento empírico de infección de vías urinarias no complicadas.³ La resistencia de *E. coli* ante las fluoroquinolonas es sólo de 2.5%, justificando su indicación sólo en infección de vías urinarias complicadas o cuando el antibiograma lo recomiende.³ Según las guías de la IDSA para tratamiento empírico de infecciones de vías urinarias no complicadas el tratamiento de elección es trimetoprima-sulfametoxazol o nitrofurantoína.¹⁰ Consideran que debe individualizarse el tratamiento en función de la resistencia local y de las condiciones epidemiológicas de cada región.^{10,13-16}

El objetivo de este estudio es revisar el patrón de resistencia de *E. coli* y *E. coli* ESBL (ante quinolonas, nitrofurantoína y trimetoprima-sulfametoxazol) en todos los urocultivos tomados entre agosto de 2011 y enero de 2012 en el Hospital Ángeles del Pedregal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, transversal y descriptivo efectuado en el Hospital Ángeles del Pedregal de la Ciudad de México. Los criterios de inclusión al estudio fueron: urocultivos

positivos tomados durante agosto de 2011 hasta enero de 2012 en el hospital. Se separaron en tres grupos: Grupo A. externos. Grupo B internados y Grupo C pacientes de la terapia intensiva, unidad de cuidados coronarios intensivos y unidad de cuidados intensivos pediátricos. Los criterios de exclusión fueron cultivos sin desarrollo. El objetivo es valorar la incidencia de bacterias (*E. coli* y *E. coli* ESBL) en los tres grupos y la resistencia antimicrobiana ante quinolonas, nitrofurantoína y trimetoprima-sulfametoxazol.

RESULTADOS

General (todos los cultivos)

En el estudio se incluyeron 738 urocultivos positivos, la edad promedio de los pacientes fue de 52.78 años. (Cuadro 1.) El sexo de mayor afectación fue el femenino con 73.44% (n=542) mientras el masculino fue afectado en 26.56% (n=196) (Cuadro 2). De todos los cultivos 72.22% (n=533) experimentó algún tipo de resistencia a un medicamento o a varios. El resto 27.78% (n=205) no experimentó resistencia (Cuadro 3). El patógeno más frecuente en el global de pacientes fue *E. coli* con 37.12% (n=291), seguida por *E. coli* ESBL con 15.31% (n= 120) y, posteriormente, el grupo de otros 9.44% (n= 74) (Cuadro 4). El medicamento con mayor resistencia fue del grupo de otros (ampicilina, cefalosporinas...) con

Cuadro 1. Edad de los pacientes en quienes se realizaron cultivos

| Total de cultivos | Edad promedio | Mediana | Moda |
|-------------------|---------------|---------|------|
| n = 738 | 52.78 | 56 | 59 |

Cuadro 2. Participantes por género

| Género | Número | Porcentaje |
|-----------|--------|------------|
| Masculino | 196 | 26.56 |
| Femenino | 543 | 73.44 |
| Total | 738 | 100 |

Cuadro 3. Frecuencia de cultivos con algún tipo de resistencia

| Resistencia | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------|------------|------------|
| Sí | 533 | 72.22 |
| No | 205 | 27.78 |
| Total | 738 | 100 |

Cuadro 4. Frecuencia de microorganismos patógenos

| Microbio | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|------------|------------|
| <i>E. coli</i> | 291 | 37.12 |
| <i>E. coli</i> ESBL* | 120 | 15.31 |
| Otro | 74 | 9.44 |
| <i>C. albicans</i> | 69 | 8.80 |
| <i>C. glabrata</i> | 54 | 6.89 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 39 | 4.97 |
| <i>E. faecalis</i> | 33 | 4.21 |
| <i>P. aureginosa</i> | 27 | 3.44 |
| <i>P. mirabilis</i> | 26 | 3.32 |
| <i>S. agalactiae</i> | 20 | 2.55 |
| <i>M. morgani</i> | 10 | 1.28 |
| <i>S. epidermidis</i> | 7 | 0.89 |
| <i>G. vaginalis</i> | 5 | 0.64 |
| <i>E. cloacae</i> | 5 | 0.51 |
| <i>S. bovis</i> | 4 | 100 |
| Total | 784 | 100 |

*ESBL = betalactamasa resistente. Nota: existieron cultivos positivos para dos o más patógenos.

26.36% (n=490) seguido por ampicilina más sulbactam con 19.04% (n=354) en tercer puesto trimetoprima-sulfametoxazol con 18.34% (n=341) (Cuadro 5). De las quinolonas la de menos resistencia fue norfloxacin con 5.9% (n=111) (Cuadro 5).

***E. coli*: resistencia general**

De los 291 cultivos positivos para *E. coli* 87.28% (n=254) tuvieron algún patrón de resistencia a uno o varios medicamentos. (Cuadro 6). De los 291 cultivos positivos para *E. coli* 59.45% (n=173) tuvieron resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (Cuadro 7). Y de estos, sólo 7.56% (n=22) experimentaron resistencia a nitrofurantoína, a levofloxacina 32.30% (n=94), a ciprofloxacina 32.99% (n=96) y a norfloxacin 16.15% (n=47). (Cuadro 8)

***E. coli* ESBL: resistencia general**

Del total de cultivos positivos para *E. coli* ESBL 120, 93.33% (n=112) tuvo resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 43.33% (n=52) a nitrofurantoína, 76.67% (n=92) a levofloxacina, 72.50% (n=87) a ciprofloxacina. Mientras que a norfloxacin 40% (n=48) de resistencia (Cuadro 7).

Por grupo de procedencia

El grupo A de pacientes internados representó 25.88% (n=191), el grupo B de pacientes ambulatorios 61.52%

Cuadro 5. Resistencia general a los medicamentos

| Medicamento | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|------------|------------|
| Ampicilina + sulbactam | 354 | 19.04 |
| Trimetoprima-sulfametoxazol | 341 | 18.34 |
| Levofloxacino | 231 | 12.43 |
| Ciprofloxacino | 230 | 12.37 |
| Norfloxacin | 111 | 5.97 |
| Nitrofurantoína | 102 | 5.49 |
| Otros | 490 | 26.36 |
| Total | 1859 | 100 |

Cuadro 6. Resistencia general de *E. coli*

| Resistencia | R. positiva | R. negativa | Total |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Positivos para <i>E. coli</i> | 254 | 37 | 291 |
| Negativos para <i>E. coli</i> | 279 | 168 | 447 |
| Total | 533 | 205 | 738 |

Cuadro 7. Resistencia general de *E. coli* a trimetoprima-sulfametoxazol

| Resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol | R. positiva | R. negativa | Total |
|---|-------------|-------------|-------|
| Positivos para <i>E. coli</i> | 173 | 118 | 291 |
| Negativos para <i>E. coli</i> | 168 | 279 | 447 |
| Total | 341 | 397 | 738 |

(n=454) y el grupo C pacientes de la terapia intensiva 12.60% (n=93) (Cuadro 9).

Grupo A (pacientes internos)

E. coli

De los 191 pacientes internados en los distintos servicios (cirugía, ortopedia, urología, ginecología, pediatría y medicina interna) sólo 27% (n=53) tenían *E. coli*, de esos 53 cultivos 71.69% (n=38) tuvieron resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 49.05% (n=26) a levofloxacina, 43.49% (n=23) a ciprofloxacina, 5.6% (n=3) a nitrofurantoína y 26.41% (n=14) a norfloxacin (Cuadros 8 y 10).

***E. coli* ESBL**

De los 191 urocultivos positivos de pacientes internados, sólo 15.18% (n=29) resultaron con *E. coli* ESBL y de estos:

Cuadro 8. Distribución de las resistencias por grupo de procedencia

| Fármaco | Internos | Externos | UTI* | Patógeno |
|-------------------------------|-----------------|------------------|----------------|---------------------|
| trimetoprima-sulfametoxazol** | 71.69% (n = 38) | 56.46% (n = 131) | 66.66% (n = 4) | <i>E. coli</i> |
| | 96.55% (n = 28) | 17.18% (n = 78) | 100% (n = 6) | <i>E. coli</i> ESBL |
| Nitrofurantoína | 5.6% (n = 3) | 8.18% (n = 19) | 0% (n = 0) | <i>E. coli</i> |
| | 51.72% (n = 15) | 7.48% (n = 34) | 50% (n = 3) | <i>E. coli</i> ESBL |
| Levofloxacina | 49.05% (n = 26) | 27.58% (n = 64) | 66.66% (n = 4) | <i>E. coli</i> |
| | 79.31% (n = 23) | 14.09% (n = 64) | 83.33% (n = 5) | <i>E. coli</i> ESBL |
| Ciprofloxacina | 43.49% (n = 23) | 29.74% (n = 69) | 66.66% (n = 4) | <i>E. coli</i> |
| | 72.41% (n = 21) | 13.43% (n = 61) | 83.33% (n = 5) | <i>E. coli</i> ESBL |
| Norfloxacina | 26.41% (n = 14) | 13.36% (n = 31) | 33.33% (n = 2) | <i>E. coli</i> |
| | 41.37% (n = 12) | 6.82% (n = 31) | 83.33% (n = 5) | <i>E. coli</i> ESBL |

*UTI = unidad de terapia intensiva. **TMP/ZMS = trimetoprima/sulfametoxazol.

Cuadro 9. Frecuencia de cultivos por grupo

| Grupo | Número | Porcentaje |
|-------------------|--------|------------|
| Interno | 191 | 25.88 |
| Externo | 454 | 61.52 |
| Terapia intensiva | 93 | 12.60 |
| Total | 738 | 100 |

Cuadro 10. Índice de incidencia de *E. coli* en función del grupo de procedencia

| <i>E. coli</i> | Internos | Externos | UTI* | Total |
|----------------|----------|----------|------|-------|
| Positivos | 53 | 232 | 6 | 291 |
| Negativos | 138 | 222 | 87 | 447 |
| Total | 191 | 454 | 93 | 738 |

*UTI = unidad de terapia intensiva.

96.55% (n=28) experimentaron resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 51.72% (n=15) a nitrofurantoína, 79.31% (n=23) a levofloxacina, 72.41% (n=21) a ciprofloxacina y 41.37% (n=12) a norfloxacina (Cuadros 8 y 11).

Grupo B (pacientes externos)

E. coli

De los 454 urocultivos de pacientes externos (consulta externa) sólo 232 fueron positivos para *E. coli*. De esos 232 cultivos, 56.46% (n=131) tuvieron resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 27.58% (n=64) a levofloxacina, 29.74% (n=69) a ciprofloxacina, 8.18% (n=19) a nitrofurantoína y 13.36% (n=31) a norfloxacina (Cuadros 8 y 10).

Cuadro 11. Índice de incidencia de *E. coli* ESBL* en función del grupo de procedencia

| <i>E. coli</i> ESBL* | Internos | Externos | UTI** | Total |
|----------------------|----------|----------|-------|-------|
| Positivos | 29 | 85 | 6 | 120 |
| Negativos | 162 | 369 | 87 | 618 |
| Total | 191 | 454 | 93 | 738 |

ESBL = betalactamasa resistente. **UTI = unidad de terapia intensiva.

E. coli ESBL

De los 454 cultivos de pacientes externos sólo 85 resultaron con *E. coli* ESBL. De esos cultivos 17.18% (n=78) fueron resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol, 7.48% (n= 34) a nitrofurantoína, 14.09% (n=64) a levofloxacina, 13.43% (n=61) a ciprofloxacina y 6.82% (n=31) a norfloxacina (Cuadros 8 y 11).

Grupo C (pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva)

E. coli

En la terapia intensiva incluyeron (Unidad de Cuidados Coronarios, Unidad de Terapia y la Intensiva Pediátrica) de un total de 93 urocultivos sólo seis cultivos desarrollaron *E. coli*. De esos seis cultivos: 66.66% (n=4) tuvo resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 0% (n=0) a nitrofurantoína, 66.66% (n=4) a levofloxacina, 66.66% (n=4) a ciprofloxacina y 33.33% (n=2) a norfloxacina (Cuadros 8 y 10).

E. coli ESBL

De todos los cultivos de la Unidad de Terapia intensiva (n=93) sólo desarrollaron (n=6) *E. coli* ESBL. (Cuadro

4) De los seis cultivos el 100% (n=6) tuvo resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 50% (n=3) a nitrofurantoína, 83.33% (n=5) a levofloxacina, 83.33% (n=5) a ciprofloxacina y 83.33% (n=5) a norfloxacina (Cuadros 8 y 11).

Análisis

El objetivo del tratamiento es erradicar el agente causal. Según las guías de la IDSA y el Primer Consenso Nacional de Manejo Antimicrobiano de Infecciones Urinarias del 2005 (Primer CNSMAIU) recomiendan trimetoprima-sulfametoxazol siempre y cuando la tasa de resistencia sea menor a 27%. En nuestro estudio encontramos una resistencia de 56.46% en los pacientes que dieron muestra por la consulta externa. Es evidente que trimetoprima-sulfametoxazol queda descartada como tratamiento empírico en nuestro medio. Otra opción son las fluoroquinolonas y ellos recomiendan pasar directamente a ellas cuando la resistencia sea mayor a 27% a trimetoprima-sulfametoxazol. La resistencia a levofloxacina es de 29.74%, ciprofloxacina 8.18% y norfloxacina 13.36%, dejando como opción terapéutica a la ciprofloxacina como terapia empírica para los pacientes con infección de vías urinarias no complicadas.^{1,5,9,10}

El patrón de resistencia en el medio intrahospitalario es aún más amplio. Las guías de la IDSA y el Primer CNSMAIU de 2005 recomiendan iniciar el tratamiento con fluoroquinolonas y después adecuarlo al antibiograma del paciente. En nuestro medio, la resistencia intrahospitalaria es: levofloxacina 49.05%, ciprofloxacina 43.49% y norfloxacina 26.41%, dejando como mejor opción norfloxacina entre todas las quinolonas.^{1,5,9,10}

En la terapia intensiva el espectro debe individualizarse según la función renal y condiciones de cada paciente. Por esta razón sólo se expone la resistencia de 66.66% a quinolonas. Queda la opción de iniciar el tratamiento con aminoglucósidos adecuados a la función renal o una cefalosporina de tercera generación.

CONCLUSIÓN

En todos los niveles hospitalarios existe alta resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. El índice de menor resistencia en nuestro medio (para infección de vías urinarias no complicadas ambulatorias) lo tuvo la ciprofloxacina. El índice de menor resistencia en el medio intrahospitalario

fue para la norfloxacina; en la unidad de terapia intensiva debe individualizarse el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Barragán AIA, Barriga G, Calderón F, y col. Primer Consenso Nacional de Manejo Antimicrobiano de Infecciones de Vías Urinarias en el Adulto. Boletín del Colegio Mexicano de Urología 2005;20(2):46-57.
2. Ducl G, Fabry J, Nicolle L, y col. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía Práctica. WHO/CDS/EPH 2002;12
3. Mehnert-kay, Susan MD. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections. University of Oklahoma College of Medicine, Tulsa, Oklahoma. AAFP 2006;72(3):451-456.
4. Turpin CA, Minkah B, Danso KA, Frimpong EH. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women attending antenatal clinic at Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. Ghana Med J 2007;41(1):26-29.
5. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Infection in Children. N Engl J Med 2011;365(3): 239-250.
6. Craig JM, Simpson J, Williams G, et al. Antibiotic Prophylaxis and Recurrence Urinary Tract Infection in Children. N Eng J Med 2009;361:1748-1759.
7. Manikandan S, Ganesapandian S, Singh Manoj, et al. Antimicrobial Susceptibility Pattern of Urinary Tract Infection Causing Human Pathogenic Bacteria. Asian Journal of Medical Sciences 2011;3(2):56-60.
8. Manikandan S, Ganesapandian S, Singh Manoj, et al. Emerging of Multidrug Resistance Human Pathogens from Urinary Tract Infections. Current Research in Bacteriology 2011;4(1):9-15
9. Scheaffer A. Chronic Prostatitis and the Chronic Pelvic Pain. N Engl J Med 2006; 355(16):1690-1698.
10. Hooton T. Uncomplicated Urinary Tract Infection. N Engl J Med 2012;366(11):1028-1037.
11. Nimri L, Batchoun R. Community-Acquired Urinary Tract Infections in Rural Area: Predominant Uropathogens, and their Antimicrobial Resistance. Webmed Central Microbiology 2010;1(9): WMC00679.
12. Johnson JR, Menard M, Johnston M, et al. Epidemic Clonal Groups of Escherichia coli as a Cause of Antimicrobial-Resistant Urinary Tract Infections in Canada 2002 to 2004. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(7):2733-2739.
13. Castellanos M, Cruz B, Dávalos M y col. Guía de Práctica Clínica: prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primero y segundo nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2008.
14. Medécigo A, Arrieta R, Cabrera L, y col. Guía de Práctica Clínica: diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario bajo durante el embarazo en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2008.
15. Díaz Ponce H, Sandoval A. Infección de vías urinarias en pediatría. Enf Infecc y Micro Biol 2002;22(1):14-19.
16. Esquivel-Molina C, Barbachano-Rodríguez E, Ávila-Romero H, et al. Perfil microbiológico en infección urinaria asociada a catéter vesicouretral. MEDICRIT 2007;4(3):59-65.

Particularidades del absceso hepático amebiano en México: revisión de una cohorte de pacientes del Hospital General del Estado de Sonora

Jorge Gabriel Puebla Clark,* Martha Carolina Alday Noriega,** Daniel Hugo Peña Ríos***

RESUMEN

Antecedentes: los abscesos hepáticos amebianos son frecuentes en nuestro país; sin embargo, no se cuenta con estadísticas propias de nuestro medio que permitan establecer las diferencias que pueden encontrarse con respecto a lo reportado en la bibliografía internacional.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado mediante el análisis de 50 expedientes de pacientes con diagnóstico de absceso hepático amebiano atendidos en el Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours, entre noviembre de 2005 y noviembre de 2007. Se identificaron las características clínicas, radiológicas y de laboratorio.

Resultados: se identificaron 48 abscesos que cumplieron los criterios para diagnóstico de absceso hepático amebiano y dos como absceso hepático piógeno. La edad promedio al diagnóstico fue de 40 años y 78% de los pacientes eran de sexo masculino. La estancia media intrahospitalaria fue de 11 días. En 54% de los pacientes se consideró, por lo menos, algún diagnóstico diferencial. El ultrasonograma reportó 38 de los abscesos como únicos. La complicación más común fue la rotura hacia el peritoneo. Todos los pacientes que se complicaron durante la estancia intrahospitalaria tenían desde su ingreso, por lo menos, un criterio ultrasonográfico para drenaje.

Conclusiones: en este estudio se observaron pacientes con abscesos hepáticos amebianos de mayor tamaño, con tasas de complicaciones más elevadas y con menor respuesta al tratamiento médico en comparación con lo reportado en la bibliografía internacional. Además, pudo apreciarse que en los pacientes con criterios de drenaje ultrasonográficos desde su ingreso, las complicaciones fueron más frecuentes si no se les aplicaba drenaje en las primeras 24 horas.

Palabras clave: absceso hepático amebiano, México, Hospital General del Estado de Sonora.

ABSTRACT

Background: amoebic liver abscesses are common in our country, however, statistics are not specific to our environment that establish the differences that can be found with respect to that reported in the international literature.

Methods: Retrospective study by analyzing 50 cases of patients with amoebic liver abscess treated at the General Hospital of Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours, between November 2005 and November 2007. We identified the clinical, radiological and laboratory.

Results: We identified 48 abscesses that met the criteria for diagnosis of amoebic liver abscess and two as pyogenic liver abscess. The average age at diagnosis was 40 years and 78% of patients were male. The average stay in the hospital was 11 days. In 54% of patients were considered, at least some differential diagnosis. The ultrasonogram reported 38 as sole abscesses. The most common complication was rupture into the peritoneum. All patients were complicated during the hospital stay had since joining, at least, an ultrasonographic criteria for drainage.

Conclusions: In this study it was possible to observe patients with amoebic liver abscesses larger with higher complication rates and less responsive to medical therapy compared with those reported in the international literature. Furthermore, it was realized that in patients with ultrasonographic criteria since joining drainage, complications were more frequent if drainage were not covered in the first 24 hours.

Key words: amoebic liver abscess, Mexico, General Hospital of Sonora.

* Médico, residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna.

** Médico, residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.

*** Médico Internista-Reumatólogo, adscrito al servicio de Medicina Interna.
Hospital General del Estado de Sonora.

j.puebla.c@hotmail.com

Recibido: 15 de junio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Puebla-Clark JG, Alday-Noriega MC, Peña-Ríos DH. Particularidades del absceso hepático amebiano en México: revisión de una cohorte de pacientes del Hospital General del Estado de Sonora. Med Int Mex 2012;28(5):440-445.

Correspondencia: Dr. Jorge Gabriel Puebla Clark. Calle José Carmelo 48, Hermosillo 83130, Son, México. Correo electrónico:

www.nietoeditores.com.mx

El hígado es el órgano intraabdominal donde con más frecuencia crecen abscesos; de la totalidad de colecciones intraabdominales, 25% son viscerales y cerca de la mitad hepáticas.¹

Por lo general, el absceso hepático amebiano es una enfermedad fácil de tratar y con resultados clínicos favorables; sin embargo, se estima que su tasa de mortalidad puede llegar a 10%^{2,3} derivada, principalmente, de pacientes con diagnóstico tardío y sin tratamiento, lo que favorece la rotura del absceso hacia el tejido circundante y la diseminación de su contenido por vía hematogena o por contigüidad con otros órganos.^{4,5} Otras variables que afectan la morbilidad y mortalidad son: el número de abscesos, las causas mixtas, la edad del paciente, comorbilidades y tipo de tratamiento recibido, entre otras.²

En el Hospital General del Estado de Sonora existe una gran afluencia de pacientes con esta enfermedad que reciben tratamiento médico y quirúrgico. En esta revisión se busca documentar las principales características clínicas, de laboratorio y radiológicas de esos pacientes, con la finalidad de crear estadísticas propias de nuestro medio que sirvan para ofrecer mejor atención y como base para la futura realización de estudios prospectivos.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo que consistió en la búsqueda de números de expedientes de pacientes egresados con diagnóstico de absceso hepático amebiano entre noviembre de 2005 y noviembre de 2007. Se obtuvieron 66 expedientes a través de la base de datos del programa hospitalario ASSIST de los que se descartaron siete por no haberse encontrado el expediente físico en los archivos del hospital, uno porque la información era insuficiente en los datos de laboratorio, dos por datos incompletos en el estudio de ultrasonido y seis porque el diagnóstico final no fue absceso hepático amebiano. Sólo se incluyeron al análisis 50 expedientes.

Para fines de este estudio se estableció el diagnóstico de absceso hepático amebiano en los pacientes que cumplieran los siguientes criterios: 1) síntomas y signos compatibles con el diagnóstico de absceso hepático amebiano, 2) identificación de una lesión ocupante de espacio en hígado compatible con absceso hepático amebiano, 3) respuesta clínica favorable al tratamiento con metronidazol, y 4) falta de demostración del diagnóstico de absceso piógeno o fúngico, o ambos.

El diagnóstico de absceso hepático piógeno o fúngico se estableció como probable en los pacientes cuya imagen ultrasonográfica permitió la visualización de gas o de más de un absceso hepático, y se consideró diagnóstico definitivo sólo en quienes se obtuvo muestra del contenido del absceso y se aisló algún microorganismo mediante cultivo.

Los criterios de drenaje son los mismos que se registran en la bibliografía médica internacional^{2,6-9} y se definieron mediante ultrasonografía: 1) absceso mayor de 10 cm de diámetro o con más de 500 mL de volumen, 2) localización en el lóbulo izquierdo, 3) localización a menos de 1 cm del diafragma o de la cápsula hepática, lo que se consideró: “riesgo de rotura inminente”.

Enseguida de incluir a los pacientes al estudio, se describieron las características clínicas, de laboratorio y radiológicas, el tratamiento indicado, médico e intervencionista, con especial acento en los pacientes con criterios de drenaje a su ingreso y a quienes se les drenaron los abscesos en las primeras 24 horas del diagnóstico.

Los datos obtenidos se analizaron con métodos matemáticos convencionales y se expresaron en términos de promedio, porcentaje, desviación estándar y números absolutos.

RESULTADOS

Se analizaron 50 casos, 48 se clasificaron como absceso hepático amebiano y dos de ellos como absceso piógeno. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 40 años, y 78% de los pacientes eran de sexo masculino. La estancia media intrahospitalaria fue de 11 días, con desviación estándar de 8.17 días (Cuadro 1).

Los principales diagnósticos diferenciales fueron: neumonía, derrame pleural y absceso piógeno (Figura 1).

Se obtuvieron muestras para cultivo del contenido del absceso en 18 pacientes, de los que sólo en dos (11.11%) se identificó un agente bacteriano: en uno *Streptococcus* sp y en otro *Enterococcus cloacae*, ambos se diagnosticaron como abscesos piógenos. Otro paciente tuvo gas en el contenido del absceso visualizado por ultrasonido, pero no se logró identificar un agente microbiano causal, por lo que no pudo corroborarse el diagnóstico de absceso piógeno.

En la Figura 2 se muestran los principales resultados obtenidos en las radiografías de tórax y abdomen, que no fueron de mucha utilidad para el diagnóstico.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de absceso hepático en el Hospital General del Estado de Sonora

| Características | Resultados |
|---|-------------|
| Número total de abscesos: n (%) | |
| Amebianos | 48 (96%) |
| Piógenos | 2 (4%) |
| Fúngicos | 0 (0%) |
| Sexo: n (%) | |
| Masculino | 38 (76%) |
| Femenino | 12 (24%) |
| Edad: | |
| Media - Años/DE | 40.22 ± 5.6 |
| < 20 años (%) | 1 (2%) |
| 20 – 29 años (%) | 7 (14%) |
| 30 – 39 años (%) | 16 (32%) |
| 40 – 49 años (%) | 14 (28%) |
| > 50 años (%) | 12 (24%) |
| Días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico: | |
| Media - Días | 11 ± 8.17 |
| < 10 días | 16 |
| 10 – 19 días | 15 |
| 20 – 29 días | 7 |
| > 30 días | 12 |
| Signos y síntomas: | |
| Fiebre | 46 (92%) |
| Diarrea | 21 (42%) |
| Hepatodinia | 44 (88%) |
| Hepatomegalia | 34 (68%) |
| Días de estancia intrahospitalaria: | |
| Media - DÍAS-DE | 11 ± 8.17 |
| < 10 días | 30 |
| 10 – 19 días | 12 |
| 20 – 29 días | 7 |
| > 30 días | 1 |
| Recurrencia: n (%) | |
| Antes de 1 año | 4 (8%) |
| Después de 1 año | 4 (8%) |
| Acudieron a consulta de control – n (%) | |
| | 10 (20%) |

El ultrasonograma de hígado reportó 38 de los abscesos (76%) como únicos: 28 (56%) se ubicaron en el lóbulo derecho, 4 (8%) en el lóbulo izquierdo, los seis restantes (12%) abarcaron ambos lóbulos. Los otros 12 abscesos (24%) fueron múltiples; 9 (18%) se encontraron en el lóbulo derecho y 3 (6%) en ambos lóbulos de la glándula hepática. (Cuadro 2)

En los estudios de laboratorio se identificaron 18 pacientes (36%) con anemia, la mayoría grado I según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

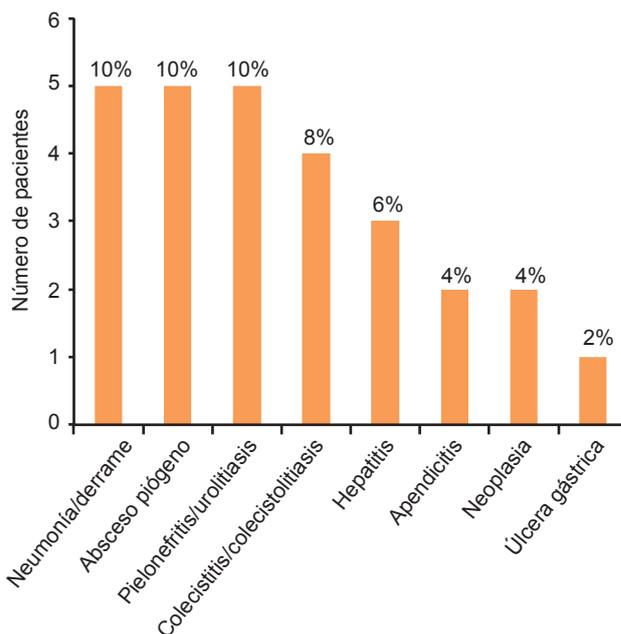


Figura 1. Diagnósticos diferenciales

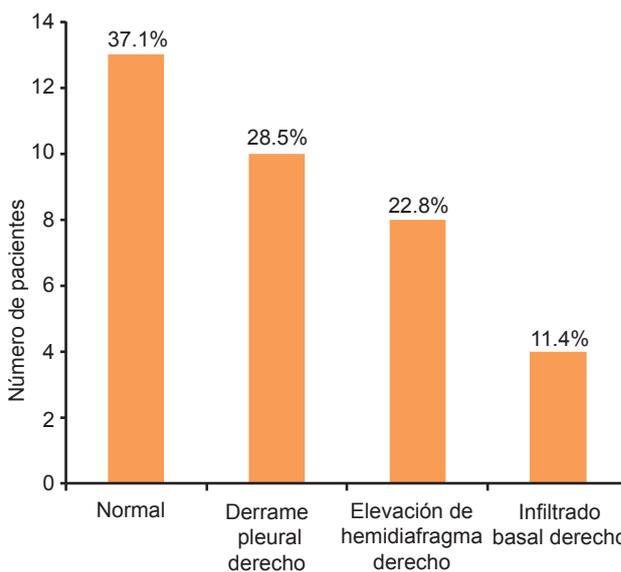


Figura 2. Resultados de las radiografías de tórax

Siete de los pacientes (14%) tuvieron transaminasemia, tres veces mayor de lo normal. Se realizó estudio coprológico en seis pacientes, y se encontró *E. histolytica* en dos de ellos. (Cuadro 3)

En 35 pacientes (70%) se identificó etilismo, de ellos, 6 (12%) consumían alcohol diariamente desde hacía más

Cuadro 2. Características ultrasonográficas

| | Resultados | Complicados |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| Localización: | | |
| Lóbulo derecho: | 38 (74%) | 9 |
| Lóbulo izquierdo: ^a | 4 (8%) | 0 |
| Ambos lóbulos: | 8 (18%) | 1 |
| Tamaño/volumen: ^b | | |
| 0 – 5 cm | 2 (4%) | 0 |
| 5 – 10 cm | 21 (42%) | 1 |
| > 10 cm | 17 (34%) | 7 |
| < 500 ml | 1 (2%) | 0 |
| ≥ 500 ml | 4 (8%) | 2 |
| No se especifica | 5 (10%) | 0 |
| Número de abscesos: | | |
| Único | 38 (76%) | 5 |
| Múltiples | 12 (24%) | 5 |

(a) No se tomaron en cuenta los que llegaron complicados

(b) Los reportes ultrasonográficos fueron hechos describiendo ya sea el tamaño o el volumen, pero no ambos

Cuadro 3. Características laboratoriales y su relación con los casos complicados

| | Resultados | Complicados |
|--|------------|-------------|
| Anemia: | | |
| Grado I: | 10 (20%) | 3 |
| Grado II: | 5 (10%) | 0 |
| Grado III: | 3 (6%) | 1 |
| Leucocitosis mayor de 15,000 : | 33 (66%) | 9 |
| Transaminasas 3 veces mayores del valor normal: | 7 (14%) | 1 |
| Coproparasitoscópico: | | |
| E. histolytica: | 6 (12%) | 1 |
| Chilomastix mesnili: | 2 (33.3%) | 1 |
| Negativo: | 1 (16.6%) | 0 |
| Cultivo del contenido del absceso: | 3 (50%) | 0 |
| Negativo: | 18 (36%) | 7 |
| Cultivo del contenido del absceso: | | |
| Streptococo sp | 1 (5.5%) | 1 |
| Enterococcus cloacae | 1 (5.5%) | 1 |
| Negativo: | 16 (89%) | 5 |

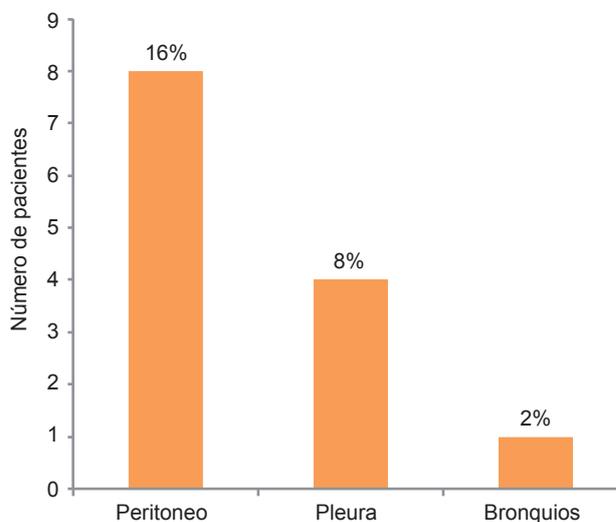
de un año y 21 (42%) lo hacían una vez a la semana. Del mismo modo, 32% de los pacientes tenían adicción a alguna sustancia ilícita; la cocaína (22%) y la marihuana (18%) fueron las más frecuentes.

De los 50 pacientes estudiados, la complicación más común fue la rotura hacia el peritoneo (16%), seguida por la rotura al espacio pleural (8%) y a los bronquios (2%).

No se identificaron casos de rotura hacia el pericardio o hacia las vías biliares. Todos los pacientes complicados tenían, desde su ingreso, al menos, un criterio ultrasonográfico para drenaje. (Figura 3)

Se identificaron 27 pacientes que desde su ingreso tenían criterios ultrasonográficos para drenaje; sin embargo, sólo se realizó drenaje percutáneo a 8 de ellos (29.6%) y laparotomía exploradora a otros 3 (11.1%). Quedaron 16 pacientes a los que no se les realizó drenaje de ningún tipo a su ingreso. De estos 16 pacientes, 8 (50%) se complicaron: tres de ellos por rotura a peritoneo, cuatro hacia la pleura y uno hacia los bronquios. Con todo esto, del total de pacientes con criterios de drenaje sólo se intervino al 40% a su ingreso. De los pacientes restantes a los que no se intervino, se complicó la mitad (50%). Se reportaron cuatro pacientes que llegaron complicados al servicio de Urgencias con rotura hacia el peritoneo y pasaron directamente a laparotomía exploradora debido al abdomen agudo antes de tener el diagnóstico de certeza, por lo que no se tomaron en cuenta para la estadística (Cuadros 4 y 5).

Con respecto al tratamiento antibiótico indicado, se encontró que 29 pacientes recibieron metronidazol a razón de 500 mg cada 8 horas, mientras que 21 pacientes recibieron dosis de 750 mg cada 8 horas. Los que recibieron la dosis de 500 mg tuvieron menos complicaciones (13.79% vs 28.57%), menos días de estancia intrahospitalaria (10 vs 13 días), y menor probabilidad de drenaje percutáneo (17.4 vs 28.57%); no obstante, tuvieron mayor necesidad de LAPE (20.6 vs 8.14%) y mayor tasa de recurrencia

**Figura 3.** Complicaciones

Cuadro 4. Pacientes con criterios de drenaje desde su ingreso

| | <i>Drenaje temprano</i> ^a | <i>Sin drenaje temprano</i> |
|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| | 11 | 16 |
| Días con síntomas previos al diagnóstico Media-DE* | 89.9 ± 168.06 | 17.22 ± 14.64 |
| Días de estancia intrahospitalaria – Media-DE | 16.20 ± 15.54 | 12.68 ± 10.5 |
| Días de tratamiento – Promedio-DE | 17.72 ± 5.40 | 16.93 ± 6.68 |
| Complicaciones <i>n</i> (%) | 2 (18.18%) ^b | 8 (50%) |
| Sexo masculino <i>n</i> (%) | 9 (81.81%) | 10 (62.5%) |
| Otros antibióticos <i>n</i> (%) | 9 (81.81%) | 12 (75%) |
| Recurrencia <i>n</i> (%) | 0 | 3 (18.75%) |
| Mortalidad <i>n</i> (%) | 1 (9.09%) | 1 (6.25%) |
| Drenaje tardío <i>n</i> (%) | NA | 6 ^c |
| LAPE | | 3 |
| Percutáneo | | 3 |

a) En este grupo se incluyen ocho pacientes con drenaje percutáneo y tres con laparotomía

b) La complicación fue rotura hacia el peritoneo en ambos casos

c) La indicación para drenaje tardío fue rotura a peritoneo en tres casos y rotura a pleura en tres casos

Cuadro 5. Pacientes con criterios de drenaje desde su ingreso

| | <i>Drenaje percutáneo</i> | <i>Laparotomía exploradora</i> ^a | <i>Sin drenaje</i> | <i>Complicados</i> |
|--|---------------------------|---|--------------------|--------------------|
| Criterios para drenaje | | | | |
| Tamaño > 10 cm o volumen > 500 ml ^b | 3/8 | 1/8 | 4/8 | 1/8 |
| Lóbulo izquierdo | 1/3 | 0/3 | 2/3 | 0/3 |
| Adyacente a cápsula o diafragma | 1/6 | 0/6 | 5/6 | 3/6 |
| Más de 1 criterio | 3/10 | 2/10 | 5/10 | 4/10 |
| Días de estancia intrahospitalaria | 14.75 ± 6.11 | 17.66 ± 12.09 | 12.68 ± 10.5 | 18 ± 12.85 |
| Días de antibioticoterapia | 18.5 ± 5.73 | 15.66 ± 4.72 | 16.93 ± 6.68 | 17.5 ± 8.48 |

(a) Se excluyeron cuatro pacientes que llegaron con abdomen agudo y pasaron a quirófano antes de tener diagnóstico

(b) Dos pacientes con el criterio "tamaño" requirieron LAPE después de haberse realizado drenaje percutáneo debido a una rotura hacia el peritoneo y se incluyeron en el grupo de drenaje percutáneo.

en menos de un año (17.24 vs 14.28%). Los antibióticos más prescritos en conjunto con metronidazol fueron las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas.

DISCUSIÓN

A pesar de ser una enfermedad conocida desde antes de la época prehispánica,³ la mayor parte de la información de los abscesos hepáticos amebianos proviene de textos médicos clásicos, escritos en países donde la amebiasis no representa un problema de salud pública y donde las características clínicas y la evolución de los pacientes es diferente a la que observamos en nuestro país.

En nuestra investigación se delimitaron las principales características clínicas, laboratoriales, radiológicas, diagnósticos diferenciales y tratamiento en una cohorte de pacientes mexicanos con abscesos de probable etiología amebiana. Esto permite apreciar ciertas diferencias con respecto a pacientes con la misma afección en otros países. En general, en nuestro estudio observamos a pacientes con abscesos de mayor tamaño, tasas de complicaciones más altas, tasas de recurrencia mayores y respuestas al tratamiento farmacológico menores que las reportadas en las poblaciones de otros países.¹⁰⁻¹³

Un punto importante a analizar son los criterios para drenaje temprano del absceso. Tanto en la bibliografía

mexicana^{14,15} como en la internacional¹⁶ existen estudios y revisiones que han intentado establecer indicaciones para el drenaje de los abscesos hepáticos amebianos; sin embargo, el consenso no ha sido posible. En este trabajo se logró observar que los pacientes con criterios ultrasonográficos (especialmente el criterio de “tamaño”) a quienes no se les aplicó un drenaje temprano tuvieron una alta tasa de complicaciones; sin embargo, reconocemos que debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio y al tamaño reducido de la muestra, la evidencia es insuficiente para recomendar el drenaje temprano de los abscesos en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

Esta revisión buscó ampliar la información estadística local y nacional acerca de los abscesos hepáticos de probable causa amebiana, y motivar a otros médicos a seguir estudiando esta afección, que si bien no tiene tasas de mortalidad alta, sí tiene incidencia frecuente y comportamiento *sui generis* en México.

REFERENCIAS

- Schwartz BF. Principios de cirugía. 8ª ed. México: McGraw-Hill.
- Khan R, et al. Predictive factors for early aspiration in liver abscess. World J Gastroenterol 2008;14(13):2089-2093.
- Pinilla A, López M, Viasus D. Historia del protozoo *Entamoeba histolytica*. Rev Med Chile 2008;136:118-124.
- Mendoza A. Absceso hepático. Revista Peruana de Radiología 1998;2(3):
- Virendra S, et al. Pathophysiology of jaundice in amoebic liver abscess. Am J Trop Hyg 2008;78(4):556-559.
- Feldman M, Lawrence S, Lawrence J. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.
- Ramachandran S, Goonatillake H, Induruwa A. Syndromes in amoebic liver abscess. Br J Surg 1976;63:220-225.
- Viranuvatti V. Amoebiasis and other parasitic diseases of the liver. J Gastroenterol Hepatol 1989;4:563-579.
- Ramachandran S, Goonatillake H. Amoebic liver abscess: syndromes of “pre-rupture” and intraperitoneal rupture. Br J Surg 1974;61:353-355.
- Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
- Benedetti N, et al. Imaging of hepatic infections. Ultrasound Quarterly 2008;24:267-278.
- Hadi S. Ultrasonographic features of amoebic abscess: study in 59 patients. J Gastroenterol Hepatol 1986;1:449-456.
- Fang D, Shu D. Entamoeba histolytica liver abscess. CMAJ 2010;182(16):1758.
- Avendaño-Arredondo A, y col. Experiencia clínica con la punción temprana del absceso hepático amebiano. Cir Ciruj 2007;75:157-162.
- Ortiz Sanjuán F, y col. Absceso hepático amebiano: ¿tratamiento farmacológico o punción-aspiración? Gastroenterol Hepatol 2007;30(7):399-401.
- Khan R, et al. Predictive factors for early aspiration in liver abscess. World J Gastroenterol 2008;14(13):2089-2093.

Valoración de la satisfacción del tratamiento con levotiroxina sódica trirranurada en pacientes hipotiroideos

Guillermo Fanghanel,* Leticia Sánchez-Reyes,* Antonio Escalante Herrera,** Ignacio Rangel Rodríguez,*** Pedro Torres,**** Rafael Violante,¹ Miguel Madero Fernández del Castillo²

RESUMEN

Antecedentes: la levotiroxina sódica trirranurada tiene presentación en comprimidos que garantizan el corte exacto, precisión de la dosis y homogeneidad en cada fracción, lo que permite individualizar la dosis administrada. Es importante la satisfacción del paciente porque podría influir en el apego al tratamiento y, por tanto, en su efectividad.

Objetivo: identificar, en pacientes con hipotiroidismo primario, la dosis correcta inicial y de mantenimiento y valorar la satisfacción del tratamiento, eficacia y seguridad de la levotiroxina sódica trirranurada.

Material y método: estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, no comparativo y longitudinal al que se incluyeron pacientes de uno y otro sexo con límites de edad de 18 y 75 años. Se administró levotiroxina trirranurada a dosis de 1.6 mcg por kg de peso, independientemente de la dosis y el medicamento previamente administrado. Para la valoración clínica se utilizó la escala de Zulewski y se aplicó un cuestionario para la valoración de satisfacción con el tratamiento (TSQM por sus siglas en inglés).

Resultados: se incluyeron 85 pacientes de seis centros nacionales. De acuerdo con la valoración clínica inicial y el perfil tiroideo se demostró que 62 pacientes (61%) no se encontraban en adecuado control clínico o químico: 54 por hipofunción y 8 por sobredosis, se cambió a levotiroxina trirranurada y se ajustó la dosis. En la escala de Zulewski se observaron diferencias significativas al comparar los valores obtenidos en la medición basal (3.94 ± 3.94) vs la visita final (1.69 ± 1.56) $p < 0.05$. Con respecto a las concentraciones de TSH, se observó diferencia significativa en comparación con los valores basales (2.68 ± 5.76) con respecto a los valores de la visita final (1.65 ± 2.5) $p < 0.05$.

Conclusiones: al identificar en pacientes hipotiroideos la dosis correcta por kilogramo de peso, se logró demostrar que la individualización de la terapéutica permitió obtener un excelente resultado de eficacia de 98.8%.

Palabras clave: hipotiroidismo, levotiroxina trirranurada.

ABSTARCT

Background: Levothyroxine sodium tablets trirranurada has presentation to ensure accurate cutting, precision and homogeneity of dose in each fraction, allowing tailoring the dose administered. It is important to patient satisfaction because it may affect compliance with treatment and therefore their effectiveness.

Objective: This study was to identify in primary hypothyroid patients, the correct dose, both initial and maintenance and assess satisfaction to the treatment, efficacy and safety of levothyroxine sodium trirranurada.

Methods: It was a multicenter, prospective, open, non-comparative and longitudinal study. Patients of both sexes, between 18 and 75 years of age, were included. It was administered levotiroxina at 1.6 mcg/kg of weight, regardless of the dose and drug previously administered. Was applied to evaluate the clinical using the Zulewski's scale. In addition, it was applied a questionnaire for the evaluation of satisfaction with the treatment.

Results: 85 patients from six participating centers at national level were included. According to the initial clinical assessment, the clinical diagnosis index of hypothyroidism proposed by Zulewski and the thyroid profile demonstrated that 62 (61%) were not in appropriate clinical and/or chemical control: 54 by hypofunction and 8 due to a overdosage were changed to levothyroxine trirranurada and the dose was adjusted. Significant differences were observed in the inferential analysis related to the scale of Zulewski when comparing the values obtained in the basal measurement (3.94 ± 3.94) vs the final visit (1.69 ± 1.56) $p < 0.05$. With regard to the levels of TSH, it was observed a significant difference by comparing basal values (2.68 ± 5.76) with respect to the values of the final visit (1.65 ± 2.5) $p < 0.05$. Of the total number of patients, 65.5% at the end of the study ended with a dose of levothyroxine which is usually not prescribed. In the three parameters assessed by the doctor (efficacy, safety and accuracy of dosage) an "excellent" evaluation prevailed.

Conclusions: According to our results, identifying the correct dose per kilogram of weight, both initial and maintenance in hypothyroid patients and assess the satisfaction to the treatment, efficacy and safety and that the individualization of the therapeutic, allowed to obtain an excellent result of effectiveness of 98.8%.

Key words: Hypothyroidism, Levothyroxine, Trirranurada.

El hipotiroidismo es un síndrome con efectos menores de hormonas tiroideas en las células. La causa más frecuente es la disminución de la síntesis hormonal en la glándula tiroidea, ya sea por daño intrínseco de la misma (hipotiroidismo primario) en más de 95% de los casos, o por ausencia del estímulo de la TSH (hipotiroidismo secundario).¹

Los estudios epidemiológicos muestran que alrededor de 1.5% de la población adulta padece hipotiroidismo y que la enfermedad es 14 veces más frecuente en mujeres que en hombres.² En los mexicanoamericanos, 4.1% encontraron hipotiroideos.³

En general, los síntomas y signos del hipotiroidismo primario pueden ser muy poco perceptibles y de comienzo insidioso.⁴ La variedad de sus efectos orgánicos y su severidad van desde los individuos asintomáticos hasta los pacientes en coma con insuficiencia multisistémica.^{1,4}

El diagnóstico se fundamenta en la detección de los signos y síntomas. Los exámenes básicos implican medir TSH y T4. En el hipotiroidismo primario la TSH está siempre elevada.^{5,6}

En la mayoría de los pacientes el hipotiroidismo requiere tratamiento de por vida para restaurar el estado eutiroideo.^{1,7,8} Para el tratamiento de reposición se dispone de diversos preparados de hormona tiroidea, entre ellos la T4 sintética (l-tiroxina). El tratamiento de elección es la levotiroxina.^{1,4,6-8} Es importante darle al paciente la dosis correcta e individualizada.

La levotiroxina sódica trirranurada tiene presentación en comprimidos que garantizan el corte exacto, precisión de la dosis y homogeneidad en cada fracción, lo que per-

mite individualizar la dosis administrada. Es importante la satisfacción del paciente porque podría influir en el apego al tratamiento y, por tanto, en su efectividad.⁹

El objetivo del estudio fue identificar en pacientes hipotiroideos la dosis correcta inicial y de mantenimiento y valorar la satisfacción al tratamiento, eficacia y seguridad de la levotiroxina sódica trirranurada en el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo primario.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, no comparativo y longitudinal. Los criterios de inclusión al estudio se valoraron en la primera visita de selección; se incluyeron 85 pacientes de uno y otro sexo, entre 18 y 75 años de edad, con diagnóstico de hipotiroidismo primario, que en la actualidad reciben levotiroxina para el tratamiento de hipotiroidismo primario, con dosis estables, sin cambios en su dosificación, durante ocho semanas anteriores a su inclusión, ambulatorios y que luego de recibir información otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio. No se incluyeron pacientes de reciente diagnóstico vírgenes a tratamiento con hormona tiroidea, con antecedentes de enfermedad cardiovascular, insuficiencia hepática o renal grave, mujeres embarazadas o lactando, pacientes con alteraciones mentales o incapacidad para dar su consentimiento informado para ingresar al estudio o que hayan recibido otro medicamento de investigación en los últimos tres meses previos al estudio. Los centros participantes fueron: dos en la Ciudad de México y uno en Guadalajara, otro en Monterrey, otro en Tampico y uno más en Torreón, Coah.

Los pacientes acudieron a su primera visita una semana después de haber sido incluidos al estudio, donde se procedió a realizar su historia clínica, exploración física general y endocrinológica. Se efectuaron pruebas de laboratorio que incluyeron: biometría hemática completa, examen general de orina, perfil bioquímico de 24 elementos, determinación de concentraciones sanguíneas de TSH (0.34-5.60 uUI/mL), T4 total (6.09-12.23 ug/dL), T4 libre (0.58-1.64 ng/mL) y T3 total (0.87-1.78 ng/mL). Los pacientes se estratificaron en cuatro subgrupos, con base en los valores de TSH y los datos clínicos, subgrupo A: TSH normal, clínicamente normal, subgrupo B: TSH alta, clínicamente normal, subgrupo C: TSH alta, clínicamente hipotiroideo, subgrupo D: TSH baja, clínicamente normal.

* Hospital Ángeles Mocol, México DF, Investigador del Sistema NacionaI de Investigadores, Facultad de Medicina, UNAM.

** Guadalajara, Jalisco.

*** Hospital San José Monterrey, Tec de Monterrey.

**** Centro Médico La Raza IMSS, México, DF.

¹ Hospital General Número 6, IMSS, Ciudad Madero, Tamaulipas.

² Torreón, Coahuila.

Correspondencia: Dr. Guillermo Fanghanel. Correo electrónico: gfangh@yahoo.com

Recibido: 11 de julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, Escalante-Herrera A, Rangel-Rodríguez I, Torres P, Violante R, Madero-Fernández del Castillo M. Valoración de la satisfacción del tratamiento con levotiroxina sódica trirranurada en pacientes hipotiroideos. *Med Int Mex* 2012;28(5):446-453.

En la segunda visita y de acuerdo con el peso del paciente, el médico sugirió en cada uno la dosis de levotiroxina trirranurada a razón de 1.6 mcg por kg de peso, dosis propuesta previamente,¹⁰ se cambió la dosis y el medicamento previo que recibía el paciente. Se aplicó un cuestionario para valorar el índice clínico-diagnóstico del hipotiroidismo; para ello se utilizó la escala de Zulewski, (Cuadro 1) validada internacionalmente y que evalúa, en forma numérica, los signos y síntomas del hipotiroidismo. También se aplicó un cuestionario para la valoración de satisfacción al tratamiento (TSQM por sus siglas en inglés). El plan de estudio se encuentra resumido en el Cuadro 2. A los 30 y 60 días de iniciado el protocolo (visitas 3 y 4) con una ventana de ± 5 días y pruebas de laboratorio realizadas; 2 a 3 días antes se valoró

Cuadro 1. Índice clínico diagnóstico de hipotiroidismo (escala de Zulewski)¹¹

| | <i>Presente (Valor)</i> | <i>Ausente (Valor)</i> |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Síntomas | | |
| Disminución de la sudoración | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Ronquera | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Parestesias | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Piel seca | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Estreñimiento | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Pérdida de audición | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Aumento de peso | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Signos | | |
| Movimientos lentos | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Reflejo tobillo lento | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Piel gruesa | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Hinchazón periorbitaria | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Piel fría | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| TOTAL | | |

Evaluación numérica de signos y síntomas:

Se califica con 1 punto si coexiste y con 0 puntos si está ausente, la máxima calificación son 12 puntos. Se le agrega un punto a los signos y síntomas si la mujer es menor de 55 años.

la evolución clínica, los eventos adversos, se aplicó el cuestionario para valorar el índice clínico-diagnóstico del hipotiroidismo. Para ello se utilizó la escala de Zulewski y se aplicó el cuestionario para la valoración de satisfacción al tratamiento. El médico, nuevamente sugirió, con base en los resultados del perfil tiroideo, las modificaciones en la dosis de levotiroxina trirranurada. A los 90 días (visita 5) se valoraron la evolución clínica, los eventos adversos y se aplicó el cuestionario para valorar el índice clínico-diagnóstico del hipotiroidismo; para ello se recurrió a la escala de Zulewski, y se aplicó el cuestionario para la valoración de satisfacción al tratamiento. Se terminó el estudio pidiéndole al paciente continuar sus indicaciones generales y terapéuticas.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para caracterizar a la muestra con respecto a sus variables demográficas (edad y sexo), antecedentes personales patológicos, datos del examen físico evaluado como “normal” o “anormal” (aparición general, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, piel y tejidos blandos, gastrointestinal, músculo esquelético, endocrino, oídos, nariz y garganta, ojos y urogenital). Para los estudios de laboratorio basal se calcularon medidas de tendencia central; biometría hemática (leucocitos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas), química sanguínea (creatinina y glucosa), perfil de lípidos (colesterol total y triglicéridos) y concentraciones séricas de TSH, T4 libre, T4 total, T3 total, T3 captación e ITL; en estos últimos también se obtuvieron las medidas de tendencia central para las visitas 4 y 5 (final). Se estimó el porcentaje de casos que correspondieron a cada uno de los estratos que se formaron de acuerdo con las concentraciones séricas de TSH y datos clínicos, en la medición basal y a la visita 4. Se calcularon porcentajes de eventos adversos en las visitas 3, 4 y 5 (final), relación probable y severidad.

Se describió la evaluación global del investigador de acuerdo con una escala ordinal (excelente, buena, regular y mala) para los parámetros de eficacia, seguridad y precisión en la dosificación de la nueva presentación. También se describió la evaluación global por el paciente, que incluyó la toma del medicamento con una escala ordinal (sencilla y eficiente, sencilla y no tan eficiente, complicada y eficiente y muy complicada o ineficiente) y el control de la enfermedad en la escala ordinal (mejor de lo esperado, peor de lo esperado, como lo esperado y retiro del estudio).

Cuadro 2. Plan del estudio

| | Visita de selección | Visita inicial | Visitas intermedias | | Visita final |
|--|---------------------|----------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Visita | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Día | D-8 | D1 | D30 (± 5 días) | D60 (± 5 días) | D90 (± 5 días) |
| Consentimiento informado | X | | | | |
| Historia médica | X | | | | |
| Índice clínico diagnóstico del hipotiroidismo | X | | X | X | X |
| Exámenes de laboratorio (BH, QS, EGO, TSH, T4, T3) | X | | | X | X |
| Cálculo de la dosis | | X | X | X | X |
| Evaluación de seguridad (efectos adversos) | | | X | X | X |
| Evaluación de la satisfacción al tratamiento | | | X | X | X |
| Evaluación global por el investigador de la eficacia | | | | | X |

Se realizó estadística inferencial mediante pruebas no paramétricas. Se empleó prueba de Friedman para detectar posibles modificaciones significativas entre las concentraciones séricas de TSH basal con respecto a las concentraciones detectadas en las visitas 4 y 5 (final) y para determinar si existieron diferencias significativas entre los puntajes de la escala de Zulewski basal con respecto a las visitas 3, 4 y 5 (final). Se realizó prueba de Wilcoxon para comparar las concentraciones séricas de TSH basal y final (visita 5) y los puntajes basal y final (visita 5) de la escala de Zulewski. Para analizar los datos de satisfacción al tratamiento se empleó la prueba U de Mann-Whitney que permitiría detectar posibles diferencias entre los centros participantes con respecto a esta variable de resultado.

RESULTADOS

Se incluyeron 85 pacientes de seis centros participantes de la República Mexicana, que estaban siendo tratados con diferentes terapias sustitutivas para el hipotiroidismo por especialistas en endocrinología. La edad promedio fue de 45.56 ± 11.97 (22-71 años); 91% (77) de los casos fueron mujeres y 9% (8) hombres. Como dato de interés, 55 pacientes (64.7%) tenían IMC inferior a 30 kg/m^2 .

De acuerdo con la valoración clínica inicial, el índice clínico diagnóstico de hipotiroidismo propuesto por Zulewski y el perfil tiroideo demostraron que 62 pacientes (61%) no se encontraban en adecuado control clínico o químico: 54 por hipofunción y ocho por sobredosis, cambiando a levotiroxina trirranurada y ajustando la dosis.

Se observaron diferencias significativas en el análisis inferencial con respecto a la escala de Zulewski al comparar los valores obtenidos en la medición basal (3.94 ± 3.94) con respecto a la visita 3, 4 y 5 (2.65 ± 1.97 , 2.19 ± 1.62 , 1.69 ± 1.56 , respectivamente) $p < 0.05$. Al comparar la medición basal *versus* la visita 5 (final), la significación estadística se mantuvo (Cuadro 3).

Con respecto a las concentraciones de TSH, se observó diferencia significativa al comparar los valores basales (2.68 ± 5.76) con respecto a los de la visita 4 y 5 (1.89 ± 2.48 , 1.65 ± 2.50 , respectivamente) $p < 0.05$ (Cuadro 4). Las concentraciones de hormonas tiroideas se encontraban en la medición basal con tendencia a estar fuera de los límites normales.

De acuerdo con la estratificación de los pacientes por estado clínico y concentraciones de TSH, se observó aumento de casos con concentraciones de TSH normal y clínicamente normal a la visita 4 (Cuadro 5).

Considerando la dosis propuesta de $1.6 \mu\text{g} \times \text{kg}$ de peso de levotiroxina trirranurada y haciendo un ajuste a $1.6 \pm 0.1 \mu\text{g}$ por kg de peso, la respuesta final fue de 58 (68.2%) pacientes que terminaron ajustándose a esta dosificación. Los datos generales se encuentran en el Cuadro 6.

En los tres parámetros evaluados por el médico (eficacia, seguridad y precisión en la dosificación) la apreciación que predominó fue "excelente" (Cuadro 7). Con respecto al paciente, la mayor proporción consideró que la toma del medicamento fue sencilla y eficiente y el control de la enfermedad fue mejor de lo esperado (Cuadro 8). Los resultados del cuestionario de satisfacción del tratamiento al ser comparados entre los centros participantes no se observó diferencia significativa ($p > 0.05$).

Cuadro 3. Evaluación con la escala de Zulewski (basal, visita 3, 4 y 5)

| Basal (promedio ± DE) | Visita 3 (promedio ± DE) | Visita 4 (promedio ± DE) | Visita 5 (promedio ± DE) |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 3.94 ± 3.94 | 2.65 ± 1.97 p<0.05 * | 2.19 ± 1.62 p<0.05 * | 1.69 ± 1.56 p<0.05 * |

*Versus basal.

Cuadro 4. Concentraciones séricas de hormonas tiroideas (basal, visita 4 y 5)

| Hormona | Basal (promedio ± DS) | Visita 4 (promedio ± DS) | Visita 5 (promedio ± DS) | p= |
|------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| TSH (uUI/mL) | 2.68 ± 5.76 | 1.89 ± 2.48 | 1.65 ± 2.50 | p<0.05 |
| T4 total (ug/dL) | 10.92 ± 2.19 | 9.34 ± 1.97 | 9.47 ± 1.9 | p>0.05 |
| T3 total (ng/dL) | 1.03 ± 0.25 | 1.43 ± 1.62 | 1.36 ± 2.61 | p>0.05 |
| T4 libre (ng/dL) | 1.01 ± 0.25 | 0.95 ± 0.24 | 1.04 ± 0.89 | p>0.05 |

Cuadro 5. Clasificación de los pacientes de acuerdo con las concentraciones de TSH y datos clínicos

| Estrato | Basal Frecuencia (%) | Visita 4 Frecuencia (%) |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| TSH normal, clínicamente normal | 43 (50.59) | 51 (60) |
| TSH alta, clínicamente normal | 7 (8.24) | 6 (7.05) |
| TSH alta, clínicamente hipotiroideo | 7 (8.24) | 2 (2.35) |
| TSH baja, clínicamente normal | 22 (25.88) | 15 (17.64) |
| Sin calificación | 6 (7.06) | 11 (12.96) |

El análisis de los eventos adversos mostró una baja frecuencia de presentación, (Cuadro 9) de severidad leve a moderada sin eventos serios reportados durante el estudio. El 5.8% de los eventos adversos fueron considerados potencialmente relacionados con levotiroxina trirraturada.

DISCUSION

El propósito del tratamiento del hipotiroidismo es reponer la carencia de las hormonas tiroideas para abatir los síntomas y favorecer una satisfacción de calidad de vida. La levotiroxina es el medicamento que se emplea y debe de ser individualizado de acuerdo a la respuesta de cada paciente.

Los pacientes incluidos en el estudio estaban siendo tratados con diferentes terapias sustitutivas para el hipotiroidismo por especialistas en endocrinología, de acuerdo a la valoración clínica inicial, el índice clínico diagnóstico de hipotiroidismo propuesto por Zulewski y el perfil tiroideo, se demostró que 62 pacientes (61%) no se encontraban en adecuado control clínico y/o químico: 54 por hipofunción y 8 por sobre dosis, lo que demuestra la alta frecuencia de falla en la individualización de la dosis.

De acuerdo con los resultados se demostró que la levotiroxina trirraturada es eficaz para disminuir los síntomas

Cuadro 6. Respuesta satisfactoria de acuerdo con el cálculo de dosis de 1.6 ± 0.1 µg x kg de peso

| Centro | Pacientes terminados | Terminaron con dosis de 1.6 ± 0.1 µg x kg de peso | Terminaron con dosis supra óptima | Terminaron con dosis infra óptima |
|-------------|----------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| DF (1) | 22 | 15(68.1%) | 3 | 4 |
| DF (2) | 4 | 3(75%) | 0 | 1 |
| Guadalajara | 12 | 7(58.3%) | 2 | 3 |
| Monterrey | 12 | 8(66.6%) | 1 | 3 |
| Tampico | 20 | 15(75.0%) | 2 | 2 |
| Torreón | 15 | 11(73.3%) | 1 | 3 |
| Total | 85 | 58(68.2%) | 9(10.5%) | 18(21.1%) |

Cuadro 7. Evaluación global del investigador

| <i>Eficacia</i> | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Excelente | 77 | 90.59 |
| Buena | 7 | 8.24 |
| Regular | 1 | 1.18 |
| <i>Seguridad</i> | | |
| Excelente | 82 | 96.47 |
| Buena | 3 | 3.53 |
| <i>Precisión en la dosificación</i> | | |
| Excelente | 77 | 90.59 |
| Buena | 7 | 8.24 |
| Regular | 1 | 1.18 |

Cuadro 8. Evaluación global por el paciente

| <i>Toma del medicamento</i> | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje</i> |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| Sencilla y eficiente | 74 | 87.06 |
| Sencilla y no tan eficiente | 3 | 3.53 |
| Complicado y eficiente | 8 | 9.41 |
| <i>Control de la enfermedad</i> | | |
| Mejor de lo esperado | 62 | 72.94 |
| Peor de la esperada | 1 | 1.18 |
| Como la esperada | 22 | 25.88 |

Cuadro 9. Frecuencia de presentación de eventos adversos

| <i>Evento adverso</i> | <i>Frecuencia</i> |
|-----------------------------|-------------------|
| Cefalea | 13% |
| Astenia | 7% |
| Faringitis | 7% |
| Gripa | 5% |
| Artralgia | 5% |
| Parestesias | 4% |
| Cansancio | 2% |
| Insomnio | 2% |
| Rinitis alérgica | 2% |
| Neurodermatitis | 2% |
| Gastritis | 2% |
| Diarrea | 2% |
| Infección de vías urinarias | 2% |
| Anemia | 2% |
| Resequedad de boca | 1% |
| Bronquitis | 1% |
| Acúfenos | 1% |
| Hipoacusia | 1% |
| Ansiedad | 1% |
| Depresión | 1% |
| Mialgias | 1% |
| Artritis reumatoide | 1% |
| Colon espástico | 1% |
| Hemorroides | 1% |

según la escala de Zulewski y se observó una tendencia a la baja de las concentraciones séricas de TSH en los casos de hipotiroidismo no debidamente controlados antes del estudio. Las concentraciones de TSH tuvieron una diferencia significativa en comparación con los valores basales (2.68 ± 5.76) con respecto a los valores de la visita 4 y 5 (1.89 ± 2.48 , 1.65 ± 2.50 , respectivamente) $p < 0.05$. Las concentraciones de hormonas tiroideas se encontraban en la medición basal con tendencia a estar fuera de los límites normales. El hipotiroidismo puede estudiarse merced a los índices de Billewicz¹² y la modificación posterior de Zulewski, lo que proporciona una valoración que muestra una correlación aceptable e índices de sensibilidad con respecto a los valores de TSH.

De acuerdo con los resultados obtenidos se demostró que levotiroxina trirranurada es eficaz para disminuir los síntomas de acuerdo con la escala de Zulewski y se observó una tendencia a reducir las concentraciones séricas de TSH en los casos de hipotiroidismo sin control adecuado antes del estudio. El hipotiroidismo puede estudiarse merced

a los índices de Billewicz¹⁴ y la modificación posterior de Zulewski. Su aplicación sigue el mismo método que el anterior: se añaden o sustraen puntos con arreglo a los diversos síntomas y signos, proporcionando una valoración global al final. Su aplicación muestra aceptables índices de sensibilidad con respecto a los valores de TSH.

Existen diferentes tratamientos de gran actividad con eficacia similar, de forma que, más allá de las recomendaciones de diversas guías clínicas, la selección de un tratamiento u otro depende del médico. Cada pauta tiene sus ventajas e inconvenientes en términos de frecuencia de las tomas, tamaño de las pastillas, efectos secundarios, incomodidades con el estilo de vida, cambio o restricción en la alimentación e interacciones con otros medicamentos.^{13,14} Además, es posible que no coincidan las preferencias acerca del tratamiento entre paciente y médico.

Lo que fundamentalmente se indica en el tratamiento del hipotiroidismo es la T4, o levotiroxina, la T3 se produce menos y su concentración en sangre es por la conversión

de T4 a T3. La levotiroxina sódica trirranurada es una hormona tiroidea sintética indicada en el tratamiento de reemplazo tiroideo: se absorbe de manera variable en el tubo gastrointestinal con una biodisponibilidad de 50 a 80%. Con concentraciones plasmáticas medibles entre las 2 y 4 horas posteriores a su administración. Su vida media es de aproximadamente siete días en una persona con función hepática y renal normales; suele acortarse en estados hipertiroides y alargarse en estados hipotiroideos.¹⁵

La levotiroxina se une casi por completo a las proteínas plasmáticas (99.97%), sobre todo a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), en menor grado con la prealbúmina y la albúmina. La fracción libre representa 0.03% de la tiroxina total; esta fracción es la responsable de la acción periférica y de la conversión al metabolito más activo: la triyodotironina, que tiene una potencia metabólica 3 a 4 veces superior que la correspondiente a la levotiroxina. Se distribuye a todos los líquidos y tejidos del organismo con mayores concentraciones en el hígado y el riñón.

La levotiroxina se metaboliza en: la tiroides, hígado, riñón y glándula pituitaria. Existen cuatro vías principales para su metabolismo: desyodación a triyodotironina (T3), que es la forma activa principal de la levotiroxina o a triyodotironina reversa (rT3), que es una forma inactiva. Algunos conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico se eliminan por la bilis. Entre 30 y 50% de la dosis se excreta en la orina y de 20 a 40% en las heces, una parte se excreta como tiroxina libre y otra como metabolitos conjugados o desyodados. La hormona se excreta en la leche humana en baja concentración; sólo se ha detectado 10% de la dosis requerida en un tratamiento sustitutivo. Las hormonas tiroideas difícilmente cruzan la barrera placentaria.

En general, la levotiroxina trirranurada es bien tolerada, rara vez se han reportado reacciones alérgicas en la piel, diarrea, sudación, temblor, cefalea, insomnio, intolerancia al calor y fiebre. Estas manifestaciones indican sobredosificación y desaparecen al reducir la dosis o suspender la medicación.

En el tratamiento sustitutivo es importante darle al paciente la dosis correcta, individualizada, porque la dosis no es igual para todos los pacientes; recuérdese que es un tratamiento de por vida. Las concentraciones de TSH recomendables para ajustar y mantener dosis sustitutivas adecuadas de levotiroxina en pacientes adultas, no embarazadas, con hipotiroidismo son de entre 0.5 y 1.5 mU/L.

Por fortuna, en este momento ya se tienen productos de levotiroxina que permiten dar una dosis apropiada con una flexibilidad más cómoda y sencilla, porque se dispone de presentaciones nuevas que por las características en la estructura de la tableta permiten partirla en cuatro fracciones. La recomendación de dosis inicial es de 1.6 microgramos por kilogramo aunque esto puede variar por múltiples factores.

De acuerdo con nuestros resultados, al identificar en pacientes hipotiroideos la dosis correcta por kilogramo de peso inicial y de mantenimiento y valorar la satisfacción al tratamiento, eficacia y seguridad de la levotiroxina sódica trirranurada en el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo primario, se demostró que la individualización del tratamiento permitió obtener un excelente resultado de eficacia de 98.8%, y en 68% se consiguió que el resultado clínico y químico fuera satisfactorio con la dosis de 1.6 µg/kg de peso. En el resto de los pacientes fue necesario hacer reajustes individuales de acuerdo con la respuesta de cada uno.

La dosis propuesta de 1.6 µg por kg de peso de levotiroxina trirranurada y al ajustar a 1.6 ± 0.1 µg por kg de peso, la respuesta final fue muy alta porque 58 (68.2%) pacientes terminaron ajustándose a esta dosificación. Del total de pacientes, 56 (65.5%) al final del estudio terminaron con dosis que habitualmente no se prescriben de levotiroxina; por ejemplo: 62.5 µg, 87.5 µg, 112.5 µg, 137.5 µg o 162.5 µg, levotiroxina trirranurada lo que permitió la flexibilidad de dar estas dosis.

Cuando se evalúa la satisfacción en pacientes con hipotiroidismo se estudia la apreciación que el médico tiene a la respuesta de su paciente, mientras que la satisfacción terapéutica se incluye, a menudo, como una dimensión más de la calidad de vida.

Dentro del ámbito de la satisfacción de los pacientes se ha estudiado con más frecuencia su relación con la atención recibida o con las estructuras sanitarias, mientras que la satisfacción con los tratamientos farmacológicos no ha sido, hasta el momento, una variable excesivamente desarrollada en los ámbitos de la práctica clínica o de la investigación clínica.^{15,16} La satisfacción del tratamiento fue similar entre los centros participantes. La evaluación que realizó el médico tratante y el paciente apoya los comentarios anteriores.

En la bibliografía médica no existe un cuestionario de satisfacción con el tratamiento específico para pacientes

con hipotiroidismo. Se ha utilizado el cuestionario TSQM¹⁵ validado a nivel mundial, incluidos países latinos. Se basa en el formato del cuestionario para pacientes con diabetes DTSQ.¹⁶ Otras aproximaciones recientes a esta medición de resultados emplean una escala analógica visual como instrumento de evaluación de la satisfacción al tratamiento.¹⁷ A pesar de que existen múltiples tratamientos farmacológicos para el hipotiroidismo, ninguno de ellos ha valorado la relación de su eficacia clínica y la satisfacción del tratamiento por el paciente.

En los tres parámetros evaluados por el médico (eficacia, seguridad y precisión en la dosificación) la apreciación que predominó fue “excelente”. Con respecto al paciente, utilizando el cuestionario de satisfacción TSQM validado previamente, la mayor proporción consideró que la toma del medicamento fue sencilla y eficiente y el control de la enfermedad fue mejor de lo esperado. Con respecto a la seguridad, nuestros tipo y proporción de eventos adversos permitieron considerar que la levotiroxina trirranurada tiene un margen de seguridad adecuado.

En conclusión, se considera que las dosis fraccionadas son fundamentales para establecer un control estricto del paciente hipotiroideo.

Nota: la levotiroxina trirranurada (Karet^{MR}) fue gentilmente proporcionada para este estudio por laboratorios Armstrong de México.

REFERENCIAS

1. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002;8:457-469.
2. Cárdenas-Ibarra L, et al. Cross-sectional observations of thyroid function in geriatric Mexican outpatients with and without dementia. *Archive Gerontol Geriatr* 2007;doi:10.1016/j.archger.2007.03.009.
3. Hollowell JG, Steahling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
4. Caroline GP, Roberts P, Ladenson W. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:93-803.
5. Sesnilo G. Monitorización del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central. *Endocrinología y Nutrición* 2005;52(7):358-364.
6. Domínguez J, Bevilacqua M, DiBella G, Barbagallo M. Diagnosing and Managing Thyroid Disease in the Nursing Home. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:9-17.
7. Walsh PJ, Ward L, Burke V, Bhagat Ch, Shiels L, et al. Small Changes in Thyroxine Dosage do not Produce Measurable Changes in Hypothyroid Symptoms, Well-Being, or Quality of Life: Results of a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2624-2630.
8. Roos A, Linn-Rasker S, Domburg R, Tijssen J, Berghout A. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment A Prospective, Randomized, Double-blind Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714-1720.
9. Crilly M, Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *British Journal of General Practice* 2005;55:362-368.
10. Kenneth AW. Update on the Management of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-1071.
11. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771-776.
12. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969;38:255-266.
13. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:577-585.
14. López J, Rodríguez R. Adaptación y validación del instrumento de calidad de vida en 39 pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública de México* 2006;48:200-211.
15. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2003;264:35-43.
16. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12.
17. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and Diabetes: A Guide to psychological measurement in Diabetes Research and Practice*. Switzerland: Harwood Academic Publishers, 1994;111-132.

Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía

Marco Antonio López Hernández*

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos endocrinos o humorales ocurren como un efecto a distancia de un tumor, independientemente del efecto local de sus metástasis, condicionadas por la producción ectópica de péptidos hormonales, o sus precursores, citocinas y, más raramente, hormona tiroidea o vitamina D. Los síndromes paraneoplásicos hormonales son padecimientos que se asocian con muchos tipos de tumores. La importancia del conocimiento de estos síndromes radica en la posibilidad de poder establecer tempranamente el diagnóstico de una afección oncológica hasta entonces no diagnosticada, evitar el error diagnóstico al que pueden inducir estos síndromes por el cuadro clínico predominante o porque sirven para monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento de la neoplasia que los origina. En esta revisión se consideran los siguientes síndromes paraneoplásicos: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipercalcemia de las neoplasias, hipoglucemia, síndrome de Cushing y acromegalia.

Palabras clave: síndrome paraneoplásico, síndrome de Cushing, acromegalia, hipercalcemia, hiponatremia, hipoglucemia.

ABSTRACT

The endocrine or humoral paraneoplastic syndromes can be defined as clinical entities, caused by a distance effect of a tumor, independently of the local effect of its metastases, that occurs mediated by the ectopical production of hormonal peptides or their precursors, cytokines and rarely by thyroid hormone or D vitamin. The endocrine paraneoplastic syndromes, are important clinic entities associated to many kind of tumors. The importance of the knowledge of this syndromes is the chance to make a early diagnostic of a previously undiagnosed oncologic entity, avoid the diagnostic mistake induced by this syndromes that can be the predominant clinical scenario, or can be useful for monitoring the evolution and response to the treatment of the neoplasm that originate them. In this review are considered the next paraneoplastic syndromes: the inappropriate secretion of the antidiuretic hormone, the malignancy's hypercalcemia, hypoglycaemia, Cushing syndrome and acromegaly.

Key words: Paraneoplastic syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, hypercalcemia, hyponatremia, hypoglycaemia.

Hace más de 100 años se observó que ciertos cánceres podían causar signos y síntomas no atribuibles a los efectos de la compresión directa por el tumor o sus metástasis.¹ En el decenio de 1940 esos trastornos se denominaron síndromes paraneoplásicos,² que permanecieron poco entendidos hasta hace relativamente poco tiempo.

* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, ISEM. CLISIDA Hospital General Regional 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio López Hernández. Av. Juárez Mz 32 L4 Casa 3. Los Héroes, Ixtapaluca 56530, Estado de México. Correo electrónico: niklaus2003@yahoo.com.mx
Recibido: 5 de enero 2012. Aceptado: mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: López-Hernández MA. Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):454-460.

www.nietoeditores.com.mx

En la actualidad, los síndromes paraneoplásicos mejor entendidos están condicionados por la producción, por parte del tumor, de péptidos funcionales y hormonas, como es el caso de los síndromes paraneoplásicos endocrinológicos, por la activación inmunitaria cruzada entre proteínas del tumor y tejidos normales, como en el caso de los síndromes neurológicos paraneoplásicos.

Los síndromes paraneoplásicos son trastornos clínicos producidos por efectos a distancia de un cáncer o sus metástasis, sin que sus metástasis estén condicionadas directamente por el tumor. Es importante reconocer un síndrome hormonal paraneoplásico por tres razones primordiales: puede llevar al diagnóstico de una neoplasia subyacente, benigna o maligna, previamente desconocida; puede dominar el cuadro clínico y, por tanto, inducir a errores en cuanto al origen y tipo de tumor primario y, finalmente, puede seguir el curso clínico del tumor subyacente y, así, ser útil para monitorizar su evolución.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética

Lo describieron, inicialmente, Schwartz y Bartter en 1957, como hiponatremia asociada a cáncer pulmonar bronco-génico y a la hiponatremia con la producción ectópica de hormona antidiurética.³

La vasopresina (hormona antidiurética) se produce en el hipotálamo y se almacena en las terminales nerviosas de la hipófisis posterior. En las células del cáncer pulmonar de células pequeñas puede ocurrir una síntesis adicional de hormona antidiurética que también puede sintetizar y secretar oxitocina. La vasopresina y la oxitocina ejercen actividades de señalamiento autocrinas y paracrinas relacionadas con el inicio y crecimiento del cáncer pulmonar de células pequeñas.^{4,5} La hormona antidiurética se une a los receptores V2 de vasopresina en los túbulos renales, donde incrementa la reabsorción de agua.

En pacientes con cáncer pulmonar la hiponatremia es un problema clínico común, aunque sus bases moleculares no se hayan aún comprendido por completo. Consiste en un trastorno electrolítico caracterizado por orina inadecuadamente concentrada, concentración elevada de sodio urinario y volumen intravascular aumentado. Debido a que en pacientes con cáncer de células pequeñas con hiponatremia se han encontrado concentraciones elevadas de hormona antidiurética, la hiponatremia se ha atribuido a la elevación de las concentraciones de péptido natriurético auricular.⁶

Además del cáncer pulmonar microcítico, el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se ha observado en mesoteliomas, timoma, enfermedad de Hodgkin, carcinomas nasofaríngeo, duodenal, pancreático, gástrico, de útero, leucemia y tumores cerebrales.

Los síntomas dependen más de la velocidad de inicio de la hiponatremia que de las concentraciones absolutas de sodio sérico. Son frecuentes las náuseas, vómito y los síntomas de intoxicación acuosa, como: somnolencia, letargo, crisis convulsivas y coma.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética se debe a la secreción continuada de vasopresina en ausencia de estímulos osmóticos y no osmóticos. En los exámenes de laboratorio se halla hiponatremia (<135 mmol/L), hipoosmolaridad plasmática (<280 mOsm/kg) y orina con concentración mayor a la máxima (>200 mOsm/kg) con excreción elevada de sodio en la orina (>30 mmol/L)

Lo importante es el tratamiento de la neoplasia subyacente. En el cáncer pulmonar microcítico, la quimioterapia mantiene el sodio sérico en concentraciones normales en 88% de los pacientes. La hiponatremia severa con síntomas neurológicos debe tratarse con solución salina hipertónica y diuréticos de asa, a fin de evitar la sobrecarga hídrica. La corrección del sodio debe ser lenta, no mayor de 25 mmol/L en las primeras 48 horas, a fin de disminuir el riesgo de mielinólisis pontina. La demeclociclina y el carbonato de litio pueden ser opciones terapéuticas, aunque su uso se ha asociado con diabetes nefrogénica.

Hipercalcemia

La hipercalcemia es el hallazgo más común en los síndromes paraneoplásicos malignos, aparece en 20 a 30% de todos los cánceres. La incidencia de hipercalcemia asociada con neoplasias es casi la mitad que la ocasionada por hiperparatiroidismo primario. En el contexto de la enfermedad neoplásica maligna la hipercalcemia implica mal pronóstico.⁷ La mortalidad a 30 días en pacientes con cáncer que cursan con hipercalcemia maligna es de aproximadamente 50%.⁸

En pacientes con cáncer existen cuatro mecanismos principales para la hipercalcemia (Cuadro 1). La producción de la proteína relacionada con la paratohormona (PTHrP) por las células tumorales, conocida como hipercalcemia humoral de la malignidad, es el mecanismo en aproximadamente 80% de los tumores de células escamosas.⁹ Cuando se une a los receptores para PTH en el hueso y el riñón, la proteína relacionada con la paratohormona regula la reabsorción ósea y la regulación renal de calcio y fosfato,⁷ el otro 20% de los casos de hipercalcemia se originan por la actividad osteolítica en sitios de metástasis óseas del tumor. El cáncer de mama, el mieloma múltiple y los linfomas suelen causar hipercalcemia por este mecanismo. En forma rara la hipercalcemia surge como resultado de la secreción ectópica de vitamina D, que se ha asociado con ciertos linfomas, o con paratohormona.

Los datos clínicos sugerentes de hipercalcemia incluyen: náusea, vómito, letargia y coma. Los síntomas no sólo dependen de la gravedad de la hipercalcemia (se consideran graves las concentraciones séricas de calcio mayores de 14 mg/dL, [para convertir a mmol/L multiplicar por 0.25]) si no de la velocidad de inicio.

Al diagnosticar hipercalcemia hay que considerar que la concentración de calcio total, que es como frecuentemente

Cuadro 1. Tipos de hipercalcemia asociada con neoplasias

| Tipo | Frecuencia | Metástasis óseas | Agente causal | Tumores típicos |
|--|------------|--------------------|------------------------------|---|
| Hipercalcemia humoral de la malignidad | 80% | Mínimas o ausentes | PTHrP | Cánceres de células escamosas |
| Hipercalcemia osteolítica local | 30% | Comunes, extensas | Citocinas, quimosinas, PTHrP | Cáncer de mama, mieloma múltiple, linfoma |
| Linfomas secretores de 1,25(HO) ₂ D | <1% | Variable | 1,25(HO) ₂ D | Todos los tipos de linfoma |
| Hiperparatiroidismo ectópico | <1% | Variable | PTH | Variable |

lo determinan los laboratorios clínicos, se incrementa o disminuye según la concentración de albúmina sérica. Existen fórmulas para corregir la albúmina en el calcio total o, bien, solicitar en lo posible la determinación de calcio ionizado. Los tumores asociados con la hipercalcemia de la malignidad son, por lo general, grandes y evidentes.^{10,12,13} Aunque existen neoplasias neuroendocrinas que constituyen la excepción, como tumores de los islotes o feocromocitomas.

En forma rutinaria deberán medirse las concentraciones de paratohormona, puesto que aunque la secreción ectópica de ésta es rara, el hiperparatiroidismo primario concomitante no lo es.¹⁴ Si las concentraciones de calcio están elevadas se deberá considerar no sólo la hipercalcemia asociada con enfermedad neoplásica, sino también los factores que no tienen asociación con el cáncer (diuréticos tiazídicos, hiperparatiroidismo primario, enfermedad granulomatosa, etc.), aunque los pacientes con hipercalcemia humoral asociada con la malignidad tienen concentraciones elevadas de PTHrP. Sólo deberá considerarse la determinación de PTHrP en casos en que el contexto clínico no permite sustentar el diagnóstico, o cuando la causa de la hipercalcemia no está esclarecida.

Por lo que se refiere al tratamiento de la hipercalcemia asociada con enfermedad neoplásica deben considerarse las medidas terapéuticas anticalcémicas, como transitorias, y no con un efecto directo en la supervivencia. El tratamiento deberá, primordialmente, dirigirse a la enfermedad maligna subyacente.⁸ Cuando el tratamiento ante hipercalcemia se considere apropiado, es necesario considerar la severidad de la hipercalcemia para guiarlo.

Aunque no existen guías de tratamiento clínico, puede considerarse hipercalcemia leve a la concentración de 10.5 a 11.9 mg/dL (2.6 a 2.9 mmol/L), moderada de 12 a 13.9

mg/dL (3 a 3.4 mmol/L) y severa de 14 mg/dL o mayor (3.5 mmol/L). En general, las complicaciones neurológicas y renales de la hipercalcemia empeoran con la severidad de la misma. Hay que tomar en cuenta que existen otros factores que determinan la respuesta al incremento de las concentraciones séricas de calcio, como: la velocidad de inicio de la hipercalcemia y los déficits neurológicos previos. Las medidas de soporte general incluyen: retiro de los complementos de calcio de las soluciones, y fármacos que pueden agravar la hipercalcemia, como: diuréticos tiazídicos, litio, vitamina D, complementos de calcio oral y, de ser posible, suspensión de sedantes, incluidos los analgésicos que producen sedación. En general, los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica llegan a padecer hipofosfatemia, que dificulta, *per se*, el tratamiento de la hipercalcemia. Se recomienda mantener concentraciones de fósforo sérico de 2.5 a 3 mg/dL (0.98 a 1 mmol/L), la creatinina en concentraciones normales y un producto calcio-fósforo menor a 40, idealmente en límite de 30 (ambos electrolitos expresados en mg/dL).¹⁵⁻¹⁶ Debe evitarse la corrección endovenosa de fósforo, reservándola sólo cuando no puede recurrirse a la vía oral, por la posibilidad de inducir convulsiones por hipocalcemia e insuficiencia renal aguda.¹⁷

Los pacientes con hipercalcemia asociada con cáncer pueden estar muy deshidratados debido a diabetes insípida nefrogénica, o por aporte disminuido por vía oral condicionado por náusea, vómito o ambos. La deshidratación disminuye la concentración de filtrado glomerular y la capacidad renal de excretar el exceso de calcio. Por ello es importante comenzar por hidratar al paciente con solución salina normal a un ritmo de infusión de 200 a 500 mL/h, de acuerdo con el estado de hidratación y estado cardiovascular previos. Se deberá inducir calciuresis con diuréticos

de asa, una vez hidratado el paciente. En contraste con los diuréticos de asa, las tiazidas no deben indicarse, porque estimulan la reabsorción de calcio a nivel tubular.¹⁸

Los bisfosfonatos intravenosos son, con mucho, los agentes terapéuticos más estudiados, seguros y eficaces para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con cáncer. Estos fármacos bloquean la reabsorción ósea inducida por osteoclastos.¹⁹⁻²¹ Como los bisfosfonatos se absorben pobremente por vía oral, sólo las presentaciones intravenosas están indicadas para la hipercalcemia paraneoplásica. Los bisfosfonatos deberán iniciarse tan pronto como se identifique la hipercalcemia porque su respuesta requiere dos a cuatro días. El 60 a 90% de los pacientes tratados con bisfosfonatos tendrán concentraciones normales de calcio, de cuatro días a una semana del tratamiento y los mantendrán de una a tres semanas.¹⁹⁻³⁰

Los glucocorticoides pueden tener utilidad en linfomas con producción elevada de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D.^{31,32} La calcitonina, aunque produce un descenso rápido de las concentraciones de calcio, sólo logra un efecto muy modesto y transitorio. La mitramicina, que era el tratamiento angular del tratamiento de la hipercalcemia de las neoplasias, está limitada por sus efectos adversos.³³ El nitrato de galio está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica, pero al requerir una infusión continua por espacio de cinco días se indica poco.³⁴

La diálisis es una opción terapéutica efectiva en pacientes adecuadamente seleccionados, quienes cursan con insuficiencia renal aguda o crónica, cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva y la infusión agresiva de solución salina no es factible, y otras terapias como los bisfosfonatos deben indicarse con precaución. Es razonable considerarla con tasas de filtrado glomerular de 20 a 30 mL/min, o cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva que contraindica la infusión de grandes volúmenes de solución salina.^{35,36}

Hipoglucemia por tumores distintos a los de las células de los islotes pancreáticos

Los tumores que condicionan hipoglucemia pueden ser de origen mesodérmico, epitelial o hematopoyético.^{37,38} (Cuadro 2)

La hipoglucemia asociada con tumores puede dividirse en tres grupos:

1. Hipoglucemia condicionada por tumores que, a su vez, condicionan exceso de insulina, como: insulinomas pancreáticos y tumores con producción ectópica de insulina.

Cuadro 2. Tumores extrapancreáticos que causan hipoglucemia

Tumores de origen mesodérmico

Fibrosarcomas, fibroblastoma y fibroma
Tumores mesenquimales de diafragma, páncreas, pleura y peritoneo
Mesoteliomas
Leiomiomas
Hemangiendotelioma
Hemangiopericitoma
Histiocitoma
Nefroma mesoblástico

Tumores de origen epitelial

Hematomas
Cáncer de estómago, colon, sigmoides y recto
Cáncer de pulmón
Cáncer medular de tiroides
Cáncer escamoso indiferenciado de tórax
Cáncer adrenal
Cáncer de próstata

Cáncer de origen hematopoyético

Linfoma gastrointestinal
Leucemia

2. Hipoglucemia condicionada por factores relacionados con el tumor, como: destrucción hepática o de glándulas suprarrenales por infiltración del tumor.
3. Hipoglucemia producida por factores que interfieren con el metabolismo de la glucosa, como: anticuerpos contra receptores de insulina, varias citocinas con factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6, catecolaminas, factor de crecimiento similar a insulina tipo I y tumores que secretan precursores del factor de crecimiento similar a insulina tipo II, parcialmente procesado.

La hipoglucemia inducida por tumores distintos a los de las células de los islotes es un fenómeno paraneoplásico raro, descrito por vez primera en 1929, en un paciente con carcinoma hepatocelular.³⁹ Posteriormente se describió esto en otro tipo de tumores. En 1988 se observó, por vez primera, que la hipoglucemia inducida por tumores estaba asociada con producción aberrante de pro-IGF-II (llamado también "big IGF-II") que resultaba en una actividad similar a la de la insulina persistente.⁴⁰

El sistema de IGF está constituido por dos ligandos IGF-I e IGF-II y dos receptores: el receptor de IGF-I (IGF1R por sus siglas en inglés) y el receptor de manosa-

6-fosfato para IGF-II (IGF2R).⁴¹ La mayor parte de IGF-I e IGF-II circulantes se produce en el hígado, aunque existen otros tejidos capaces de producirlo.

La hipoglucemia es, por lo general, de ayuno, y se caracteriza por bloqueo de la producción hepática de glucosa, por inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis. Bloqueo de la lipólisis en el tejido adiposo, lo que implica baja concentración de ácidos grasos libres y consumo periférico de la glucosa por el tumor, aunado a mayor captación de ésta en el músculo esquelético. Aunque estos efectos son típicos de la insulina, las concentraciones tienden a ser bajas, por aumento del factor de crecimiento similar a insulina tipo II grande (IGF-II, por sus siglas en inglés) originado por un procesamiento defectuoso de IGF-II.³⁷

La clínica viene dada por datos clásicos de hipoglucemia, como: diaforesis, ansiedad, hambre y alteraciones del nivel de alerta o conducta anormal, que ceden con la administración de glucosa.

Entre los hallazgos de laboratorio están: las concentraciones elevadas de IGF-II a expensas del IGF-II grande, concentraciones bajas de insulina, péptido C, proinsulina e IGF-I. Rara vez se documenta producción ectópica de insulina.

El tratamiento de la enfermedad neoplásica subyacente puede requerir infusiones de glucosa, glucocorticoides y glucagón. Dado que se tiende a diagnosticar a estos pacientes con estadios oncológicos avanzados, el pronóstico es generalmente malo.

Síndrome de Cushing

Aunque la mayoría de los casos de hipercortisolismo endógeno son hipofisarios (50 a 80%), los tumores ectópicos no hipofisarios representan 10 a 15% de los pacientes con síndrome de Cushing.⁴² La mayor parte de los tumores producen proopiomelanocortina (POMC), molécula precursora de ACTH, pero sólo una pequeña parte de esos tumores produce suficiente ACTH para dar lugar a síndrome de Cushing clínico (Cuadro 3).⁴³⁻⁴⁴

En ocasiones, el síndrome de Cushing se debe a secreción de CRH o de ACTH y CRH a la vez. La producción de CRH se ha documentado en carcinoides bronquiales, cáncer medular de tiroides y cáncer de próstata metastásico.

Los pacientes manifiestan la clínica clásica del síndrome de Cushing: obesidad central, hirsutismo, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, osteopenia

Cuadro 3. Tumores causantes de síndrome de Cushing ectópico

| | |
|--------------------|---|
| Pulmón | Carcinoma de pulmón, especialmente carcinoma de células pequeñas, adenoma bronquial o carcinoide. |
| Páncreas | Cistoadenoma, carcinoma, carcinoide, adenoma y carcinoma de células de los islotes. |
| Timo | Carcinoma, carcinoide. |
| Suprarrenal | Feocromocitoma y carcinoma suprarrenal cortical. |
| Tiroides | Carcinoma medular de tiroides. |
| Miscelánea | Tumores hematológicos malignos. Cáncer de hígado, próstata, mama, melanoma. Carcinoides gastrointestinales. Adenocarcinoma de origen indeterminado |

u osteoporosis, debilidad muscular, estrías violáceas, cara de luna llena, depresión y edemas. Las causas de Cushing pueden ser dependientes de ACTH (hipofisaria, en cuyo caso se denomina enfermedad de Cushing, o ectópica) o independientes de ACTH (adenoma o cáncer suprarrenal, hiperplasia nodular pigmentada primaria, y receptores suprarrenales ectópicos con hiperplasia adrenal macronodular). Después de sospechar el diagnóstico por la clínica y corroborado bioquímicamente, se realizan pruebas para establecer el diagnóstico diferencial entre las distintas causas de hipercortisolismo, mediante procedimientos bien establecidos que salen del propósito de esta revisión.^{45,46,47}

El tratamiento es el del tumor causal. El exceso de cortisol puede tratarse como en el síndrome de Cushing de cualquier otra causa, existen ocasiones en las que hay que recurrir a la suprarrenalectomía bilateral para poder controlar el cuadro, cuando el tumor primario no ha podido localizarse. Los fármacos de primera línea para el tratamiento del síndrome de Cushing paraneoplásico se dirigen a la inhibición de la síntesis esteroidea. Estos fármacos incluyen: ketoconazol, mitotano, metirapona y aminoglutetimida. A pesar de la náusea asociada con su uso y potencial hepatológico, el ketoconazol es el más tolerado de esos fármacos.⁴⁸ Los agentes antihipertensivos y diuréticos, con una cuidadosa vigilancia de las concentraciones de potasio sérico, también pueden ser útiles para controlar los síntomas. Más raramente se indican octeótrida que bloquea la liberación de ACTH o etomidato, que inhibe aspectos de la síntesis de esteroides, y que se ha indicado

para disminuir las concentraciones de cortisol en pacientes que no pueden tomar medicaciones por vía oral.⁴⁸

Acromegalia

La acromegalia secundaria a tumores no hipofisarios es rara, y constituye menos de 1% de los casos de acromegalia.⁴⁹ Este síndrome paraneoplásico está más comúnmente ligado a la secreción de hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) que a la hormona de crecimiento en sí. Se conocen dos variedades bien documentadas de acromegalia por secreción de hormona de crecimiento de origen no hipofisario, el linfoma no Hodgkin⁵⁰ y el tumor de células de islotes pancreáticos.⁵¹

La acromegalia paraneoplásica producida por GHRH es más frecuente que la producida por hormona de crecimiento, aunque es rara constituyendo menos de 0.5% de los casos de acromegalia en total. Los tumores asociados con ésta son: carcinoides bronquiales e intestinales, seguidos por tumores de células de los islotes pancreáticos.

En la acromegalia ectópica se obtendrán valores elevados no sólo de hormona de crecimiento sino también de IGF-1 y de GHRH; esta última es imprescindible para el diagnóstico. La anatomía patológica de estos pacientes muestra, por lo general, hiperplasia hipofisaria.

El tratamiento viene dado por el control del tumor que condiciona el síndrome; no obstante, los análogos de somatostatina constituyen una opción terapéutica útil, al controlar la secreción hormonal ectópica (54 a 70%) y la producción de hormona de crecimiento hipofisaria; además de que logran reducir el tamaño del tumor.⁵²

REFERENCIAS

- Oppenheim H. Über Hirnsymptome bei Carcinomatose ohne nachweisbare Veränderungen im Gehirn. *Charité-Annalen (Berlin)* 1888;(13):335-344.
- Guichard A, Vignon G. La Polyradiculonéurite cancéreuse métastatique. *J Med Lyon* 1949;30:197-207.
- Schartz WD, Bennet W, Curelop S, Bartter F. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-542.
- Pequeux C, Breton C, Hendrick JC, et al. Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression by cell lines of human small cell carcinoma of the lung stimulate tumor growth through autocrine/paracrine signaling. *Cancer Research* 2002;62:4623-4629.
- DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocrine Pathology* 2003;14:303-317.
- Radulescu D, Bunea D, Pripon S, et al. Severe paraneoplastic hyponatremia and hypoosmolality in a patient with small-cell lung carcinoma: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus atrial natriuretic peptide or both? *Clinical Lung Cancer* 2007;8(6):392-395.
- Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem* 2008;15:415-421.
- Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499-504.
- Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
- Stewart AF, Broadus AE. Malignancy-associated hypercalcemia. In: DeGroot L, Jameson LJ, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders (in press).
- Horwitz MJ, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. In: Favus MF, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2003;246-250.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664.
- Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2003;251-256.
- Godsall JW, Burtis WJ, Insogna KL, Broadus AE, Stewart AF. Nephrogenous cyclic AMP, adenylate cyclase-stimulating activity, and the humoral hypercalcemia of malignancy. *Recent Prog Horm Res* 1986;42:705-750.
- Jara A, Lee E, Stauber D, Moatamed F, Felsenfeld AJ, Kleeman CR. Phosphate depletion in the rat: effect of bisphosphonates and the calcemic response to PTH. *Kidney Int* 1999;55:1434-1443.
- Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978;89:941-944.
- Goldsmith RS, Ingbar SH. Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. *N Engl J Med* 1966;274:1-7.
- Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567.
- Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-547.
- Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001;61:799-805.
- Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993;95: 297-304.

24. Berenson JR, Rosen L, Vescio R, et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997;37:285-290.
25. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14:1557-1561.
26. Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer* 1997;75:295-300.
27. Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP, Bauiran DC, Shane E, Canfield RE. Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981;94:312-316.
28. Shah S, Hardy J, Rees E, et al. Is there a dose-response relationship for clodronate in the treatment of tumor-induced hypercalcaemia? *Br J Cancer* 2002;86:1235-7.
29. Jung A. Comparison of two parenteral diphosphonates in hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1982;72:221-226.
30. Gucaip R, Ritch P, Wiernik PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992;10:134-142.
31. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980;93:269-272.
32. Watson L, Moxham J, Fraser P. Hydrocortisone suppression test and discriminant analysis in differential diagnosis of hypercalcaemia. *Lancet* 1980;1:1320-1325.
33. Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J, Edelberg D, Dederick MM, Taylor SG III. Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 1970;25:389-394.
34. Leyland-Jones B. Treatment of cancer related hypercalcemia: the role of gallium nitrate. *Semin Oncol* 2003;30:Suppl 5:13-19.
35. Cardella CJ, Birkin BL, Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin Nephrol* 1979;12:285-290.
36. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424-428.
37. Zapf J. IGFs: function and clinical importance 3 Role of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumour hypoglycaemia. *J Intern Med* 1993; 234:543-552.
38. Geenen G, Pomeranz I, Shapiro-Feinberg M, Zissin R. Fasting hypoglycemia in solitary fibrous tumor of the peritoneum: a diagnostic clue for an emergent situation. *Emerg Radiol* 2003;10:158-159.
39. Nadler WA & Wolfer JH. Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. *Archives of Internal Medicine* 1929;44:700-705.
40. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, et al. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1434-1440.
41. Pollak MN, Schernhammer ES & Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews. Cancer* 2004;4:505-518.
42. Perreault L. Cushing's syndrome from thymic neuroendocrine carcinoma: Case report and literature review. *Endocrinologist* 2002;12: 285-288.
43. Shockback D, Funk J. Humoral manifestations of malignancy. En: Greenspan FS y Gardner DG Editores. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 1997;778-791.
44. Pallardo LF, Sánchez F, Fernandez A, Gonzalez P, Cuevas J, Saez I, y col. Carcinoma suprarrenal productor de ACTH. *Rev Clin Esp* 1981;162:189-192.
45. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-672.
46. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:511-537.
47. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-5602.
48. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary* 2002;5:77-82.
49. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *New England Journal of Medicine* 2006;355: 2558-2573.
50. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000;342:1871-1876.
51. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985;312:9-17.
52. Boix E, Picó A, Pinedo R, Aranda I, Kovacs K. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002;57:131-134.

Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones

José María Remes-Troche*

RESUMEN

Aunque se desconoce la causa del síndrome de intestino irritable, en la actualidad se cree que esta enfermedad se origina por múltiples causas entre las que participan varios agentes que interactúan produciendo alteraciones sensitivas y motoras dentro del sistema nervioso entérico. Las infecciones, los trastornos emocionales y la dieta son algunos de los factores que más se han relacionado con estas alteraciones. La probabilidad de que las alteraciones en la flora entérica o microbiota puedan jugar un papel en la patogénesis del síndrome de intestino irritable ha comenzado a atraer la atención científica, a raíz de la descripción del síndrome de intestino irritable posinfeccioso, el papel del sobrecrecimiento bacteriano y la prescripción de antibióticos y probióticos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable. En esta revisión se analiza la información más relevante acerca de los aspectos más novedosos de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable y su relación con las infecciones.

Palabras clave: intestino irritable, antibióticos, probióticos, prebióticos, infecciones.

ABSTRACT

Although is not clearly known what causes irritable bowel syndrome (IBS), it has been proposed that this disease has a multifactorial etiology in which multiple agents interact to produce motor and sensory disturbances in the enteric nervous system. Infections, emotional disorders and diet are some of the factors that have been associated with IBS. The probability that the alterations in the intestinal flora or microbiota may play a role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), has begun to attract scientific attention recently, following the description of post-infectious IBS, the role of bacterial overgrowth and the use of antibiotics and probiotics in the management of IBS. This review discusses the most relevant information about innovative aspects of the pathophysiology of IBS and its relationship to infection.

Key words: irritable bowel, antibiotics, probiotics, prebiotics, infections

El síndrome de intestino irritable es un trastorno heterogéneo que puede afectar de 10 a 20% de la población.¹ Debido a su alta prevalencia, la cronicidad de sus síntomas y su repercusión en la calidad de vida, sus costos son enormes.^{2,3} Por ejemplo, múltiples estudios han mostrado que los pacientes con síndrome

de intestino irritable utilizan más los servicios de salud (más consultas, más exámenes de laboratorio, más medicamentos, e incluso más cirugías), que los pacientes con enfermedades orgánicas sin síndrome de intestino irritable.^{4,5} Otro hecho relevante es que la mayoría de los sujetos que padecen este trastorno se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida, lo que afecta considerablemente su productividad.⁶ Después que se diagnostica este problema, 75% de los sujetos permanece sintomático al menos por un promedio de cinco años.⁷ Todos estos factores contribuyen a que el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes sea elevado, y por ejemplo los costos directos e indirectos en Estados Unidos por tratamiento del síndrome de intestino irritable son cercanos a los 30 mil millones de dólares por año.^{8,9}

En este trabajo se revisa la información más relevante acerca de los aspectos más novedosos de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable y su relación con las infecciones.

* Investigador titular de tiempo completo, Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana.

Correspondencia: Dr. José María Remes-Troche. Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide s/n, Veracruz 91400, Ver. Correo electrónico: joremes@uv.mx
Recibido: 21 de febrero 2012. Aceptado: mayo 2102.

Este artículo debe citarse como: Remes-Troche JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. Med Int Mex 2012;28(5):461-472.

Definición y aspectos epidemiológicos del síndrome de intestino irritable en México

La definición más reciente es la basada en los criterios de Roma III. Estos criterios señalan que el síndrome de intestino irritable es un trastorno funcional intestinal en el que el dolor o malestar abdominal se asocia con cambios en el hábito intestinal o alteraciones en la defecación.¹⁰ La manifestación principal es dolor o malestar abdominal crónico, asociado con alteraciones en el hábito intestinal, como: estreñimiento o diarrea y a otros síntomas gastrointestinales como distensión abdominal y sensación de inflamación (96%), evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo. En la actualidad se reconocen cuatro subtipos según el comportamiento del hábito intestinal: síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento, síndrome de intestino irritable mixto y síndrome de intestino irritable no clasificable.

Una condición particular de este síndrome es la inestabilidad de los síntomas, heterogeneidad y sobreposición con otros trastornos funcionales gastrointestinales como, por ejemplo: dispepsia funcional (28-57%), pirosis funcional (56%), dolor torácico funcional de probable origen esofágico (27%) y trastornos anorrectales (8-10%).¹¹⁻¹⁴ Aún más, existe asociación con otros trastornos funcionales no gastrointestinales, como: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor pélvico crónico, trastornos de la articulación témporo-mandibular y cistitis intersticial (21-61%).

La prevalencia del síndrome de intestino irritable en nuestro país es similar a lo reportado en la bibliografía mundial y, al menos, existen tres trabajos. Uno realizado con voluntarios universitarios en el Distrito Federal en el que, mediante un cuestionario con los criterios de Roma II, se encontró una prevalencia de 35.5% (IC 95% 30.4-41.0).¹⁵ Otro estudio que utilizó el mismo cuestionario se realizó en población abierta del estado de Tlaxcala y mostró una prevalencia de síndrome de intestino irritable de 16.0% (IC 95% 12.9-19.5).¹ Uno más se efectuó en población abierta de la ciudad de Veracruz, que reportó una prevalencia de 16.7%.¹⁶ Los subtipos más comunes encontrados son: síndrome de intestino irritable asociado con estreñimiento y síndrome de intestino irritable mixto. Al igual que en otros países, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres que en hombres y más común entre los 30 y 50 años de edad.

Fisiopatología del síndrome de intestino irritable y el papel de los agentes infecciosos

Aunque no se conoce cuál es la causa del síndrome de intestino irritable, en la actualidad se cree que esta enfermedad es de origen multifactorial en la que interactúan varios factores que alteran la sensación y motores del sistema nervioso entérico. Las infecciones, los trastornos emocionales y la dieta son algunos de los factores más relacionados con estas alteraciones.

Los agentes infecciosos han cobrado relevancia en los últimos años y este nuevo paradigma es muy interesante pero controvertido. La probabilidad de que la flora entérica o microbiótica puede jugar un papel en la patogénesis del síndrome de intestino irritable ha comenzado a atraer la atención científica, a pesar de que existen pruebas que sugieren un vínculo entre estos:

1. Existe evidencia epidemiológica de que los antibióticos pueden predisponer a síndrome de intestino irritable o a exacerbaciones del mismo.
2. Existe evidencia epidemiológica, clínica y experimental para la aparición de síntomas de síndrome de intestino irritable posterior a infecciones.
3. Evidencias experimentales y clínicas demuestran que existe inflamación de bajo grado (quizá provocada por bacterias lumenales) en pacientes que padecen síndrome de intestino irritable.
4. Múltiples trabajos demuestran que el síndrome de intestino irritable puede estar asociado con el sobrecrecimiento bacteriano intestinal o algunos otros cambios en la flora intestinal y que estas alteraciones son reversibles con tratamiento con antibióticos no absorbibles.
5. Hay evidencia que indica que la manipulación de la flora intestinal con probióticos puede disminuir los síntomas del síndrome de intestino irritable.

Abuso de antibióticos y síndrome de intestino irritable. La prescripción inadecuada de antibióticos, situación a la que se expone nuestra población general, se ha asociado con la aparición de los síntomas gastrointestinales. Los antibióticos representan la causa más común y significativa de alteración de la microbiota intestinal.¹⁷ El potencial de un agente antimicrobiano para afectar la flora intestinal radica en varios factores como: espectro de su actividad, dosis, farmacocinética y tiempo de administración. Así, pues, por ejemplo, los antibióticos contra bacterias

grampositivas y gramnegativas tienen mayor efecto en la flora intestinal.¹⁷ Respecto a su vía de administración es importante recalcar que la vía parenteral no está exenta de afectar la microbiota porque muchos de estos medicamentos (ceftriaxona) pueden excretarse en la bilis y la saliva. En el Cuadro 1 se mencionan algunos efectos en la flora intestinal de los antibióticos de prescripción más común.

Aunque no es el objetivo de esta revisión, el ejemplo más importante acerca del abuso de antibióticos y enfermedades digestivas lo representa la infección por *Clostridium difficile*, una infección caracterizada por diarrea aguda que, en algunos casos, su morbilidad y mortalidad son elevadas. Otro efecto descrito posterior a la administración de antibióticos es la disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de los colonocitos, un mecanismo asociado con la diarrea por antibióticos. También se ha descrito que posterior a la ingestión de antibióticos disminuyen las beta-glicosidasas de origen bacteriano, grupo de enzimas indispensable para la digestión y degradación de productos como la soya.¹⁷

Respecto a la evidencia del abuso de antibióticos y aparición de síntomas digestivos, existe un estudio tipo

encuesta realizada a 421 sujetos en una institución de atención primaria en el Reino Unido que recibieron antibióticos incluso durante cuatro meses. En ese estudio se demostró que el tratamiento con antibióticos se asoció estrechamente con el incremento de síntomas de síndrome de intestino irritable de hasta tres veces más que los sujetos que no tomaron antibióticos (RM 3.7).¹⁸

Aunque los efectos en la flora intestinal de los antibióticos es evidente, es importante recalcar que este no es el único factor. Las condiciones de vida, como el desarrollo en un medio socioeconómico favorable y sin deficiencias higiénicas, también son un factor de riesgo que, según algunos autores, predisponen con mayor frecuencia a condiciones alérgicas y de baja tolerancia inmunitaria que pone a los pacientes en riesgo de infecciones gastrointestinales.

2. Síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

Aunque este concepto resulta ser novedoso desde el punto de vista de solidez científica, hace más de 40 años McKendrick y Read¹⁹ reportaron por primera vez la aparición de síntomas gastrointestinales de forma tardía después de episodios de gastroenteritis agudas bacteriológicamente

Cuadro 1. Efecto de algunos antibióticos frecuentemente usados sen la flora intestinal

| Antibiótico | Efecto sobre Enterobacterias | Efecto sobre Enterococos | Efecto sobre Anaerobios | Efecto sobre Lactobacillus y Bifidobacterias | Días para normalizar la flora intestinal post-administración |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--|--|
| Ampicilina | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | Se desconoce |
| Ampicilina-sulbactam | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | 14 |
| Amoxicilina | ↓ | | ↓ | Se desconoce pero incrementa Candida sp. | Se desconoce |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | --- | --- | --- | Se desconoce | Se desconoce |
| Cefixima | ↓↓ | ↓ | ↓↓ | Disminuye Bifidobacterias | 14 |
| Cefotaxima | ↓ | | --- | Se desconoce | Se desconoce |
| Ceftazidima | ↓ | --- | --- | Disminuye Lactobacilos | Se desconoce |
| Ceftriaxona | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | Disminuye Bifidobacterias | 28 |
| Ciprofloxacina | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | Incrementa Candida sp | 7 |
| Imipenem-cilastatina | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | Disminución de Lactobacilos y Bifidobacterias | 14 |
| Metronidazol | --- | --- | --- | Sin cambios importantes | Se desconoce |
| Norfloxacina | ↓↓ | --- | --- | Se desconoce | 14 |
| Ofloxacina | ↓↓ | ↓ | --- | Disminuye Lactobacilos e incrementa Candida sp | Se desconoce |
| Piperacilina | ↓ | | ↓ | Se desconoce | Se desconoce |
| Tetraciclina | --- | --- | --- | Disminuye Lactobacilos | Se desconoce |
| Tinidazol | --- | --- | --- | Sin cambios importantes | Se desconoce |

↓↓ = Supresión importante (> 4 log¹⁰ UFC/g heces); ↓ = supresión moderada (2-4 log¹⁰ UFC/g heces), --- = sin cambios significativos

confirmadas. Desde entonces, múltiples estudios han confirmado la existencia de este padecimiento muy peculiar. En una revisión sistemática, Thabane y su grupo²⁰ concluyeron que el riesgo global de padecer síndrome de intestino irritable se incrementa incluso seis veces más después de una gastroenteritis bacteriana en sujetos jóvenes. Otros factores asociados con el síndrome de intestino irritable postinfeccioso son: el hecho de haber tenido fiebre prolongada (más de 72 horas) durante el episodio de gastroenteritis, el género femenino y la coexistencia de ansiedad y depresión.

Quizá el estudio más relevante al respecto es el publicado por Marshall y sus colaboradores en 2006,²¹ en donde se describe la incidencia del síndrome de intestino irritable postinfeccioso en una cohorte de 2,069 sujetos residentes del condado de Walkerton, Canadá, que ingirieron agua potable contaminada con *E. coli* 0157:H7 y *Campylobacter jejuni* y a quienes dos años después del episodio agudo se les evaluó la incidencia de síndrome de intestino irritable con los criterios de Roma I. En ese estudio se demostró que la prevalencia de síndrome de intestino irritable en sujetos con evidencia de gastroenteritis aguda fue de 36.2%, en sujetos con sospecha de gastroenteritis fue de 27.5% y en un grupo control sólo de 10.1% ($p=0.0001$). Lo importante de este grupo de investigadores es que han seguido esta cohorte de pacientes hasta ocho años después del episodio y demostraron que la incidencia de síndrome de intestino irritable disminuyó 15.4%, pero permanece significativamente mayor que la población control (RM 3.12; 95% CI 1.99 - 5.04).²² Otro dato importante de esta cohorte es que pudo identificarse que los individuos con síndrome de intestino irritable postinfeccioso tienen predisposición genética, específicamente para dos genes localizados en la región del TLR9 (que codifica proteínas que reconocen antígenos bacterianos), un gen en la región CDH1 (que codifica proteínas responsables de mantener las uniones estrechas intercelulares) y un gen más para IL-6.²³

El agente natural de la infección no parece conferir un riesgo adicional, e incluso se ha asociado el mismo riesgo con bacterias y virus. Por ejemplo, el grupo de investigación de Marshall,²⁴ en una cohorte de 197 sujetos infectados de forma aguda por un virus parecido al Norwalk que tuvieron gastroenteritis, encontró que 19% de los pacientes infectados a los dos años tuvieron síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

El papel de las parasitosis en el síndrome de intestino irritable también es controvertido y mucho se ha dicho que quizá algunos parásitos sean responsables de síntomas atribuibles a síndrome de intestino irritable. Un estudio que resulta muy interesante es el realizado por Wensaas KA y sus colaboradores²⁵ en Noruega en donde posterior a un brote de giardiasis ($n=1250$) se reportó que a tres años ($n=818$), 45.3% de los pacientes tuvieron síndrome de intestino irritable (RR 3.31, IC 95% 2.80-3.92), 19.3% dispepsia funcional (RR 3.37, IC 95% 2.55-4.45) y 46.2% síntomas atribuibles a síndrome de fatiga crónica (RR 3.80, IC 95% 3.18-4.532). Esto es interesante porque existe una alta prevalencia de síndrome de intestino irritable asociada con otros trastornos funcionales. Aunque algunos parásitos como *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* y *Blastocytis hominis* pueden estar asociados con los síntomas crónicos gastrointestinales que pueden simular síndrome de intestino irritable, se desconoce si en ausencia de esos parásitos también puede desencadenarse síndrome de intestino irritable.

Inflamación de bajo grado y síndrome de intestino irritable. El mecanismo asociado con el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, al parecer, es la perpetuación de una respuesta inflamatoria de bajo grado que persiste a lo largo del tiempo.²⁶ En esta respuesta, la liberación de citocinas, el incremento de linfocitos intraepiteliales y la infiltración por mastocitos y eosinófilos (Figura 1) en la mucosa yeyunal y colónica (incluso en las capas más profundas en donde se localizan las terminaciones nerviosas) juegan un papel fundamental. No obstante, no debe olvidarse que el síndrome de intestino irritable es una

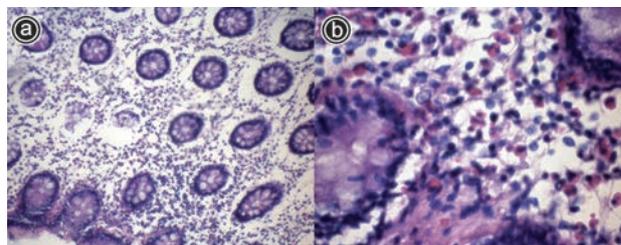


Figura 1. Biopsia de colon de un paciente con síndrome de intestino irritable postinfeccioso secundario a Rotavirus. Se aprecia en el panel A (10x, hematoxilina-eosina) abundante infiltrado inflamatorio en las criptas y glándulas colónicas. En el panel B (40x, hematoxilina-eosina) se aprecia un abundante infiltrado inflamatorio por eosinófilos (más de 40 por campo). Estos hallazgos se han descrito en sujetos con síndrome de intestino irritable postinfeccioso (Fotografías originales Dr. José María Remes Troche).

enfermedad multifactorial, en donde los síntomas postinfecciosos explican algunos casos de síndrome de intestino irritable (incluso 7%) y que otros mecanismos, como la predisposición genética y las alteraciones psicológicas, pueden explicar los síntomas en otros casos.²⁷

Sin duda, la evidencia para el papel de la inflamación de la mucosa en el síndrome de intestino irritable proviene de estudios como el de Chadwick y sus coautores.²⁸ Estos autores evaluaron las muestras mucosas de colon de 77 pacientes con síndrome de intestino irritable y demostraron que 31 tuvieron inflamación microscópica y mediante inmunohistología encontraron incremento de linfocitos intraepiteliales y de células CD3+ y CD25+ en la lámina propia, todo esto como muestra de activación de mecanismos inmunitarios.²⁸ Es atractivo pensar que estos cambios inflamatorios pueden resultar de la exposición a antígenos bacterianos o a componentes de los alimentos.^{29,30} Puede existir una predisposición a una respuesta inflamatoria intraluminal exagerada; esto se basa en los estudios que han demostrado la existencia de polimorfismos de genes que codifican para la producción de citocinas antiinflamatorias.

Alteraciones en la flora entérica y sobrepoblación bacteriana. Varios estudios han demostrado la existencia de cambios en la flora colónica en pacientes con síndrome de intestino irritable cuando se comparan con sujetos normales; la relativa disminución en la población de bifidobacterias es el hallazgo más consistente.³¹ Estos hallazgos no siempre se encuentran y los métodos empleados no han sido siempre los mismos. Existe evidencia que sugiere que puede haber aumento de especies que producen más gas^{32,33} y cambios en la fermentación de ácidos grasos y en la descomposición de ácidos biliares.

Hace poco renació el interés en el estudio de la participación de las bacterias como responsables del síndrome de intestino irritable, como consecuencia de la hipótesis de que existe un sobrecrecimiento de bacterias hasta en 80% de los pacientes que sufren síndrome de intestino irritable.³⁴⁻³⁷ Este nuevo paradigma, aún muy controvertido, sugiere que el sobrecrecimiento bacteriano puede estar asociado con anomalías en la función motora del intestino delgado y ser la causa de los síntomas (sobre todo distensión-inflamación abdominal) y, más aún, que la erradicación de esta sobrepoblación bacteriana con antibióticos no absorbibles (neomicina, rifaximina) se acompaña de disminución de los síntomas superior a 80%.³⁴⁻³⁷ En la

Figura 2 se ilustran cuáles pudieran ser los mecanismos fisiopatológicos asociados con el síndrome de intestino irritable y el sobrecrecimiento bacteriano.

Si bien no es claro si la sobrepoblación bacteriana es causa o consecuencia de las alteraciones motoras, los estudios fisiopatológicos realizados por Pimentel y sus colaboradores han demostrado que los sujetos con sobrepoblación bacteriana tienen un número significativamente menor (68%) de complejos de la fase III del complejo motor migratorio y que su duración es menor cuando se compara con voluntarios sanos.³⁶

Quizá el estudio más completo para evaluar el papel del sobrecrecimiento de bacterias en el síndrome de intestino irritable fue el realizado por Posserud y sus colegas³⁸ en donde a 162 sujetos con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, de acuerdo con los criterios de Roma II, se les hicieron pruebas de aliento con lactulosa, manometría antro duodenal, aspirado y cultivo duodenal. Si bien en ese estudio la prevalencia de sobrepoblación bacteriana mediante cultivo (definición de > de 100,000 UFC) en sujetos con síndrome de intestino irritable no fue diferente a los sujetos normales (6 vs 4%) cuando se hizo un subanálisis con puntos de corte menor, como más de 10,000 UFC y más de 5,000 UFC en el cultivo, se demostró que la prevalencia de sobrecrecimiento fue mayor en los pacientes con síndrome de intestino irritable que en los controles, 24 vs 4% ($p=0.02$) y 43 vs 13% ($p=0.002$), respectivamente. Este hallazgo es sumamente importante porque demuestra que los pacientes con síndrome de intestino irritable, efectivamente, tienen incremento en la flora patógena intestinal.

El estudio seminal publicado por Pimentel y sus colaboradores³⁷ consistió en un ensayo clínico controlado doblemente cegado en el que se compararon 400 mg t.i.d de rifaximina contra placebo durante 10 días en 87 sujetos con diagnóstico de síndrome de intestino irritable. El estudio demostró que la administración de rifaximina fue superior que el placebo ($p=0.020$). Al inicio, estos resultados recibieron múltiples críticas porque se cuestionó la reproducibilidad de los datos, se utilizó un patrón de referencia imperfecto para el diagnóstico de sobrepoblación, como las pruebas de aliento con lactulosa y la disminución de los síntomas y se evaluó a corto plazo con instrumentos que evalúan múltiples síntomas.

Sin embargo, los estudios posteriores demostraron que la administración de rifaximina a pacientes debidamente

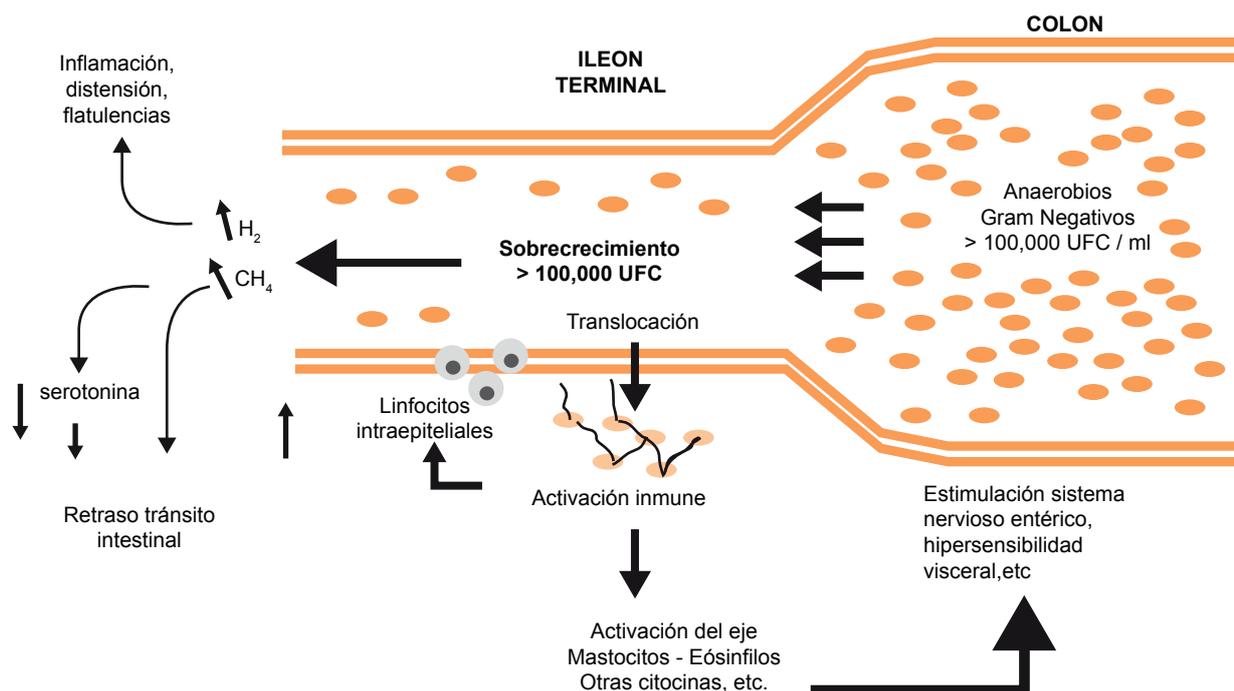


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos asociados con sobrecrecimiento bacteriano y síndrome de intestino irritable.

seleccionados, como los que se quejan primordialmente de distensión abdominal o pertenecen al grupo de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, puede ser una medida muy efectiva.

En dos estudios multicéntricos (TARGET 1 y 2) en los que se trató a 1,260 sujetos que se compararon con dosis de 550 mg t.i.d de rifaximina vs placebo durante 14 días y con seguimiento a 12 semanas se demostró el porcentaje de pacientes libres de síntomas, que fue significativamente mayor en el grupo que recibió rifaximina ($p=0.001$).³⁹ El alivio global de síntomas a las cuatro semanas fue de 40.7 vs 31.7%, $p < 0.001$, en los dos estudios combinados. Del mismo modo, más pacientes en el grupo de rifaximina que en el grupo placebo tuvieron un alivio adecuado de la sensación de distensión abdominal (40.2% contra 30.3%, $p < 0.001$). La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

Hace poco, en un metanálisis de cinco estudios que incluyó a 1,803 sujetos, se estableció que el porcentaje de pacientes que mejoran con el tratamiento con rifaximina fue mayor que con placebo.⁴⁰ De acuerdo con ese metanálisis, la administración de rifaximina fue más eficaz que placebo para la disminución global de síntomas del síndro-

me de intestino irritable (RM = 1.57, IC 95% = 1.22-2.01; ganancia terapéutica = 9.8%; número necesario a tratar (NNT) = 10.2).⁴⁰ También se demostró que la rifaximina fue significativamente mejor para el alivio de la distensión abdominal cuando se comparó con el placebo (RM = 1.55, IC 95% = 1.23-1.96; ganancia terapéutica = 9.9%; NNT = 10,1). Los efectos adversos fueron similares entre los pacientes tratados con rifaximina o placebo en todos los estudios incluidos en este metanálisis. Los eventos adversos más comunes (AES) ($\leq 10\%$) con rifaximina fueron: cefalea, infección respiratoria superior, náuseas, faringitis, diarrea y dolor abdominal. Así, pues, el número necesario a tratar asociado con rifaximina es similar al que ofrecen otros tratamientos, como los antiespasmódicos, bloqueadores de canales de calcio y relajantes del músculo liso.

Hace poco, Pimentel y su grupo⁴¹ demostraron que en los pacientes con síndrome de intestino irritable que requieren retratamientos con rifaximina por falla al primer tratamiento, la probabilidad de disminución de los síntomas se incrementa de forma importante sin aparición de resistencias bacterianas. En este estudio se revisaron 522 expedientes clínicos de sujetos con síndrome de intestino irritable y se encontró que 71 pacientes recibieron, al menos,

un retratamiento con rifaximina. De estos, 48 recibieron el segundo tratamiento, 22 el tercer tratamiento, siete cuatro tratamientos distintos, y cuatro cinco tratamientos.⁴¹ Más de 75% de los pacientes que inicialmente reaccionaron a la rifaximina también lo hicieron a cualquier nuevo tratamiento y, aún más, se demostró una reducción significativa en los sucesivos retratamientos. Además, no hubo ningún cambio en la duración del beneficio (tiempo medio entre tratamientos) con cada retratamiento. Así, pues, en este estudio se concluye que en la práctica clínica el retratamiento con rifaximina tiene éxito hasta cinco veces sin disminución de la duración o el efecto.

Si bien inicialmente se indicó neomicina por sus propiedades de antibiótico no absorbible, en la actualidad el medicamento más apropiado es la rifaximina. Ésta es un antibiótico oral no absorbible, análogo semisintético de la rifamicina, con un anillo piridimidazol que evita su absorción gastrointestinal.^{42,43} La rifaximina se une de manera irreversible a la subunidad beta de la polimerasa de ARN e inhibe la síntesis del ARN bacteriano y la síntesis de proteínas.⁴⁴⁻⁴⁷ La rifaximina tiene mínima absorción gastrointestinal (0.4%), lo que se asocia con un efecto local en el intestino en los agentes patógenos enterales y bajo riesgo de efectos adversos (0.7 a 2%). La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro, con actividad contra bacterias enterales grampositivas y gramnegativas, incluidas las aerobias y anaerobias. Después de su administración por vía oral actúa localmente en el intestino, donde alcanza concentraciones mucho más altas que las inhibitorias mínimas de los enteropatógenos intestinales. El 97% de la dosis se excreta en la evacuación. No se ha observado resistencia bacteriana con relevancia clínica al antibiótico en los más de 20 años de prescripción en Europa, ni hay evidencia de colitis por *Clostridium difficile* en pacientes tratados con rifaximina.⁴⁴⁻⁴⁷

Probióticos y prebióticos en pacientes con síndrome de intestino irritable. El término probiótico (del griego pro, en favor, y biosis, vida) se refiere a microorganismos vivos, apatógenos, que al ser ingeridos ejercen una influencia positiva en la salud y la fisiología del huésped.⁴⁸ Las características que los probióticos deben reunir y por las que ejercen un beneficio son:⁴⁹

- * Capacidad de adherencia a la mucosa e inhibición de la adherencia de bacterias patógenas.
- * Mejoría de la función de barrera del epitelio.
- * Secreción de bacteriocinas.

- * Acidificación del colon por la fermentación de nutrientes.
- * Acciones inmunomoduladoras.
- * Alteración de la mucosa en respuesta al estrés.
- * Resistencia a la digestión por el ácido gástrico y la bilis.
- * Capacidad de colonizar el tubo gastrointestinal.
- * En caso de síndrome de intestino irritable disminución de la hipersensibilidad visceral.
- * Tener origen humano.

La acción benéfica de la flora intestinal también puede estimularse por alimentos no absorbibles (prebióticos) que favorecen al huésped al estimular de forma selectiva el crecimiento y la actividad de una o más bacterias en el colon.^{50,51} Los criterios que deben reunir son: *a)* resistencia a la acidez gástrica, hidrólisis enzimática y absorción gastrointestinal; *b)* fermentación por la microflora intestinal; *c)* estimulación selectiva del crecimiento, y *d)* actividad de bacterias intestinales que contribuyen a la salud y bienestar del huésped.

Aunque por lo regular son compuestos seguros y con mínimos efectos secundarios, excepcionalmente se reportan efectos adversos como: incremento de los síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, náusea y dolor epigástrico), epistaxis, ansiedad y dolor torácico. Otros efectos más raros son las infecciones en pacientes inmunocomprometidos.^{52,53}

Existen diversos ensayos clínicos acerca de la efectividad de los probióticos en el síndrome de intestino irritable (Cuadro 2); sin embargo, los resultados son controvertidos, algunos con efectos benéficos^{54,55} y otros sin poder demostrar que son superiores al placebo en el síndrome de intestino irritable.^{56,59} Nifkar y colaboradores⁶⁰ realizaron un metanálisis de ocho estudios en pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con probióticos que valoraron los estudios con adecuada calidad metodológica y basados en el diagnóstico establecido por los criterios de Roma. Se evaluaron 1,011 pacientes que recibieron probióticos o placebo de manera aleatoria. La mejoría clínica en el grupo de pacientes que recibieron probióticos fue de 53.1% (292/550) y en el grupo placebo de 44.9% (167/372). La razón de momios para la mejoría clínica en los estudios fue de 1.22 (IC 95%: 1.07- 1.04). Se concluyó, mediante estos resultados, que los probióticos disminuyen los síntomas al

Cuadro 2. Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de probióticos indicados como parte del tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable (continúa en la siguiente página)

| <i>Estudio</i> | <i>Probiótico</i> | <i>Dosis (UFC/mL)</i> | <i>n= (Criterios Diagnósticos)</i> | <i>Duración del Tratamiento</i> | <i>Comentario</i> |
|--------------------------------|--|-----------------------------|--|---------------------------------|---|
| Sinn et al ⁶¹ | L. acidophilus SDC 2012, 2013 | 2 × 10 ⁹ | 40 (Roma III) | 4 | Disminución significativa de la inflamación y dolor abdominal (p = 0.011) |
| Sen et al ⁵⁷ | L. plantarum 299V | 5 × 10 ⁷ | 12 (Roma II) | 4 | Sin mejoría sintomática |
| Niedzielin et al ⁶² | L. plantarum 299V | 5 × 10 ⁷ | 40 | 4 | Disminución de síntomas asociados con el síndrome de intestino irritable (dolor, estreñimiento, diarrea, flatulencias): 95% vs 15% (p < 0.001) |
| Nobaek et al ⁶³ | L. plantarum 299V | 5 × 10 ⁷ | 60 (Roma II) | 4 | Disminución significativa de las flatulencias: 44% vs 18% (p < 0.05) |
| Bausserman et al ⁵⁶ | L. rhamnosus GG | 1 × 10 ¹⁰ | 50 niños (Roma II) | 6 | Sin mejoría comparado con placebo |
| Gawronska et al ⁵⁴ | L. rhamnosus GG | 3 × 10 ⁹ | 37 niños (Roma II) | 4 | Disminución del dolor comparado con placebo: 33% vs 5.1% (p = 0.04) |
| O'Mahony et al ⁵⁵ | L. salivarius UCC 4331 | 1 × 10 ¹⁰ | 67 (Roma II) | 8 | Sin mejoría global comparado con placebo |
| Niv et al ⁵⁹ | L. reuteri ATCC 55730 | 1 × 10 ⁸ | 54 (Roma II) | 24 | Sin mejoría comparada con placebo |
| O'Mahony et al ⁵⁵ | B. infantis 356724 | 1 × 10 ¹⁰ | 67 (Roma II) | 8 | Disminución significativa del dolor abdominal, distensión y número de evacuaciones comparado con placebo (p < 0.05) |
| Whorwell et al ⁶⁴ | B. infantis 356724 | 1 × 10 ⁸ | 362 mujeres (Roma II) | 4 | Mejoría comparado con placebo (P < 0.01) |
| Guyonnet et al ⁶⁵ | B. animalis DN 173010 | 1.2 × 10 ¹⁰ | 274 (Roma II, solo síndrome de intestino irritable -E) | 6 | Aunque la calidad de vida y los síntomas digestivos con respecto a la basal, no hubo diferencia contra placebo |
| Enck et al ⁶⁶ | E. coli DSM 17252 | 1.5 a 4.5 × 10 ⁷ | 298 (Criterios de acuerdo a médicos de 1er contacto) | 8 | Disminución global de los síntomas y del dolor abdominal comparado con placebo: 18.4% vs 4.7%, 18.9% vs 6.67% (p < 0.001) |
| Kim et al ⁶⁷ | VSL #3 | 4.5 × 10 ¹¹ | 25 (Roma II, solo síndrome de intestino irritable -D) | 8 | Disminución de la distensión abdominal (p = 0.046), no efecto sobre otros síntomas |
| Kim et al ⁶⁸ | VSL #3 | 4.5 × 10 ¹¹ | 48 (Roma II) | 4 | Disminución de flatulencias (p = 0.011), retardo en el tránsito colónico (p = 0.05), falla en la disminución de síntomas de síndrome de intestino irritable, dolor y urgencia |
| Kajander et al ⁶⁹ | L. rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, B. breve Bb99 and P. freudenreichii spp. shermanii JS | 8-9 × 10 ⁹ | 86 (Roma II) | 20 | Disminución significativa de los síntomas de síndrome de intestino irritable (dolor, distensión y borborrigmos) (p = 0.008) |

Cuadro 2. Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de probióticos indicados como parte del tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable (continuación)

| Estudio | Probiótico | Dosis (UFC/mL) | n= (Criterios Diagnósticos) | Duración del Tratamiento | Comentario |
|---------------------------------------|---|------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|
| Kajander et al ⁷⁰ | <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99 and <i>P. freudenreichii</i> spp. <i>shermanii</i> JS | 8-9×10 ⁹ | 103 (Roma I o II) | 26 | Disminución global de dolor, distensión y flatulencias (p < 0.015) |
| Williams et al ⁷¹ | <i>L. acidophilus</i> (NCIMB 30157 and NCIMB 30156), <i>B. lactis</i> (NCIMB 30172) and <i>B. bifidum</i> (NCIMB 30153) | 2.5 × 10 ¹⁰ | 52 (Roma II) | 8 | Disminución significativa en la intensidad y número de días con dolor, mejor calidad de vida comparado con placebo (p < 0.05) |
| Tsuchiya et al ⁷² | <i>L. helveticus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> | 10 mL t.i.d. | 68 (Roma II) | 12 | Disminución del síntomas de síndrome de intestino irritable : 80% vs 10% (p < 0.01) |
| Drouault-Holowacz et al ⁷³ | <i>B. longum</i> LA 101 (29%), <i>L. acidophilus</i> LA 102 (29%), <i>L. lactis</i> LA 103 (29%) and <i>S. thermophilus</i> | 1 × 10 ⁹ | 100 (Roma II) | 4 | Sin diferencias comparado con placebo |
| Hong et al ⁷⁴ | <i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. acidophilus</i> AD031 and <i>L. casei</i> IBS041 | 2 × 10 ⁹ | 70 (Roma III) | 8 | Disminución significativa del dolor comparado con placebo (p = 0.045) |

compararse con el placebo, aunque existen limitaciones en este metanálisis porque las características de los pacientes (edad, sexo, estilo de vida), dosis, cepas y duración del tratamiento son muy heterogéneas. Las cepas que más utilidad han demostrado para el control de los síntomas del síndrome de intestino irritable son: *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. platarum* entre otras.

Hasta el momento, la información acerca de la indicación de prebióticos a pacientes con síndrome de intestino irritable es limitada y se están realizando estudios con: lactulosa, inulina, fructosa y sorbitol, que son carbohidratos que se absorben en escasa medida, alcanzan el colon y pueden actuar como sustratos para las bacterias intestinales. No obstante, su actividad osmótica puede promover diarrea y disminuir los síntomas asociados con estreñimiento.^{50,51} De igual forma, la inulina y las oligofruktosas pueden incrementar la flatulencia en voluntarios sanos, lo que pudiera empeorar los síntomas de algunos sujetos con síndrome de intestino irritable. La posibilidad de respuesta favorable al combinarlos con los probióticos

aún es imprecisa, pero pudiera resultar una combinación muy benéfica.

CONCLUSIONES

En los últimos años existe evidencia que demuestra que los agentes infecciosos, las alteraciones de la permeabilidad intestinal y la inapropiada intolerancia a los antígenos alimentarios juegan un papel fundamental en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable. Estos nuevos mecanismos plantean un nuevo abordaje terapéutico, como la indicación de antibióticos o agentes que modulen la respuesta inmunitaria intraluminal.

REFERENCIAS

- López-Colombo A, Bravo-González D, Corona-Lopez A, et al. First community-based study of functional gastrointestinal disorders (FGID) in Mexico using the modular Rome II questionnaire. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl. 2): A508.

2. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119:654-660.
3. Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 134:860-868.
4. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:2108-2131.
5. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:7-26.
6. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1987; 92:1282-1284.
7. Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a five-year prospective study. *Lancet* 1987; 1:963-965.
8. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, et al. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1736-1741.
9. American Gastroenterological Association. The burden of gastrointestinal diseases. Bethesda, MD: American Gastroenterological Association, 2001.
10. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
11. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications. *Gastroenterology* 2002;122:1140-56.
12. Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Curr Gastroenterol Reports* 2005;7:264-71.
13. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2008;26:243-7.
14. Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Andersen L, Rao SC. Functional chest pain, esophageal or overlapping functional disorder. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:264.
15. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Robles-Diaz G, Morgan D. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. *Dig Dis* 2006;24:342-7.
16. Valerio-Ureña J, Pérez-Sosa JA, Jiménez Pineda A, Cortázar-Benítez LF, Duarte-Velázquez ME, Prieto-Murguía EG y cols. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Méx* 2006;71 (Suppl 2):124.
17. Hawrelak JA, Mayer SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004, 9: 180-197.
18. Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:59-62.
19. McKendrick MW, Read MW. Irritable bowel syndrome-post-salmonella infection. *J Infect* 1994; 29:1-3.
20. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therp* 2007; 26:535-544.
21. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006 ;131(2):445-450.
22. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010 ;59(5):605-611.
23. Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, Franchimont D, Marshall JK. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138(4):1502-1513.
24. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(4):457-460.
25. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Rortveit G. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut* 2012;61(2):214-219.
26. Gwee KA; Leong YI, Graham C et al. The role of psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400-06.
27. Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1026-32.
28. Chadwick V, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-83.
29. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 2078-80.
30. Spiller RC. Role of nerves in enteric infection. *Gut* 2002; 51:759-62.
31. Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, Hunter JO. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 1987; 23: 29-32.
32. Dear KL, Elia M, Hunter JO. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? *Dig Dis Sci* 2005; 50: 758.66.
33. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187-9.
34. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptom of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6.
35. Pimentel M, Chow E, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9.
36. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002;47:2639-2643.
37. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed antibiotic (rifaximin) on the symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:557-563.

38. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802-8.
39. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364(1):22-32.
40. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(1):28-35.
41. Pimentel M, Morales W, Chua K, Barlow G, Weitsman S, Kim G, Amichai MM, Pokkunuri V, Rook E, Mathur R, Marsh Z. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011; 56(7):2067-72.
42. Robins GW, Wellington K. Rifaximin: a review of its use in the management of traveller's diarrhoea. *Drugs*. 2005;65(12):1697-713.
43. Cremonini F, Lembo A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(3):433-40.
44. Frissora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1271-81.
45. Fumi A, Katherine T. Rifaximin treatment for symptoms of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother* 2008;42:408-12.
46. Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2205-6.
47. Sharara Al, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, Elhajj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-33.
48. Schrezenemeir J, de Vrese M. Prebiotics, probiotics, and synbiotics approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361S-4S.
49. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:385-96.
50. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic micro- biota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-1.
51. Roberfroid M. Prebiotics the concept revisited . *J Nutr* 2007;137:830S-7S.
52. Adler SN. The probiotic agent *Escherichia coli* M-17 has a healing effect in patients with IBS with proximal inflammation of the small bowel. *Dig Liver Dis* 2006;38:713.
53. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C, Campieri M. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002;34(suppl 2): S48-S53.
54. Garonska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajeska H. A randomized double- blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.
55. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
56. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
57. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lac- tobacillus plantarum* 299 v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002;47:2615-20.
58. O'Sullivan MA, OMorain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Liver Dis* 2000;32:294-301.
59. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005;24:925-31.
60. Nifkar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Col Rect* 2008;51:1775-80.
61. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714-2718.
62. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-1147.
63. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-1238
64. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
65. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475- 486.
66. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009;47:209-214.
67. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895-904.
68. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-696.
69. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
70. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.
71. Williams EA, Stimpson J, Wang D, et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:97-103.

72. Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, Kawakita S, Fesce E, Marotta F. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004; 5:169-174.
73. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147-152.
74. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009;3:101-107.

Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina

Arturo Torres y Gutiérrez Rubio*

RESUMEN

Las vitaminas del complejo B, específicamente tiamina o vitamina B₁, piridoxina o vitamina B₆ y cobalamina o vitamina B₁₂, se han utilizado solas o en combinación como complementos alimenticios en casos de deficiencia sérica. Estas vitaminas tienen efectos farmacológicos, como la analgesia, que aunque poco difundido se ha probado de manera experimental y clínica. En este artículo se revisan las bases fisiopatológicas de las neuropatías asociadas con la deficiencia de vitaminas B, específicamente en diabetes mellitus y en alcoholismo crónico, así como los estudios clínicos que han probado su eficacia y tolerabilidad.

Palabras clave: dolor neuropático, tiamina, piridoxina, cobalamina, vitamina B₁₂, efecto analgésico.

ABSTRACT

Vitamins that belong to the so called *B complex*, specifically thiamine or vitamin B₁, pyridoxine or vitamin B₆, and cobalamine or vitamin B₁₂, have been utilized either alone or combined as food supplements in cases of serum deficiencies. Nevertheless, vitamins recognized also as *neurotrophic*, have pharmacological effects as well. One of these biological effects is analgesia, effect little known, but proven both experimentally, and clinically. B vitamins deficiency associated neuropathies pathophysiological bases are reviewed, specifically related to diabetes mellitus and chronic alcoholism, as well as clinical trials that have shown both their efficacy and tolerability.

Key words: Neuropathic pain, thiamine, pyridoxine, cobalamine, analgesic effect

La primera combinación fija de las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ se realizó en Alemania, en 1962. Hoy, a medio siglo de distancia, se dispone de evidencia experimental y clínica que sustenta su efecto analgésico, especialmente en el dolor neuropático.

Las vitaminas del complejo B, además de su importancia en la nutrición, transporte axonal, excitabilidad neuronal y síntesis de neurotransmisores, han demostrado su utilidad clínica en algunos padecimientos dolorosos,

como: neuritis, lumbago, ciática, síndromes vertebrales lumbares, cefalea crónica, neuralgia del trigémino, dolor crónico relacionado con polineuropatía diabética y artritis reumatoide.¹ Las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tiamina, piridoxina y cianocobalamina, respectivamente, pueden reducir significativamente la gravedad y duración del dolor neuropático. Se ha observado clínicamente la ausencia de efectos tóxicos de la administración de vitaminas B solas o combinadas, en dosis orales incluso de 5,000 mg/kg de peso.

Algunos estudios han dado sustento a los posibles mecanismos de acción de la analgesia, producto de la administración de las vitaminas B.² Los efectos generales de las vitaminas del complejo B en la conducción axonal pueden contribuir a producir analgesia inmediata:

- La vitamina B₁ puede ejercer un importante papel biofisiológico en la conducción, y excitabilidad nerviosas.
- La vitamina B₁₂ puede bloquear, selectivamente, la conducción de los nervios sensitivos.
- La inhibición prolongada del dolor puede deberse a las potenciales interacciones de las vitaminas

* Especialista en Medicina Interna, profesor titular de Fundamentos de Nutrición, Maestrías en Nutrición Clínica y Nutrición Deportiva, Universidad del Valle de México, Campus Santa Fe.

Correspondencia: Dr. Arturo Torres y GR. Cozumel 90, México 06700, DF. Correo electrónico: drarturotorresygr@msn.com
Recibido: 11 de julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Torres y Gutiérrez Rubio A. Sobre el efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. Med Int Mex 2012;28(5):473-482.

B con receptores intra y supraespinales en distintos sistemas, mediante: opiáceos endógenos liberados tónicamente o neurotransmisores inhibitorios no opioides (serotoninérgicos y ácido γ -aminobutírico [GABA]).

Otros estudios han indicado que la piridoxina sola o combinada con otras vitaminas del complejo B aumenta la síntesis y la secreción de serotonina y de GABA en varias áreas del cerebro.

Las vitaminas B disminuyen la respuesta al estímulo nociceptivo de las neuronas del tálamo. Además, el efecto antinociceptivo de las vitaminas B se asocia con elevación del control inhibitorio aferente de las neuronas nociceptivas de la médula espinal.

La piridoxina induce inhibición de la hiperalgesia mediante la alteración de las concentraciones intracelulares de glutamato y de los canales de calcio de la superficie celular, ambos importantes en la neurotransmisión.

Sin duda existe relación entre la deficiencia de cobalamina y ciertas alteraciones neuro-psiquiátricas, medidas mediante métodos clínicos, metabólicos y electrofisiológicos: neuropatía periférica y central; alteración de la función cognitiva y demencia.³

Se han estudiado los efectos de la vitamina B₁ en la excitabilidad neuronal y las corrientes de sodio.⁴ La tiamina disminuye de manera significativa la hiperexcitabilidad neuronal, suprime la hiperalgesia térmica y revierte parcialmente las alteraciones en las corrientes de sodio inducidas por lesión, lo que apoya la prescripción de vitaminas B en el tratamiento de padecimientos neuropáticos dolorosos, después de lesión, inflamación, degeneración y otras alteraciones del sistema nervioso humano.

Otros estudios recientes han implicado procesos dependientes de la vitamina B₁, en estrés oxidativo, procesamiento de proteínas, función peroxisomal y expresión de genes. Todos estos son importantes después de una lesión nerviosa y pueden alterar diversos tipos de neuronas y disparar una variedad de cambios en la expresión de genes que afectan varias proteínas, incluidos los canales iónicos, receptores y otras proteínas de membrana.

Independientemente del dolor resultado de la deficiencia vitamínica, las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tienen efecto analgésico, sobre todo cuando se administran las tres en combinación.⁵ Este efecto se atribuye, entre otros mecanismos, a elevación de la disponibilidad o de la efectividad de

noradrenalina o serotonina, que actúan como inhibidores de la transmisión del sistema nociceptivo.

Los datos clínicos, en la mayoría de los casos, no cubren los estándares actuales de evaluación (aleatorización y doble cegamiento). Sin embargo, parece que las altas dosis de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, administradas separadamente o combinadas, pueden aliviar el dolor agudo y potenciar la analgesia causada por no opioides, como antiinflamatorios no esteroideos y metamizol (dipirona). Se observan efectos terapéuticos en dolor neuropático y en el de origen músculo-esquelético.

Las vitaminas del complejo B incrementan el efecto benéfico de diclofenaco en la lumbalgia aguda, de tal forma que se reducen la duración del tratamiento, la dosis diaria de diclofenaco, o ambas.⁶

Dolor neuropático relacionado con la ingestión crónica de alcohol

En el dolor neuropático inducido por alcohol se han implicado la deficiencia nutricional (especialmente la deficiencia de tiamina) y el efecto tóxico directo del alcohol.⁷ Su tratamiento se dirige a evitar mayor daño de los nervios periféricos y a restaurar su funcionamiento normal. Esto puede alcanzarse con la abstinencia de alcohol y una dieta nutricionalmente equilibrada, complementada con vitaminas B.

Hay evidencia clínica y experimental de un efecto neurotóxico directo del etanol, mientras que hay quienes argumentan que resulta de una deficiencia nutricional, especialmente de tiamina. Desde el punto de vista clínico, las alteraciones sensitivas, como la debilidad, especialmente distales en miembros pélvicos, son características comunes de ambas neuropatías, alcohólica y por deficiencia de tiamina. También se han considerado como distintivos comunes los hallazgos electrofisiológicos e histopatológicos de la neuropatía axonal. Estas similitudes han llevado a creer que estas dos neuropatías son idénticas y que la polineuropatía asociada con alcoholismo crónico muy seguramente se debe a deficiencia de tiamina. La deficiencia de vitamina B₁ en los alcohólicos crónicos puede deberse a inadecuada ingestión dietética, reducción de la capacidad hepática de almacenamiento, inhibición de la absorción y del transporte intestinales y disminución de la producción de su forma activa.

La hipótesis del antagonismo de la tiamina a la citotoxicidad por alcohol consiste en que la vitamina B₁

actúa contra los efectos del etanol sobre la fluidez de la membrana, aumentando de esta forma su estabilidad.⁸

Estudios clínicos de vitaminas del complejo B en dolor neuropático secundario a neuropatía alcohólica

En un estudio con asignación al azar y doble ciego,⁹ que incluyó 303 pacientes con polineuropatía alcohólica, se comparó la eficacia y la tolerabilidad de las combinaciones tiamina-piridoxina, benfotiamina-piridoxina y los nucleótidos de citidina y uridina, administrados oralmente, durante 21 días. En todos los grupos de tratamiento disminuyeron claramente el dolor y las parestesias (medidas mediante escalas visuales análogas [EVAs]), y la sensibilidad a la vibración y la fuerza de dorsiflexión de los pies y de los flexores plantares. No se observaron diferencias en eficacia clínicamente relevantes y todos los medicamentos fueron bien tolerados.

El estudio BAP I,¹⁰ de tres brazos, con asignación al azar, multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego, comparó el tratamiento con vitamina B₁ con una combinación de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ en pacientes ambulatorios con síntomas graves de polineuropatía alcohólica. El periodo de estudio fue de ocho semanas y se incluyeron 84 pacientes. La vitamina B₁ disminuyó significativamente la polineuropatía alcohólica. Mejoraron también de manera importante: la percepción de la vibración, la función motora y la evaluación global, y la disminución en todos los síntomas. Fue evidente la tendencia hacia la disminución del dolor y mejoría en la coordinación. Además de corregir la deficiencia de vitamina B₁, la administración terapéutica de tiamina puede también producir algunos efectos farmacológicos. En la polineuropatía alcohólica, la causa primaria puede involucrar deficiencia de tiamina, que puede tratarse exitosamente con la administración oral de la vitamina.

En otro pequeño estudio ruso,¹¹ catorce pacientes alcohólicos crónicos con polineuropatía recibieron 450 mg de benfotiamina al día durante dos semanas, seguidos de 300 mg al día, durante cuatro semanas más. A lo largo del tratamiento se observó regresión de los síntomas de neuropatía y de otras alteraciones sensitivas y motoras. Los datos neurofisiológicos apoyaron la evidencia de la positiva dinámica en el sistema nervioso periférico.

Con el propósito de evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad de dos diferentes formulaciones de vitaminas B en el tratamiento de los síntomas sensitivos de polineuro-

patía alcohólica, se llevó al cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo,¹² en 325 pacientes que se asignaron a uno de tres grupos de vitaminas: B₁, B₂, B₆ y B₁₂, B₁, B₂, B₆, B₉ y B₁₂, o placebo. Después de un periodo de tratamiento de 12 semanas, la eficacia terapéutica se evaluó mediante umbral de percepción a la vibración (biotensiometría), intensidad del dolor, función sensitiva, coordinación y respuestas reflejas. Los pacientes tratados con ambas formulaciones de complejo B mostraron mejoría significativa en el desenlace primario de eficacia (umbral de percepción a la vibración en el primer ortejo), como en los desenlaces secundarios de eficacia, en comparación con placebo. En términos de seguridad, los grupos de tratamiento activo fueron comparables al placebo.

Dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética

Tres sistemas enzimáticos, decisivos para el metabolismo cerebral de la glucosa, dependen de la tiamina: complejos mitocondriales de las deshidrogenasas de piruvato y de α -quetoglutarato y transquetolasa citoplasmática.⁸

Estas tres enzimas usan como cofactor al pirofosfato de tiamina (TPP, por sus siglas en inglés), que contribuye con 80% del total de tiamina existente en los tejidos nerviosos. En la bibliografía, la mayor parte de las acciones de la tiamina descritas en los tejidos nerviosos se limita a los aspectos metabólicos que muestran la función coenzimática de la vitamina.

Hace poco se reportaron varios mecanismos básicos subyacentes de la apoptosis y de la neurodegeneración, inducidas por la deficiencia de tiamina, e incluyen afectación de la producción de energía y acidosis láctica, concentraciones excesivas de radicales libres y estrés oxidativo, cambios en la microglia que inician la neurodegeneración, alteración de la conductancia del voltaje dependiente de potasio a través de la membrana, rotura de la membrana celular, apoptosis mediada por la caspasa mitocondrial 3 y traslocación hacia el núcleo de fragmentos terminales de la proteína C, precursores de amiloide. Al parecer, la mayor parte de estos mecanismos son efectos mediados por la deficiencia de tiamina en la membrana.

La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), que surge de la cadena mitocondrial de transporte de electrones, resulta en estrés oxidativo, que daña diferentes estructuras celulares, incluidas las membranas, lípidos, proteínas y ADN. De hecho,

las enfermedades por priones o encefalopatías espongiformes transmisibles se relacionan con pérdida congénita e importante de proteínas de defensa antioxidante en el cerebro y la tiamina puede actuar como un recolector (*scavenger*) de radicales libres.

La diabetes mellitus es otra enfermedad metabólica relacionada con la tiamina y el estrés oxidativo. Las complicaciones de la diabetes mellitus están parcialmente mediadas por formación aumentada de especies reactivas de oxígeno, parecida a la observada cuando hay deficiencia de tiamina y el reemplazo de vitamina B₁ alivia el estrés oxidativo cerebral inducido por diabetes mellitus; previene el daño del ADN inducido por el estrés oxidativo y corrige la replicación defectuosa de células endoteliales de la vena umbilical humana cultivadas en alta glucosa.

La tiamina contrarresta el efecto de la glucosa en las células endoteliales. La complementación con tiamina puede probar ser protectora en pacientes diabéticos y resistentes a la insulina, al inhibir la proliferación acelerada de células musculares lisas vasculares inducida por la glucosa y la insulina.¹³ En la diabetes mellitus tipo 2 la tiamina previene la disfunción endotelial micro y macrovascular, y el estrés oxidativo que acompaña a esta disfunción. En las células vasculares en cultivo, la tiamina corrige el aumento de la apoptosis debido a la hiperglucemia. Estas observaciones sugieren que el daño oxidativo es crítico en la patogénesis de la deficiencia de tiamina.

La producción elevada de radicales libres relacionada con la deficiencia de tiamina inicia el daño de la membrana celular incluidas: lipoperoxidación, alteración de los canales iónicos neuronales y los cambios en transportadores y en la microglia.

En los pacientes con diabetes mellitus hay múltiples etiologías que contribuyen a los varios síndromes neuropáticos observados.¹⁴ La hiperglucemia claramente ejerce un papel clave en la aparición y progresión de la neuropatía diabética y en otras complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus. Las vías que básicamente se relacionan con el metabolismo son: el flujo de la glucosa a través de la vía de los polioles, la vía de la hexosamina, activación excesiva-inapropiada de las isoformas de la proteína cinasa C (PKC, por sus siglas en inglés) y acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). Mientras que cada vía puede lesionar, por sí sola, colectivamente causan un desequilibrio del estado

redox mitocondrial de las células, que a su vez lleva a la formación excesiva de especies reactivas de oxígeno.

El aumento de estrés oxidativo dentro de las células activa la vía de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), que regula la expresión de genes involucrados en la promoción de reacciones inflamatorias y de disfunción neuronal. Se piensa que la neuropatía diabética ocurre por ambos daños, el inducido en las células nerviosas por la hiperglucemia *per se*, y el causado por isquemia neuronal debida a la disminución del flujo neurovascular inducido por hiperglucemia.

La neuropatía es la más común de las complicaciones secundarias asociadas con la diabetes mellitus y de algunas otras formas de alteración de los nervios.¹⁵ En la neuropatía diabética se espera que aparezcan: enlentecimiento de la velocidad de conducción, dolor, pérdida de la sensibilidad y degeneración de la fibra, incluso en la mitad de los pacientes diabéticos.

Ha habido reportes ocasionales de que las vitaminas B pueden aliviar algunos de los síntomas de la neuropatía diabética. En pacientes diabéticos, el tratamiento con tiamina y piridoxina disminuye el dolor, el adormecimiento y otras parestesias; mientras que los derivados de la cobalamina muestran cierta eficacia contra varios síntomas de neuropatía diabética. También se han notado efectos positivos cuando se indican combinaciones de vitaminas B. Es notable que todas las vitaminas B individuales muestran efecto antialodínico después de una semana de tratamiento, aunque ninguna, aislada, es tan efectiva como su combinación. De esta forma, el efecto de la combinación incluye contribuciones derivadas de todos sus componentes. En otros modelos de dolor neuropático, la vitamina B₁₂ ha mostrado potenciar la eficacia de las vitaminas B₁ y B₆. Las vitaminas B ejercen un papel en la regeneración, transporte y conducción axonales y en la síntesis de neurotransmisores, y cualquiera de estas propiedades puede contribuir a la protección de la función nerviosa en diabetes.

Están surgiendo resultados de estudios que demuestran que la diabetes mellitus puede inducir deficiencia de vitamina B, y quizá esta complementación pueda constituir el reemplazo de tal deficiencia. En pacientes diabéticos hay reportes de concentraciones plasmáticas disminuidas de vitaminas B₁, B₆ o B₁₂, de vitaminas B₁ y B₆, de vitaminas B₁ y B₁₂, de vitaminas B₆ y B₁₂, o de las tres. Las concentraciones plasmáticas disminuidas de vitaminas B

pueden resultar de aumento de la depuración renal, o de alteración de la reabsorción renal, y pueden contribuir a las complicaciones diabéticas.

En los diabéticos esta rápida depuración de las vitaminas B puede también prevenir la acumulación a concentraciones tóxicas, permitiendo la indicación de dosis terapéuticas relativamente altas de los complementos.

Puesto que la combinación de vitaminas B disminuye la alodinia, hiperalgesia y enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa, esta combinación puede probar ser un abordaje potencialmente seguro y barato para el tratamiento a largo plazo de la neuropatía diabética.¹⁵

La tiamina activa la transquetolasa, una enzima que convierte la fructosa-6 fosfato en pentosa-5 fosfato. La reducción de fructosa-6 fosfato disminuye el flujo a través de la vía de la hexosamina y de las vías de los productos finales de la glucosilación avanzada y del diacilglicerol-proteína cinasa C.

La vía de señalización del cGMP puede estar implicada en la analgesia inducida por vitaminas B. Las vitaminas del complejo B pueden, potencialmente, activar la guanilil ciclasa soluble (sGC, por sus siglas en inglés) y aumentar la síntesis del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Éste, ejerce actividad antinociceptiva durante el proceso nociceptivo. Las vitaminas B pueden producir antinocicepción mediante la activación del cGMP mediada por GC.

El aumento del flujo lejos de la vía de la hexosamina, hacia la vía de la pentosa-5 fosfato, puede ofrecer una ventaja adicional, consistente en aumento de la capacidad redox. Uno de los productos de la vía de la pentosa fosfato es NADPH, un reactante principal en la formación del antioxidante glutatión. En la vía de los polioles hay pérdida de NADPH, la tiamina mantiene la especulativa posibilidad de también disminuir los efectos de esta vía. En modelos animales, la tiamina ha inhibido estas vías exitosamente, previniendo retinopatía diabética. En humanos, la tiamina en conjunto con vitaminas B₆ y B₁₂, ha mostrado disminuir el dolor y mejorar la velocidad de conducción nerviosa asociadas con la neuropatía diabética.

Estudios clínicos de vitaminas del complejo B en dolor neuropático secundario a neuropatía diabética

Se investigó la utilidad de la metilcobalamina oral comparada con placebo en pacientes con neuropatía diabética.¹⁶ Los pacientes ($n = 42$) se dividieron en dos grupos de 21

enfermos cada uno. Se evaluaron los siguientes síntomas: adormecimiento, dolor, calambres, debilidad e impotencia. Se registraron los signos: reflejos tendinosos profundos, evaluación de la sensibilidad, discriminación entre dos puntos y reflejo bulbo-cavernoso. Las investigaciones electrofisiológicas incluyeron: velocidad de conducción motora máxima, latencia motora distal, velocidad de conducción sensitiva máxima, potenciales evocados visuales y respuesta somato-sensitiva. Los autores concluyen que la metilcobalamina es un medicamento útil en la neuropatía diabética para aliviar los síntomas dolor y calambres y que, a sí mismo, con su uso mejora la sensibilidad, porque este alivio observado en síntomas y signos se comprueba por la mejoría en la velocidad de conducción y el retorno de la sensibilidad al nervio sural.

El objetivo de un estudio con asignación al azar y doble ciego¹⁷ fue analizar el efecto de la metilcobalamina comparada con placebo en síntomas y estudios electrodiagnósticos, en pacientes con neuropatía diabética establecida. Los pacientes ($n = 50$) se clasificaron en buen control de la diabetes mellitus, con hemoglobina glucosilada (HbA) de 5.5 a 8% en los seis meses previos y continuaron con el mismo régimen antidiabético durante todo el estudio. Los resultados mostraron disminución significativa de los síntomas somáticos y autonómicos en el grupo activo ($p = 0.003$ para los síntomas somáticos, y $p = 0.01$ para los autonómicos). También hubo mejoría de los signos en el grupo activo, con un valor de p de 0.05. Los pacientes toleraron la metilcobalamina y no hubo efectos colaterales. En conclusión, la vitamina B₁₂ demostró su eficacia en el tratamiento de la neuropatía diabética por lo que puede indicarse para disminuir los síntomas y la resistencia al tratamiento.

Con un vibrómetro (SMV-5) se estudió¹⁸ el efecto de la prostaglandina E1 (PgE1) en pacientes con neuropatía diabética periférica mediante la evaluación subjetiva de los síntomas y la sensibilidad a la vibración. Los pacientes ($n = 38$) se dividieron en tres grupos: el grupo A no recibió medicamento (control), el grupo B se trató con 1,500 µg/día de metil-vitamina B₁₂ (VB12) oral, durante cuatro semanas y el grupo C recibió 1.2 µg/kg/día de PgE, por espacio de cuatro semanas. Hubo una cercana relación entre las puntuaciones de los síntomas y el umbral a la vibración. El efecto de PgE1 tanto en los síntomas, como en el umbral a la vibración, se comparó con el observado en los grupos A y B. Los pacientes que recibieron PgE1

mostraron disminución significativa del dolor y de la hiperestesia, comparados con los pacientes en los grupos A y B. Respecto al adormecimiento éste disminuyó significativamente en comparación con el grupo A. Durante el periodo de estudio no hubo cambio significativo en el umbral a la vibración en los grupos A y B; mientras que en el grupo C el umbral a la vibración mejoró de manera importante en la apófisis estiloides ($p < 0.05$) y en el maleolo medial ($p < 0.001$). Los resultados confirman que PgE1 disminuye significativamente ambos síntomas y el umbral a la vibración lo que indica que puede ser útil en pacientes con neuropatía diabética.

En otro estudio doble ciego, con asignación al azar y controlado¹⁹ se evaluó la efectividad del tratamiento con la combinación de benfotiamina más vitaminas B₆/B₁₂ en parámetros objetivos de neuropatía, durante un periodo de 12 semanas, en 24 pacientes diabéticos con polineuropatía. Los resultados mostraron mejoría significativa ($p = 0.006$) en la velocidad de conducción nerviosa en el nervio peroneo y en la tendencia estadística hacia mejoría del umbral de la percepción a la vibración. La observación a largo plazo de nueve pacientes durante nueve meses, apoya los resultados. No se advirtieron efectos adversos específicos durante la terapia. Estos resultados, la observación a largo plazo y otros reportes en la bibliografía apoyan el argumento de que las vitaminas neurotrópicas B combinadas representan un punto de partida para el tratamiento de la polineuropatía diabética.

Se determinó la respuesta clínica a dosis terapéuticas de dos vitaminas B en pacientes diabéticos con neuropatía periférica sintomática.²⁰ De 200 pacientes consecutivos, 100 se asignaron al azar a tratamiento con ambas vitaminas: grupo A, tiamina (25 mg al día) y piridoxina (50 mg al día) o grupo B, tratamiento con una tableta idéntica con 1 mg al día de cada una, tiamina y piridoxina. Se clasificaron, en *ausente*, *leve*, *moderado* o *severo* en los tobillos y en las piernas: dolor, adormecimiento, parestesias y alteraciones de la sensibilidad. También se determinaron las concentraciones sanguíneas de tiamina, mediante fluorimetría por HPLC. Cuatro semanas después de iniciado el tratamiento en el grupo A, los grados de dolor, adormecimiento y parestesias fueron menores a los de la primera visita en 88.9, 82.5 y 89.7%, respectivamente, comparados con 11.1, 40.5 y 39.4%, respectivamente del grupo B. La severidad de los signos de neuropatía periférica disminuyó en 48.9%

de los pacientes en el grupo A, comparados con 11.4% en el grupo B. Las concentraciones promedio de tiamina en sangre total pre-tratamiento disminuyeron conforme aumentaba la severidad de los síntomas: leve, 64.2 µg/L; moderada, 57.7 µg/L y severa, 52.2 µg/L; análisis de varianza, $p = 0.03$.

En un estudio observacional²¹ de tres meses se incluyeron 45 pacientes con diabetes mellitus y polineuropatía periférica dolorosa, de asignación aleatoria y grupos paralelos, se comparó la eficacia terapéutica de tabletas con 50 mg de benfotiamina y 0.25 mg de cianocobalamina, con el tratamiento convencional con complejo B. En el grupo 1, 30 pacientes se asignaron al azar para recibir dos tabletas al día durante tres semanas, seguidas de una tableta tres veces al día por espacio de nueve semanas. En el grupo 2, 15 pacientes recibieron dos tabletas tres veces al día, durante todo el periodo de estudio. La eficacia se evaluó mediante las diferencias en la severidad del dolor y en la percepción de la vibración, con un bio-tensiómetro Rydel-Seiffer, basalmente y al final del estudio. En todos los pacientes tratados con el medicamento de prueba se alcanzó alivio estadísticamente significativo de ambos dolores neuropáticos, promedio y pico. Mejoraron de manera muy importante los umbrales de percepción de la vibración, con un promedio de 1.56 medido en la escala del bio-tensiómetro ($t = 3.24$, $p < 0.01$). No se observaron reacciones adversas durante la administración de la medicación. Los resultados subrayan la importancia del tratamiento con vitaminas del complejo B como un elemento indispensable en el régimen terapéutico de los pacientes con polineuropatía diabética dolorosa.

En un estudio clínico²² se incluyeron 14 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y polineuropatía diabética, tratándolos durante seis semanas con vitaminas B₁ y B₆. Después del periodo de tratamiento disminuyó la intensidad del dolor en la escala visual análoga de 8.2 a 2.3. Además, se acortaron significativamente los periodos de latencia de los potenciales evocados simpáticos en los brazos y las piernas. Se encontró una clara tendencia al aumento de la velocidad de conducción de los nervios motores. Además, mejoraron significativamente: los índices de sensibilidad vibratoria y pruebas cardiovasculares que caracterizan el control parasimpático de la frecuencia cardíaca. El tratamiento resultó en mejoría de la condición en 93% de los casos.

La efectividad terapéutica de la combinación benfotiamina-vitamina B₁₂ administrada a altas dosis (4 x 2 cápsulas al día, 320 mg benfotiamina al día) o dosis media (3 x 1 cápsulas al día), se comparó con la monoterapia de benfotiamina (3 x 1 tabletas al día, 50 mg benfotiamina al día), en pacientes diabéticos con neuropatía diabética periférica dolorosa. En un estudio clínico, abierto, de seis semanas de duración,²³ 36 pacientes (40 a 70 años) en control metabólico aceptable (HbA_{1c} < 8.0%) se asignaron al azar a tres grupos de 12 participantes cada uno. La neuropatía se evaluó mediante tres parámetros: la sensación de dolor, evaluada mediante la escala visual análoga modificada de McGill; la percepción de la vibración, medida mediante un diapason, con el método de Riedel-Seyfert y el umbral actual de percepción (UAP) en el nervio peroneo, a tres diferentes frecuencias (5 Hz, 250 Hz y 2,000 Hz). Se registraron estos parámetros al inicio, a las semanas de tratamiento 3 y 6, y al final del estudio. Se observó un efecto terapéutico benéfico en el estatus de la neuropatía en los tres grupos durante el estudio, y desde la tercera semana de tratamiento se percibió mejoría significativa en la mayor parte de los parámetros estudiados ($p < 0.01$). El mayor cambio ocurrió en el grupo de pacientes que recibieron las dosis altas ($p < 0.01$ y 0.05 , respectivamente, comparados con los otros grupos). No cambió el control metabólico durante el estudio. Se concluye que la benfotiamina es más efectiva a altas dosis.

Con el objetivo de investigar el efecto de mecobalamina en neuropatía diabética, se incluyeron a un estudio clínico aleatorizado y controlado 108 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.²⁴ Se trataron 62 casos con 500 µg por vía intramuscular de mecobalamina tres veces a la semana, durante cuatro semanas, seguidos por 500 µg por vía oral tres veces al día, durante ocho semanas adicionales. Sirvieron como controles 46 casos con vitamina B₁₂, en el mismo esquema de administración. Después de 12 semanas de tratamiento en el grupo mecobalamina disminuyeron el dolor espontáneo (73%) y el adormecimiento de los miembros pélvicos (75%), mucho más que en el grupo control (36 y 45%, respectivamente). También mostraron mejor respuesta hipoestésica (55% vs. 25%), sensaciones de quemadura (52% vs. 18%) y frialdad (59% vs. 30%), resequedad de boca (53% vs. 19%) y disuria (63% vs. 20%). La mecobalamina también benefició en cierta medida la reflexión nerviosa y la velocidad de conducción. No se encontraron efectos colaterales obvios. La mecobalamina

puede valer la pena como agente seguro en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Otro estudio clínico²⁵ incluyó 192 pacientes diabéticos en hemodiálisis con polineuropatía diabética, que se trataron durante seis meses con vitamina B₁₂. Después del periodo de tratamiento disminuyeron el dolor y las parestesias. También mejoró significativamente la velocidad de conducción nerviosa. No hubo efectos adversos, a pesar de que las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ fueron ultra elevadas durante el tratamiento, debido a falta de excreción urinaria. Los autores concluyen que el tratamiento con B₁₂ es seguro y una terapia potencialmente benéfica para la neuropatía en pacientes en HD crónica.

El objetivo de un estudio clínico piloto, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en dos centros, que incluyó 40 pacientes diabéticos con polineuropatía diabética,²⁶ fue evaluar la eficacia de la vitamina B₁. Se observó disminución estadísticamente significativa de la neuropatía ($p = 0.0287$) en el grupo que recibió el medicamento activo. El efecto más pronunciado en las molestias fue la disminución del dolor ($p = 0.0414$). Más pacientes en el grupo de tratamiento activo consideraron que había mejorado su condición clínica ($p = 0.052$). No se observaron efectos secundarios, ni hubo cambios en el control metabólico durante el estudio. Los autores mencionan que el estudio (BEDIP) ha confirmado los resultados de dos estudios previos no aleatorizados, y provee mayor evidencia de los efectos benéficos de la vitamina B₁ en pacientes con neuropatía diabética.

En neuropatía diabética es incierta la efectividad clínica de la vitamina B₁₂ y de su forma coenzimática activa. Se realizó una búsqueda en la bibliografía de MEDLINE (Ovid, PubMed), el Registro de Estudios Controlados de Cochrane y artículos relacionados.²⁷ Se identificaron siete estudios aleatorizados y controlados, de junio de 1954 a julio de 2004. Se revisó la efectividad clínica con base en los siguientes parámetros: escalas de medición de síntomas o signos somáticos, autonómicos y umbrales a la percepción de la vibración, detectados mediante vibrómetro. Las mediciones electrofisiológicas incluyeron: velocidad de conducción nerviosa y potenciales evocados. Como medicamento activo, tres estudios involucraron al complejo vitamínico B (con B₁₂), y cuatro indicaron metilcobalamina. Tuvieron una adecuada calidad dos estudios (Jadad = 3/5), y cinco estudios fueron de pobre calidad (Jadad ≤ 2/5). Ambas, la combinación de vitaminas, incluida la B₁₂,

y metilcobalamina pura, tuvieron efectos benéficos en los síntomas somáticos, como dolor y parestesias. En tres estudios, el tratamiento con metilcobalamina disminuyó los síntomas autonómicos. No fueron consistentes los efectos en la percepción de la vibración, ni las mediciones electrofisiológicas. Con ambas combinaciones de vitaminas B y metilcobalamina pura, el alivio sintomático fue mayor que los cambios en los resultados electrofisiológicos.

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase III,²⁸ pacientes ($n = 165$) con diagnóstico de polineuropatía diabética, simétrica y distal, se asignaron a uno de tres grupos de tratamiento. Se analizaron 133/124 pacientes en los análisis de intención de tratar (ITT) por protocolo (PP), respectivamente: benfotiamina 600 mg al día ($n = 47/43$), benfotiamina 300 mg al día ($n = 45/42$), o placebo ($n = 41/39$). Después de 6 semanas de tratamiento, el parámetro del desenlace primario, el puntaje de síntomas de neuropatía, NSS (*Neuropathy Symptom Score*), difirió significativamente entre los grupos de tratamiento ($p = 0.033$) en la población PP. En la población ITT, la mejoría del NSS estuvo ligeramente x arriba de la significancia ($p = 0.055$). El puntaje total de síntomas, TSS (*Total Symptom Score*), no mostró diferencias significativas después de 6 semanas de tratamiento. La mejoría fue más pronunciada a las dosis más altas, y aumentó durante el tratamiento. En el TSS se obtuvieron los mejores resultados en el síntoma dolor. El tratamiento fue bien tolerado en todos los grupos. Los autores concluyen que debido a su influencia causal en la alteración del metabolismo de la glucosa, la tiamina puede ampliar las opciones de tratamiento en los pacientes con polineuropatía diabética, pero que futuros estudios deben confirmar las experiencias positivas.

El objetivo de otro estudio²⁹ fue determinar la eficacia de la benfotiamina en combinación con la vitamina B₆ en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. El grupo de estudio comprendió 22 pacientes, tratados durante 45 días. El efecto del tratamiento se evaluó mediante el análisis de diferentes parámetros clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos, antes y después del tratamiento. Después del periodo de tratamiento se notó disminución del dolor estadísticamente de alta significación ($p < 0.01$), disminuyó en 86.4% de los pacientes la calificación del dolor en la escala visual análoga. También se notó una reducción significativa de las quejas subjetivas, con calificaciones totales modificadas a la baja en 95.5% de los pacientes ($p < 0.01$). Al principio del estudio se reportó

alodinia en 77.3% de los pacientes, y posterior a la terapia con benfotiamina sólo en 22.7%. La hiperalgesia se encontró, inicialmente, en 90.9%, y después del tratamiento en 31.8% de los pacientes ($p < 0.01$).

También mejoraron significativamente los parámetros neurofisiológicos de polineuropatía, con mejoría de la amplitud compuesta en el potencial de acción muscular en 68.2% ($p < 0.01$) y de la velocidad de conducción motora del nervio peroneo en 45.5% de los pacientes ($p < 0.01$). También se encontró mejoría en la amplitud del potencial de acción de la sensibilidad nerviosa ($p < 0.01$) y en la velocidad de conducción sensitiva ($p = 0.05$) del nervio sural en 45.5% de los pacientes. Después del periodo de tratamiento hubo una reducción estadísticamente significativa, disminuyó la HbA_{1c} ($p < 0.01$) en 63.6% de los pacientes. Después de completar el tratamiento del protocolo en estudio, calificaron mejor su condición global 86.4% de los pacientes. Estos resultados muestran que el tratamiento resultó en mejoría significativa subjetiva y objetiva de los signos y síntomas de la enfermedad, que confirma que la benfotiamina fue una buena elección inicial en el tratamiento farmacológico de la polineuropatía diabética.

En otro estudio clínico con asignación al azar y simple ciego³⁰ efectuado en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, se comparó la eficacia de la vitamina B₁₂ parenteral y de la nortriptilina en la disminución de los síntomas: dolor, parestesias y las siguientes sensaciones: quemadura, puñalada, congelamiento y eléctrica. Completaron el estudio 100 pacientes, 50 en cada grupo. Después del tratamiento el puntaje de dolor basal en la escala visual análoga disminuyó 3.66 U en el grupo de la vitamina B₁₂ y 0.84 U en el grupo de nortriptilina ($p < 0.001$). Los puntajes de parestesias disminuyeron 2.98 U vs. 1.06 U, respectivamente ($p < 0.001$). Así mismo, las reducciones de la sensación de hormigueo fueron 3.48 U vs. 1.02 U, respectivamente ($p < 0.001$).

En adultos mayores es común la deficiencia funcional de cobalamina (valores elevados de ácido metilmalónico [MMA] a pesar de tener concentraciones séricas normales de cobalamina) y se asocia con neuropatía y anemia. Debido a que la diabetes mellitus es común en esta edad, y a que la neuropatía diabética remeda la debida a deficiencia de cobalamina, se exploró el papel de la diabetes mellitus en la deficiencia funcional de cobalamina. Se hizo una revisión retrospectiva³¹ de todos los adultos ambulatorios

del primer nivel de atención de la comunidad con función renal normal, en un periodo de 12 años. Se definió la deficiencia funcional de cobalamina como valores de ácido metilmalónico mayores de 250 nmol/L y concentraciones de cobalamina mayores de 400 pg/mL. En sujetos no diabéticos, los valores de ácido metilmalónico variaron directamente con la edad, e inversamente con la cobalamina sérica. En las personas con diabetes, los valores de ácido metilmalónico también aumentaron con la edad, pero no disminuyeron conforme aumentó la cobalamina. Así, cuando las concentraciones de cobalamina fueron mayores de 400 pg/mL, los valores promedio de ácido metilmalónico y la incidencia de deficiencia funcional de cobalamina fueron significativamente mayores en adultos mayores con diabetes mellitus, comparados con sus contrapartes sin diabetes. En sujetos con diabetes, la neuropatía se manifestó en 62% de quienes tuvieron valores elevados de ácido metilmalónico y sólo en 18% de los que reportaron valores normales de ácido metilmalónico. En los sujetos evaluables con diabetes mellitus, las dosis farmacológicas de cobalamina mejoraron los valores de ácido metilmalónico, en 88% de los pacientes, como la neuropatía, en 86% de los enfermos. Los autores concluyen que este es el primer estudio que reporta valores de ácido metilmalónico en sujetos diabéticos con concentraciones normales de cobalamina, y aporta información de la respuesta de la neuropatía a la cobalamina en relación con la deficiencia funcional de cobalamina.^{32,33} Para confirmar y extender estas observaciones se requieren futuros estudios del tratamiento con cobalamina aleatorizados, controlados con placebo y con mayor número de sujetos.

CONCLUSIONES

Existen cuatro estudios clínicos que incluyeron pacientes con neuropatía alcohólica ($n = 726$) y 14 estudios clínicos efectuados en enfermos con neuropatía diabética ($n = 976$). En esta última indicación existe un metanálisis (2005) que incluyó siete estudios controlados, de distribución aleatoria. Esto totaliza 19 estudios y 1,702 pacientes. Así, se hace un puente entre la teoría¹ y la clínica, que sustenta que las vitaminas del complejo B pueden disminuir efectivamente el dolor causado por lesión neuronal sensitiva periférica. La administración repetida de vitaminas B inhibe, a largo plazo, la gravedad y la duración del dolor. Todo esto sugiere utilidad clínica de las vitaminas B en el tratamiento

del dolor neuropático debido a lesión, degeneración u otras alteraciones del sistema nervioso.

REFERENCIAS

1. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain* 2005;114:266-277.
2. Reyes-García G, Caram-Salas NL, Medina-Santillán R, et al. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:76-79.
3. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) Handling implications for therapy. *Drugs Aging* 1998;12(4):277-292.
4. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2009;110(2):387-400.
5. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998;12(2):136-141.
6. Vetter G, Brüggermann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1998;47(5):351-362.
7. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(3):348-362.
8. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 2008:923-31.
9. Kretschmar C, Kaumeier S, Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. *Fortschr Med* 1996;114(32):439-443.
10. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, y col. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: An 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol* 1998;33(6):631-638.
11. Anisimova EI, Danilov AB. Benfotiamine efficacy in alcoholic polyneuropathy therapy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2001;101(12):32-6.
12. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: A randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2006;41(6):636-642.
13. Avena R, Arora S, Carmody BJ, et al. Thiamine (vitamin B1) protects against glucose- and insulin-mediated proliferation of human infragenicular arterial smooth muscle cells *Ann Vasc Surg* 2000;14(1):37-43.
14. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120:1-34.
15. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009;612(1):41-47.
16. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A. Methylcobalamin (CH₃-B₁₂; methylcobal) in chronic diabetic neuropathy: A double blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials J* 1986;23(2):130-140.
17. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(2):105-111.

18. Shindo H, Tawata M, Inoue M, et al. The effect of -prostaglandin EI-&D on determined with the SMV-5 vibrometer in neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24(3):173-180.
19. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(4):311-316.
20. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J* 1997;74(12):803-808.
21. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)* 1997;39(4):5-10.
22. Sadekov RA, Danilov AB, Vein AM. Diabetic polyneuropathy treatment by milgamma-100 preparation. *Zh Nevrol Psikhiatr S S Korsakova* 1998;98(9):30-32.
23. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999;49(3):220-224.
24. Li G. Effect of mecobalamin on diabetic neuropathies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999;38(1):14-7.
25. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Internal Medicine* 1999;38(6):472-5. *Internal Medicine* 1999;38(6):472-475.
26. Haupt E, Ledermann H & Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy- A three week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). *Int J Clin Pharm Ther* 2005;43(2):71-77.
27. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: Systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14(2):48-54.
28. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, y col. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600-605.
29. Nikolić A, Kacar A, Lavnić D, y col. The effect of benfotiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(11-12):594-600.
30. Talaei A, Siavash m, Majidi H, y col. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60(Suppl 5):71-76.
31. Solomon LR. Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency. *Diabetes Care* 2011;34(5):1077-1080.
32. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
33. Hammes HP, Du X, Eldestein D, Taguchi T, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003;9(3):294-299.

Combinación en dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2

Karla Martínez Goñi,* Juan Díaz Salazar**

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, degenerativa e, incurable pero controlable. La historia natural de su evolución trae como consecuencia que muchos pacientes evolucionen, inevitablemente a pesar del tratamiento. Las principales clases de antidiabéticos utilizados en monoterapia resultan, a largo plazo, en incremento glucémico progresivo. Para los pacientes que requieren una combinación de antidiabéticos orales existen, actualmente, varias combinaciones de dosis fijas. El uso de una combinación de dos o más agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementarios permite optimizar el cumplimiento y el apego al tratamiento. La mayor reducción de HbA1c se observa con saxagliptina más metformina de liberación prolongada.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, terapia combinada, saxagliptina, metformina.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is a chronic but controllable degenerative disease. The natural history of its evolution brings like consequence that many patients progress inevitably in spite of the treatment. The main classes of antidiabetics used in monotherapy induces, in the long term, glycemic increase. For those patients that requires a combination of oral antidiabetics exists, at the moment, several combinations of fixed doses. Two or more therapeutic agents with complementary mechanisms of action allows to optimize the fulfillment and attachment to the treatment. The largest reduction of HbA1c is achieved with saxagliptin + prolonged liberation metformin.

Key words: diabetes mellitus type 2, combined therapy, saxagliptin, metformin.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, degenerativa, aún sin curación pero controlable. Desafortunadamente la prevalencia de esta enfermedad se está incrementando de manera muy importante en todas las edades y sobre todo en países en vías de desarrollo debido a los incrementos del sobrepeso y de la obesidad, además del sedentarismo. Se estima que existen aproximadamente 170 millones de personas en

todo el mundo con diabetes (90 a 95% de los casos de diabetes son DM2) y se espera que ese número aumente aproximadamente a 366 millones para el 2030.¹ De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENSANUT)² la prevalencia de la DM2 en México es de 14.4%; es decir, aproximadamente 17 millones de mexicanos padecen esta enfermedad y, peor aún, de todos los mexicanos con diabetes sólo 5.3% están controlados. Esta última cifra es devastadora ya que en esta guerra contra la diabetes estamos involucrados médicos desde generales hasta especialistas (internistas, endocrinólogos y diabetólogos) y campañas contra la diabetes realizadas por instituciones públicas (IMSS, ISSSTE) y privadas.

Llama la atención que a pesar de existir esta preocupación por controlar la diabetes sólo 5.3% de los 17 millones de mexicanos con DM2, es decir 900 mil, estén controlados. ¿A qué puede deberse este grave problema?

1. Falta de apego a alguna guía de tratamiento por parte del médico
2. Pobre relación médico-paciente
3. Inercia clínica

* Internista y Endocrinóloga, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

** Internista y endocrinólogo Hospital Médica Sur.

Recibido: julio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Martínez Goñi K y Díaz Salazar J. Combinación en dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2012;28(5):483-490.

www.nietoeditores.com.mx

4. Falta de apego del paciente a su tratamiento
5. Falta de agresividad en el tratamiento

La falla para alcanzar el control metabólico no sólo es un problema en México sino en el mundo. Aproximadamente 50% de los pacientes tratados en Estados Unidos no llegan a las metas de control de la Asociación Americana de Diabetes ($HbA_{1c} < 7\%$). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) solamente 13.2% de los pacientes con diabetes están en metas de control para los tres parámetros de $HbA_{1c} (< 7\%)$, de presión arterial ($< 130/80$ mmHg) y de colesterol total (< 200 mg/dL).

La historia natural de la evolución de la DM2 trae como consecuencia que muchos pacientes evolucionen inevitablemente a pesar de estar bajo tratamiento. Algunos estudios como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS),³ el *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT)⁴ y el *Belfast Diet Study* han confirmado la asociación entre el incremento de la glucosa y la disminución de la capacidad secretora de insulina.⁵ En un análisis retrospectivo, 2,220 pacientes fueron tratados con metformina en monoterapia por más de 90 días antes de ser añadido una sulfonilurea demostrando inicialmente una disminución de la HbA_{1c} (de la cifra basal de 8.8% a 7.3% en 6 meses después del tratamiento con sulfonilurea), comenzando nuevamente a incrementarse después de ese nadir, aproximadamente, 0.61% por año, cifra comparable con la tasa de deterioro glucémico visto con la metformina en monoterapia.⁶ En el estudio ADOPT se demostró que las principales clases de antidiabéticos utilizados en monoterapia resultan en incremento glucémico progresivo con el paso del tiempo, lo cual puede reflejar una reducción en la secreción de insulina.⁵ Figura 1

La mayoría de los pacientes está en proceso de intensificación del tratamiento, de forma paralela está bajo un plan de alimentación y realizando ejercicio con el objetivo de alcanzar y mantener un control glucémico utilizando antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [iDPP-4]) como monoterapia o utilizando combinaciones de dos o hasta tres medicamentos, incluyendo un agonista del péptido parecido al glucagón-1 (GLP-1) o terapia de reemplazo con insulina.

Un tema que ha sido propuesto como un factor potencial en la falla para alcanzar y mantener las metas de control entre los pacientes con DM2 es la falta de cumplimiento y

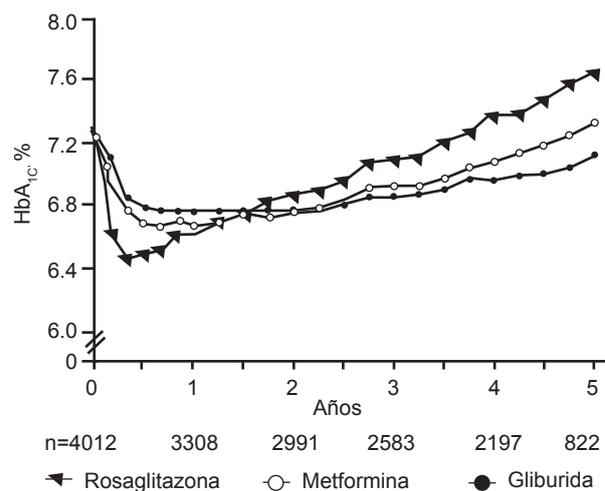


Figura 1. Efecto de antidiabéticos utilizados en monoterapia.

apego al tratamiento antidiabético prescrito por el médico. Se puede definir cumplimiento como la acción del paciente de acuerdo con el consejo del médico en tanto que el término apego, frecuentemente utilizado como sinónimo de cumplimiento, se refiere al apego del paciente a las recomendaciones acordadas con el médico.

La nueva posición de la *Asociación Americana de Diabetes* para el manejo de la hiperglucemia reconoce la necesidad de tomar en cuenta la voluntad de los pacientes, individualizándolos para lograr comprometerlos positivamente con la medicación prescrita.⁷ El cumplimiento del paciente con su tratamiento está asociado con mejor control glucémico. Este cumplimiento del tratamiento en enfermedades crónicas, como la DM2, es un tema complejo, multifactorial pero la complejidad de los esquemas de tratamiento en términos de la carga de pastillas y la dosificación frecuente puede impactar en la buena voluntad del paciente para cumplir con su terapia. Está bien establecido que la simplificación del esquema de medicamentos es un buen método para mejorar el cumplimiento del paciente. Un estudio retrospectivo en pacientes con DM2⁸ sugirió que una tableta simple como tratamiento fue asociada con mayor apego al tratamiento; más que la ingesta múltiple de tabletas.

Para pacientes que requieren una combinación de antidiabéticos orales existen actualmente varias combinaciones de dosis fijas: sulfonilureas con metformina, pioglitazona con metformina e inhibidores de la iDPP-4

con metformina. Todas estas combinaciones son más sencillas de utilizar comparadas con tener que tomar dos o más tabletas varias veces al día (Cuadro 1).

En el cuadro 1 se puede observar la eficacia de las combinaciones fijas existentes. La mayor reducción de HbA1c ocurre con la combinación de saxagliptina con metformina. Hablando de la combinación fija de un inhibidor de DPP-4 con metformina, en el Cuadro 2 se presentan las combinaciones disponibles y su eficacia.

Saxagliptina

Es un inhibidor competitivo reversible de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La saxagliptina es altamente selectiva por la DPP-4 y relativa para DPP-2, DPP-8 y DPP-9. La vida media de inhibición de la DPP-4 con 5 mg de saxagliptina es de 26.9 horas.¹⁹ La acción principal de la enzima DPP-4 es degradar al péptido parecido al glucagón-1 (GLP-1).

La saxagliptina disminuye la producción de glucagón e incrementa las concentraciones de insulina y de péptido C de tal manera que estos efectos se traducen en disminución de la concentración de glucosa plasmática de ayuno y de glucosa plasmática posprandial teniendo como resultado final una reducción en la HbA1c. Además, debido a que el GLP-1 y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son liberados únicamente en respuesta al alimento, las acciones de la saxagliptina son dependientes de glucosa minimizando el riesgo de hipoglucemia.²⁰

La absorción oral de la saxagliptina es $\geq 75\%$ y puede tomarse con o sin alimentos. El metabolismo de la saxagliptina es primariamente mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4/5) para dar lugar a su principal metabolito activo: BMS-510849 (5-hidroxisaxagliptina). La saxagliptina se elimina por vía renal y hepática.²¹ Su eficacia, seguridad y tolerabilidad han sido evaluadas en varios

Cuadro 1. Eficacia de las combinaciones en dosis fijas de antidiabéticos orales

| Tratamiento CDF | Duración del estudio | Máxima dosis al día (mg) | HbA1c basal (%) | Reducción de Hb1c (%) | GPA basal (mg/dL) | Reducción de GPA (mg/dL) |
|--|----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|
| Glibenclamida más metformina ⁹ | 20 semanas | Gli 5 más met 1000 | 8.25 | -1.48* | 177 | -42 |
| | | Gli 10 más met 2000 | 8.18 | -1.53* | 175 | -40 |
| Pioglitazona más metformina ¹⁰ | 24 semanas | Pio 30 más met 1000 | 8.89 | -1.83** | 177.5 | -39.9 |
| Rosiglitazona más metformina ¹¹ | 32 semanas | Rosi 8 más met 2000 | 8.9 | -2.3*** | 202 | -74 |
| Glipizida más metformina ¹² | 18 semanas | Glip 20 más met | 8.7 | -1.3 | 194 | ND |
| Repaglinida más metformina ¹³ | 20 semanas | Repag 4 más met 1800 | 8.3 | -1.41**** | 184 | -39.3 |
| Sitagliptina más metformina ¹⁴ | 24 semanas | Sita 100 más met 1000 | 8.79 | -1.40***** | 203 | -47 |
| | | Sita 100 más met 2000 | 8.76 | -1.9***** | 196 | -63.9 |
| Saxagliptina más metformina ¹⁵ | 24 semanas | Saxa 5 más Met 2000 | 9.4 | -2.5# | 199 | -60 |

* $p < 0.01$ versus monoterapia, ** $p < 0.0001$ versus monoterapia, *** $p < 0.0001$ versus monoterapia, **** $p < 0.05$ versus monoterapia, ***** $p < 0.001$ versus monoterapia, # $p < 0.00001$ versus monoterapia.

Cuadro 2. Inhibidores de DPP-4 combinados con metformina

| Fármaco | Semanas | n | Cambio en la HbA1c (%) | % de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7% | Cambio en el peso (kg) | Incidencia de hipoglucemia (% sujetos) |
|---|---------|------|------------------------|--|------------------------|--|
| Saxagliptina/metformina ¹⁵ 5 mg/2000 mg od | 24 | 1306 | -2.5 | 59.7 a 60.3 | -1.1 a -1.8 | <1 |
| Vildagliptina/metformina ¹⁶ 50 mg/1000 mg bid | 24 | 416 | -0.5 a -0.9 | 50 a 54.4 | -0.4 a +0.2 | <1 |
| Sitagliptina/metformina ¹⁷ 50 mg/1000 mg bid | 24 | 1091 | -1.4 a -1.9 | 66 | +1.3 | 1 a 2 |
| Linagliptina/metformina ¹⁸ 5 mg/1000 mg od | 24 | 389 | -0.6 a 0.7 | ND | -0.4 | ND |

estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos.

Metformina

Es una biguanida utilizada ampliamente en la práctica clínica como antidiabético oral en monoterapia y en terapia combinada con otro antidiabético oral. Su uso es recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento para la DM2 por la ADA y por la EASD si no existe alguna contraindicación. La metformina es efectiva en mejorar el control glucémico reduciendo la HbA1c de 1 a 1.5% y su efecto hipoglucemiante es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento,²² también ha mostrado una reducción en el peso de pacientes con IMC elevado.²³

La metformina se absorbe mediante diferentes transportadores orgánicos en el intestino llamados transportadores catiónicos orgánicos (OCT), OCT1 y OCT3 son los transportadores involucrados en la absorción de la metformina. Recientemente se identificaron otros transportadores llamados transportadores monoaminos de la membrana plasmática (PMAT) involucrados en el transporte de la metformina y de algunos cationes en los enterocitos de una manera pH dependiente.

La vida media de la metformina en sujetos sanos es de 5 horas. En un estudio realizado en pacientes con DM2 con mínimo daño renal la vida media fue similar: 5.7 horas.²⁴ La excreción de la metformina ocurre 100% por la orina.

Mecanismo de acción

Se han propuesto varios mecanismos de acción de la metformina pero el real permanece en controversia.

Está bien establecido que la metformina inhibe la gluconeogénesis hepática por su efecto indirecto sobre la piruvato cinasa. La captación de la metformina por el hepatocito es mediante el OCT1, la metformina disminuye la relación AMP/ATP, lo que estimula a la piruvato cinasa frenando la fosforilación oxidativa mitocondrial e inhibiendo así la gluconeogénesis hepática.

Se ha sugerido que la metformina actúa estimulando a la AMP proteincinasa (AMPK), misma que actúa como un sensor de glucosa y es activada por un incremento celular de la relación AMP/ATP. La AMPK incrementa la expresión de GLUT4 y la captación de glucosa por el músculo disminuyendo la resistencia a la insulina y promoviendo la oxidación grasa por lo que disminuyen

los triglicéridos intramusculares que mejoran la sensibilidad a la insulina.²⁵

A principios del año 2000 se concluyó que el sitio primario de acción de la metformina en la mitocondria es el complejo 1 de la cadena respiratoria y activación de la AMPK, lo que ocurre como un efecto secundario. La metformina también juega un papel en la secreción de las incretinas, este efecto no se debe a la inhibición de la DPP-4.²⁴

Por lo tanto, la terapia en combinación con metformina + inhibidor de DPP4 es efectiva para bajar las concentraciones de glucosa debido a sus diferentes mecanismos de acción. La formulación de metformina de liberación inmediata prescrita dos veces al día puede ser intercambiada por la misma dosis diaria de metformina de liberación prolongada; hasta 2 gramos una vez al día con la cena.

Con base en sus mecanismos de absorción, disponibilidad, metabolismo y propiedades de eliminación, no existe interacción medicamentosa entre la saxagliptina y la metformina, por lo que su formulación fija es segura.

Características farmacocinéticas de metformina XR versus IR

En cuanto a las características farmacocinéticas de los diferentes tipos de metformina, la metformina de liberación inmediata (IR) parece tener absorción limitada gastrointestinal debido a permeabilidad; su absorción ocurre casi exclusivamente en el tubo gastrointestinal superior con pobre permeabilidad en el tubo gastrointestinal inferior. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 500 mg de metformina IR varía de 50 a 60% y disminuye cuando se va incrementando la dosis; esto sugiere alguna forma de absorción saturable o absorción limitada por tiempo o permeabilidad. La comida disminuye la biodisponibilidad de la metformina IR. Además, la metformina es altamente soluble en agua, lo que resulta en rápida disolución de la dosis. La alta solubilidad en agua de la metformina significa que se requieren grandes cantidades de polímeros para controlar su liberación.

El sistema de liberación prolongada utiliza un proceso heterogéneo de dos fases, una fase sólida interna y una fase sólida externa. En la metformina de liberación prolongada (XR) la fase sólida interna contiene gránulos individuales de metformina asociados con un polímero controlador de liberación lenta. La fase sólida externa consiste en un polímero XR diferente que no contiene metformina;

los gránulos o partículas de la fase interna se encuentran dispersos. Después de la deglución del medicamento los polímeros de la fase sólida externa se hidratan y causan que la tableta se transforme en una masa parecida a un gel (Figura 2).²⁶

El tamaño inicial de la tableta y su transformación hacia un gel difícil de desintegrarse ayuda temporalmente a prevenir el tránsito de la tableta a través del píloro (cuando es administrada con alimento) de tal manera que efectivamente permanece de forma prolongada en el estómago.

Una vez liberada la metformina de la fase sólida interna ésta se difunde a través de la fase sólida externa y es liberada para su absorción. La tasa de liberación de la metformina XR es significativamente más lenta que la metformina IR; pruebas *in vitro* han demostrado que la metformina IR libera 90% de su contenido en 30 minutos comparada con la liberación del 90% de metformina XR en 10 horas.²⁷ Estas características indican que existe buen control de la liberación del medicamento.

Cuando se administra con la cena, el sistema de difusión de gel de la metformina XR trabaja en concierto con la fisiología normal del vaciamiento gastrointestinal lento nocturno y resulta en absorción prolongada de metformina que permite que sea una sola dosis al día. Con el tiempo, la desintegración de la masa de polímeros hidratada pasa por el píloro o se puede fracturar por la peristalsis normal en el tubo gastrointestinal. Los componentes inertes biológicamente de la metformina

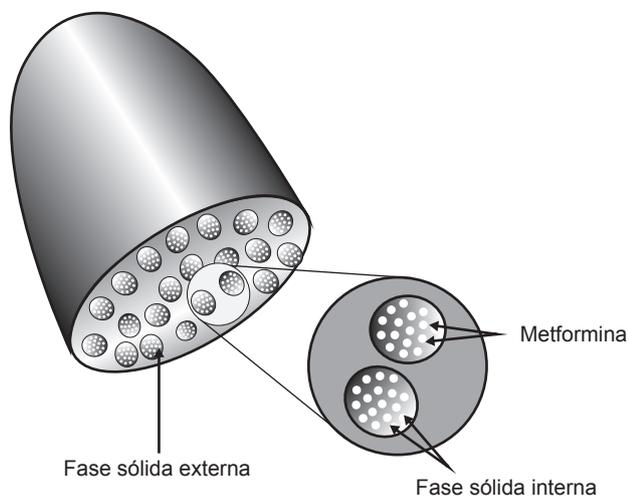


Figura 2. Metformina de liberación prolongada.

XR a veces permanecen intactos durante el tránsito intestinal y se eliminan en las heces como una masa suave hidratada.²⁸

En términos de eficacia, la metformina IR y la XR son similares siempre y cuando el paciente tenga un cumplimiento al 100%; la única diferencia es su farmacocinética. La metformina XR muestra un pico en su concentración plasmática 2 a 3 horas más tarde que la metformina IR debido al sistema de liberación mencionado (Figura 3). Sin embargo, la eliminación de metformina XR es más rápida que la de la metformina IR, condición a la que le han llamado fenómeno de *flip-flop* aplicado a medicamentos de lenta absorción y rápida eliminación.

La concentración máxima de metformina XR es de 7 horas comparada con las 3 horas de la metformina IR. La concentración máxima de la dosis máxima permitida por día de metformina XR (2000 mg) es 36% más alta que la dosis de 1000 mg de metformina IR, dos veces al día. La biodisponibilidad de metformina XR 2000 mg una vez al día es de 100%, la misma que con la metformina IR 1000 mg dos veces al día; sin embargo, los eventos adversos gastrointestinales son mayores con metformina IR.²⁶

El objetivo de un estudio de bioequivalencia fue conocer si la administración de saxagliptina y metformina administrada como una tableta en dosis fija como saxagliptina/metformina XR y administrada en dosis correspondiente en tabletas individuales, brindaban seguridad clínica y eficacia mediante la realización de estudios fase III.

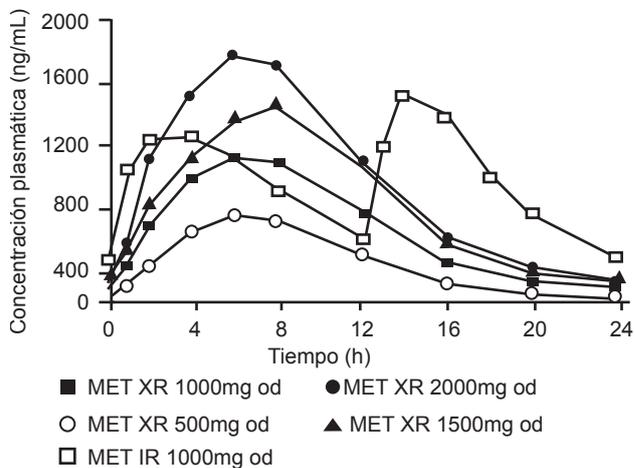


Figura 3. Perfiles de la concentración plasmática en el tiempo de metformina IR y XR.

El resultado de este estudio demostró que saxagliptina/metformina XR 5/1000 mg en una combinación fija es bioequivalente a coadministrar las dosis correspondientes de saxagliptina y metformina XR como tabletas individuales, además de demostrar igual seguridad y eficacia.²⁹

Apego y cumplimiento con metformina XR

En un estudio realizado para demostrar el apego al tratamiento de los medicamentos antidiabéticos, la concentración de la HbA1c fue positivamente relacionada con la frecuencia de la toma de dichos medicamentos. Sólo 46% de los pacientes reportó cumplimiento de las tomas y hubo una diferencia en la HbA1c de 1.4% entre el grupo con apego al tratamiento comparado con el grupo sin apego.³⁰ Los efectos adversos gastrointestinales relacionados con la metformina han mostrado un impacto negativo en la calidad de vida del paciente que repercuten en falta de apego y pobre control (Cuadro 3). La metformina de liberación inmediata tiene una posología de 2 a 3 tomas al día. El tratamiento de una sola toma al día con metformina XR simplifica el régimen y mejora el apego, lo que resulta en un mejor control glucémico y puede disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares.

Para sustentar lo anterior, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado se evaluó la eficacia y la seguridad de la metformina IR vs metformina XR (Figura 4). Pacientes con diabetes de diagnóstico reciente, en tratamiento con dieta, ejercicio y medicación oral antidiabética

Cuadro 3. Incidencia de náusea y diarrea: comparación entre metformina IR y XR³²

| Incidencia de eventos adversos gastrointestinales | Metformina IR | Metformina XR |
|---|---------------|---------------|
| Diarrea | 58% | 14% |
| Náuseas | 18% | 6% |

se asignaron aleatoriamente para recibir metformina XR o IR durante 24 semanas. En los resultados hubo una gran reducción de la HbA1c con metformina XR 2 000 mg al día (-1.06%) comparada con la obtenida con metformina IR que fue de sólo 0.36%.³¹

En tres análisis retrospectivos participaron 641 médicos (384 médicos generales y 257 médicos especialistas) y proporcionaron datos de 4,354 pacientes: 2,179 tratados por

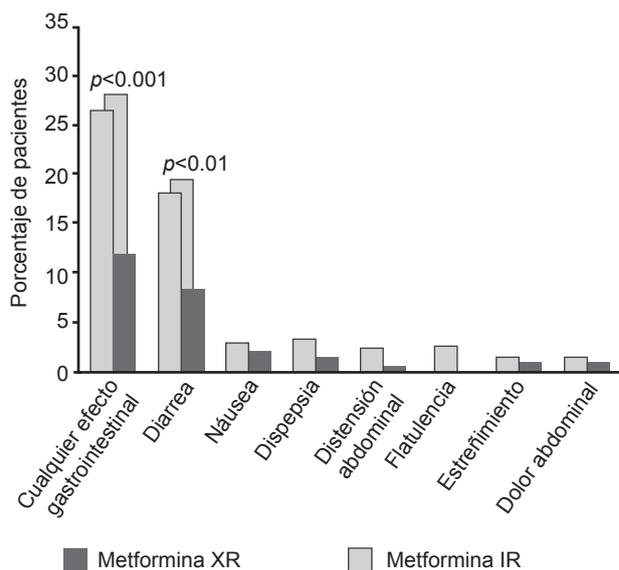


Figura 4. Efectos adversos: metformina IR vs. XR.³³

médicos generales y 2,175 por diabetólogos y endocrinólogos; los países participantes fueron: Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido. El objetivo del estudio fue conocer el cumplimiento y apego de los pacientes a su tratamiento. Este estudio sugirió que la prescripción de una combinación en dosis fijas de un inhibidor de la DPP-4 con metformina se consideró como una elección positiva para mejorar el cumplimiento. Estos resultados son consistentes con lo reportado en la literatura que sugieren que la terapia combinada en dosis fijas está asociada con mayor apego y satisfacción, además de reducir las concentraciones de HbA1c.³⁴

CONCLUSIÓN

Existe evidencia sustancial de la importancia del control glucémico, en ayunas y posprandial, en los pacientes con DM2. Puede requerirse una combinación de medicamentos con mecanismos de acción complementarios, con efectos en ayunas y posprandiales, para alcanzar y mantener clínicamente aceptable el control glucémico en algunos pacientes.

Una combinación fija de dos o más agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementaria permite optimizar el cumplimiento y el apego al tratamiento entre los pacientes con DM2 porque se administra una sola vez al día con la misma eficacia de los dos componentes por

separado pero con menos efectos gastrointestinales; ello se refleja en reducción de la HbA1c y en menor evolución a complicaciones de la DM2 a largo plazo.

En términos de alcanzar y mantener un control glucémico existe diferencia estadísticamente significativa entre la monoterapia y la terapia combinada con metformina; sin embargo, de las combinaciones con dosis fijas disponibles en el comercio la mayor reducción de HbA1c se puede observar con saxagliptina + metformina. El tipo de metformina utilizado en la combinación con saxagliptina es de liberación prolongada (XR), que es mejor tolerada y provoca menos efectos adversos gastrointestinales.

REFERENCIAS

- Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;1047-1053.
- Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, Avila MA, Gaona B, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica de Mexico* 21010;52(1)
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
- Kahn SE, Haffner SM, et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
- Levy J, et al. Beta cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: 10 year follow up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-296.
- Cook MN, et al. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995-1000.
- Inzucchi S, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1-16.
- Benford M, et al. Fixed-Dose Combination Antidiabetic Therapy: Real-World Factors Associated with Prescribing Choices and Relationship with Patient Satisfaction and Compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.
- Garber AJ, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:201-208.
- Perez A., et al. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2915-2923.
- Rosenstock J, et al. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:650-660.
- Goldstein BJ, et al. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin Ther* 2003;25:890-903.
- Moses R, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-124.
- Goldstein BJ. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.
- Jadzinsky M, et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:611-622.
- Bosi E., Camisasca et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895.
- Goldstein BJ, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.
- Scott LJ, et al. Linagliptina: in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71(5):611-24.
- Bristol Myers Squibb-AstraZeneca EEIG. Onglyza (saxagliptin) 2.5, 5mg film-coated tablets: summary of product characteristics. Disponible en: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_information/human/001039/WC500044316.pdf.
- Hollander PA, et al. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2010;122(3):71-80.
- European Medicines Agency. CHMP assessment report for Onglyza. Disponible en: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf
- Natali A, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(6):1349-57.
- Turner RC, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
- Gibaldi M, et al. Pharmacokinetics in clinical practice. I. concepts. *JAMA* 1976;235(17):1864-7.
- Lowell BB, et al. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307(5708):384-7.
- Timmis P, et al. Steady-State Pharmacokinetics of a Novel Extended-Release Metformin Formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(7):721-729.

27. Hebden JM, et al. Night-time quiescence and morning activation in the human colon: effect on transit of dispersed and large single unit formulations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1379-85.
28. Glucophage (metformin hydrochloride) and glucophage XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) prescribing information. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company, 2002.
29. Boulton D, et al. Bioequivalence of saxagliptin/Metformin Extended-Release (XR) Fixed-Dose Combination Tablets and Single-Component Saxagliptin and Metformin XR Tablets in Healthy Adult Subjects. *Clin Drug Investig* 2011;31(9):619-630.
30. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab* 2003;29(1):79-81.
31. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122(2):112-20.
32. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:1.
33. Blonde L, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of retrospective cohort study. *Current Medical Research and Opinion* 2004;20(4):565-572.
34. Benford M., et al. Fixed-Dose Combination Antidiabetic Therapy: Real-World Factors Associated with Prescribing Choices and Relationship with Patient Satisfaction and Compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.

Acercamiento de la tecnología de la información a la práctica clínica

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra,* Rodolfo Palencia Díaz**

RESUMEN

La acumulación de conocimientos cambiante y creciente hace casi imposible retener en la memoria del médico tanta información; esto complica la toma de decisiones basadas en evidencia a la hora de diagnosticar, tratar o prevenir alguna enfermedad. En la actualidad es posible tener mejor calidad de información en el expediente clínico para disminuir la posibilidad de error y de demandas médicas.

Las nuevas tecnologías contenidas en las tabletas y "teléfonos inteligentes" ofrecen diferentes programas médicos que permiten hacer uso de las herramientas más modernas con repercusiones importantes en la calidad de la atención. Estas herramientas no sustituyen el conocimiento ni la experiencia clínicas, sólo son una opción que amplía las posibilidades de capacitación continuada y aplicación razonada de la información.

Palabras clave: informática médica, aplicaciones clínicas, educación médica continuada.

ABSTRACT

The body of Knowledge changing and growing, almost impossible to retain in memory of the doctor as much information, which complicates the decision-making based on evidence, when one is in direct patient care for better decision marking regarding prevention, diagnosis, prognosis and treatment. Based on this, to have a better quality of information in the clinical record to reduce the possibility of error and therefore medical claims.

The emergence of new technologies such as tablets and "smart phones" have different medical programs that allow this and that internationally in United States and Spain, they already have 2-3 years using this technology, with implications important in the quality of care. That is why the importance of knowledge and usefulness of that technology, which is a useful tool in marking decisions, but not replace the knowledge they must have the clinical, his training and the reasoned application of information.

Key words: medical informatics, clinical applications, continuing medical education.

"Inteligente es aquel que sabe dónde encontrar aquello que no sabe"
(Georg Simmel).

La acumulación de información, la publicación de nuevos conocimientos y nuevas tecnologías en medicina hacen cada vez más difícil retener todos

esos conocimientos en la memoria del médico y, a la vez, aplicarlos en la atención del paciente, en los diferentes escenarios: consultorio, cama de urgencias, hospital o unidad de cuidados intensivos, quirófano, etc. Además, la sociedad cada vez es más demandante en la calidad de su atención médica, lo que hace que el médico deba recurrir a la nueva tecnología de información y comunicación como los teléfonos inteligentes y las tabletas. En la actualidad (2010) hay 10,275 aplicaciones únicas en la App Store con la etiqueta "médica" y las categorías de "salud y vida sana".

En Estados Unidos sólo 35% tiene apps en sus teléfonos y, de estos, sólo 24% las utiliza y 11% de los estadounidenses adultos ni siquiera sabe si su teléfono puede ejecutar apps. El 76% los usa para tomar fotografías, 72% para enviar y recibir mensajes, 38% para acceder a internet y 33% para reproducir música. Ahora, entre los que sí

* Médico internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Práctica privada.

** Médico internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, adscrito al Hospital General Regional núm. 14, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra. Emilio Castelar 222, colonia Arcos Vallarta. Guadalajara, Jalisco. Correo electrónico: rokoyuse@hotmail.com.

Recibido: 5 de julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Palencia Vizcarra RJ, Palencia Díaz R. Acercamiento de la tecnología de la información a la práctica clínica. Med Int Mex 2012;28(5):491-495.

recurren a la apps, 83% descarga aplicaciones (contra 68% que usa sólo las que ya vienen en el teléfono), 93% tiene más de 10 aplicaciones y 90% ha pagado alguna vez por descargar alguna. Las más populares son: juegos (60%), noticias y pronóstico del clima (52%), navegación (51%) y redes sociales (47%). Como “los adultos” somos un grupo bastante grande es menester hacer diferencias entre jóvenes adultos con estudios y los porcentajes de uso de apps crecen, mientras que llegando a los 50 años nos encontramos con más personas que no tienen idea de qué pueden hacer con sus teléfonos, además de comunicarse con otros.

iTunes Apps Store tiene cientos de aplicaciones gratuitas y comerciales de interés para estudiantes y médicos. La mayor parte de las aplicaciones de interés para los profesionales de la salud están bajo la categoría "Médico".

Entre 2007 y 2012 los teléfonos inteligentes han transformado muchos ámbitos, y uno de ellos es la medicina. Desde los primeros años del siglo, BlackBerry fue el dispositivo preferido de los médicos en muchos países, pero con la llegada del iPhone, en 2007, ese mercado se sacudió y dio lugar a la aparición de aplicaciones móviles más avanzadas que las ya existentes, que a su vez impulsaron a muchos médicos a dar sus primeros pasos con estos dispositivos.

En el año 2010 se inició la explosión de las “apps” médicas móviles. En la actualidad hay más de 17,000 aplicaciones móviles, según un estudio de Mobi Health News publicado en enero de 2012, de las que 11,000 están en las App Store (en septiembre de 2011, un reporte de la misma empresa señaló que había 9,000 en esa tienda). Android, BlackBerry y Symbian son las otras plataformas en las que están surgiendo más títulos.

Aunque en Latinoamérica todavía no se ha extendido el uso de las apps móviles por parte de los profesionales, en Estados Unidos ya son prácticamente parte del ejercicio cotidiano de la profesión: el estudio “Tomando el Pulso” de 2010, de la firma Manhattan Research, indicó que ese año 72% de los médicos estadounidenses ya usaban las aplicaciones, y que el porcentaje ascendería a 82% un año después.

Las aplicaciones móviles para mejorar la salud y el bienestar son una tendencia que ha experimentado un crecimiento exponencial durante el último año. Según las previsiones actuales, se espera que el sector aumente 800% hasta 2013, y que en 2015 las aplicaciones médicas

para dispositivos móviles sean utilizadas por 500 millones de personas en todo el mundo. Los principales desarrolladores de aplicaciones y los expertos internacionales en la cuestión analizaron a fondo esta tendencia y exploraron las nuevas oportunidades asistenciales en la conferencia "Apps ON Health", que se realizó en el Hospital Sant Joan de Déu, en Barcelona, el 19 de marzo de 2012.

De acuerdo con datos revelados por el Float Mobile Learning, 40% de los médicos creen que las tecnologías móviles, como aplicaciones que controlan los hábitos alimentarios, pueden reducir el número de visitas a las clínicas. Tomando en cuenta que alrededor de 88% de los médicos están dispuestos a ayudar a sus pacientes en el seguimiento de su salud en el hogar. Muchos creen que deben tomar ventaja de las aplicaciones existentes en el mercado, para ayuda y monitorear a sus pacientes a lo largo de este proceso.

No es ningún secreto que el sector de la salud móvil está creciendo. En la actualidad, por ejemplo, hay más de 10,000 aplicaciones médicas y de salud disponibles para su descarga en la App Store de Apple, y algo muy similar pasa con la app store de Android; por lo que ésta es la tercera categoría de más rápido crecimiento entre las aplicaciones de usuarios de iPhone y Android.

En Estados Unidos se están sumando a la tendencia digital, por eso 80% asegura que con frecuencia recurre a los teléfonos inteligentes y las aplicaciones médicas; además de que según el estudio, los médicos son 250% más propensos a comprar una tablet que otros consumidores. La razón es que ofrecen una manera más fácil de mantenerse en contacto con sus compañeros de trabajo y los pacientes. A esto último hay que sumar otras razones como que 56% de los médicos afirma que los dispositivos móviles le ayudan a tomar decisiones más rápidas, y 40% porque reduce el tiempo dedicado al trabajo de la administración.

Las cifras lo dicen claramente: en Estados Unidos el usuario medio emplea en la actualidad 9% más tiempo de uso de aplicaciones móviles que en internet. Lo más llamativo es que el cambio se ha producido en solo un año. Así, mientras en junio de 2010 el tiempo de uso de las Apps era de 43 minutos al día y el de internet de 64 minutos, en doce meses se produjo un crecimiento de 91%. Así, los usuarios pasan ahora más de 81 minutos en aplicaciones móviles por día mientras que en internet son 74 minutos.

La mortalidad materna y perinatal puede reducirse 30%, el apego al tratamiento en enfermedades como la tuber-

culosis puede mejorar hasta 70% y el médico que trabaja en las zonas rurales puede llegar al doble de pacientes. Todo ello gracias al uso de las Apps médicas. Estas son algunas de las conclusiones del estudio “Socio-Economic Impact of Health”, que acaba de dar a conocer el Grupo Telenor y que realizó The Boston Consulting Group. ¿No son cifras como para hacernos pensar que su implantación debería estar generalizada? 1.4 millones de profesionales de la salud en Estados Unidos ya están conscientes de ello. Por este motivo utilizan Epocrates para reducir los errores médicos y mejorar la atención al paciente. A esto hay que añadir que puede reducirse 25% el costo del cuidado de los ancianos y 24% en la recolección de datos de los pacientes. Estas cifras deben tenerse muy en cuenta, sobre todo en periodo de crisis económica, como el que estamos viviendo.

Por último, a todos estos datos sobre las aplicaciones médicas móviles se suma el de las plataformas más utilizadas por parte de los profesionales de la salud: la versión de 2011 del mismo estudio reveló que 75% de ellos usaba dispositivos de Apple –en mayor proporción iPhone, pero con un gran crecimiento del iPad–, seguidos de los smartphones BlackBerry, que siguen siendo bien valorados.



Esta nueva tecnología permite tener a la mano todo este tipo de información y de conocimientos estando en la atención directa del paciente, información sobre temas específicos en la atención del paciente, poder establecer diagnósticos diferenciales, establecer con más seguridad diagnósticos, pronóstico y tratamientos basados en la evidencia. También permite poder tomar decisiones acerca del uso adecuado de medicamentos, como: indicación de antibióticos, efectos colaterales de los medicamentos, interacciones medicamentosas, contraindicaciones, en el instante mismo de la atención directa del paciente, disminuyendo la posibilidad de error.

El objetivo primordial de este trabajo es el uso de la tecnología de la información en medicina y su aplicación clínica directa, al lado del paciente, para acercarse lo mejor posible a la “mejora en la calidad de la atención clínica del paciente”, con ello, la posibilidad de disminuir errores por:

- Establecer diagnósticos, pronóstico y tratamientos basados en la evidencia.
- Indicación adecuada de medicamentos.
- Utilización razonada del laboratorio y gabinete.
- Mejorar la calidad del expediente clínico.
- Disminuir las demandas médicas con mejor calidad en la atención, calidad en el expediente clínico y no con base en una medicina defensiva.

Todo lo anterior puede lograrse con esa tecnología que permite contar con la información para la toma directa de decisiones, en la atención del paciente, en los diferentes escenarios. La principal información con la que se podría contar, sería:

- Guías de atención médica.
- Temas de información médica basados en la evidencia.
- Calculadoras médicas.
- Revistas médicas.
- Libros.
- Diagnósticos diferenciales.
- Vademécum y PLM de fármacos, entre otros.

Al analizar los temas y herramientas que con más frecuencia pueden utilizarse en la atención directa del paciente están:

Medscape

Una de las aplicaciones médicas gratuitas para los profesionales de la medicina. Ofrece más de 7,000 referencias de medicamentos, más de 3,500 referencias clínicas de enfermedades, más de 2,500 imágenes clínicas y videos de procedimientos, herramienta para la interacción de medicamentos, entre otras. La aplicación es un mini libro de protocolos de las enfermedades y ofrece las perlas de la clínica más común de las patologías, lo que ayuda en la atención directa del paciente, sobre todo cuando no se recuerda algún dato en especial de las enfermedades a las

que nos estamos enfrentando en el instante mismo de la atención de los pacientes.

En cuanto a la aplicación en la pantalla de inicio, cuenta con una función de búsqueda, noticias médicas, apartado referente a fármacos, enfermedades, procedimientos clínicos y una herramienta para comprobar interacciones farmacológicas. Quizá es de las herramientas con más rapidez y más completa en la comprobación de dosis de medicamentos e interacciones. Cuenta con la capacidad de buscar por medicamento o clase de medicamento.

En resumen, la aplicación de Medscape representa una herramienta con gran potencial clínico, para casi cualquier profesional de la salud.



EPOCRATES

Epocrates es un editor de aplicaciones para dispositivos móviles de software, diseñados para proporcionar información de medicamentos a los médicos y otros profesionales de la salud. Entre las funciones del *software* está la comprobación de las interacciones entre medicamentos, canales de noticias para anuncios de productos y noticias médicas, búsqueda de artículos de revista.

Es una de las mejores herramientas de referencia médica en formato móvil. La versión gratuita de Epocrates ofrece un gran contenido de monografías de fármacos, herramientas de interacción de medicamentos, calculadora médica y noticias médicas de los artículos clínicos cuidadosamente seleccionados.

Contiene primordialmente:

- * Clase de medicamentos en las diferentes especialidades medicas.
- * Análisis de interacciones medicamentosas.
- * Información en resumen de las diferentes especialidades.
- * Información de artículos actualizados.

La compañía se fundó en 1998. Las primeras versiones de Epocrates corrieron en los dispositivos Palm y las computadoras de escritorio. La base de usuarios era de 525,000 en todo el mundo (incluidos los 200,000 médicos en Estados Unidos) en 2006. A partir de 2006 la empresa fue también activo en el Reino Unido, Canadá, Alemania y España. En 2010 la compañía dijo que tenía un millón de usuarios en todo el mundo, incluidos 40% de los médicos de Estados Unidos, y que empleaba a más de 250 personas.



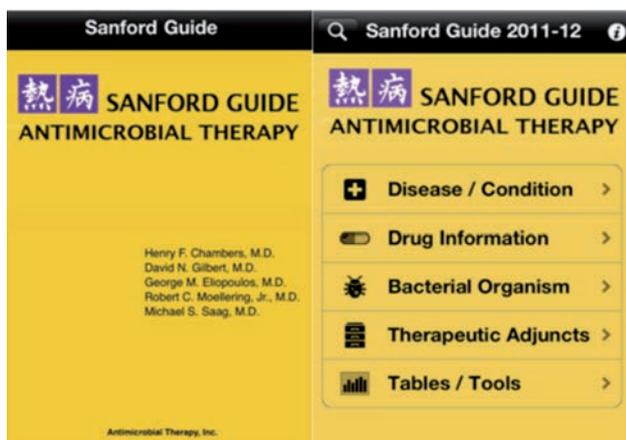
GENERAL CALCULATORS

Calculadora sin costo con una presentación por especialidades, sobre todo para calcular riesgo y pronóstico de las enfermedades. Permite calcular el manejo de infusiones de medicamentos y de algunos índices médicos.



THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2011-2012

Contiene las recomendaciones actuales del tratamiento de bacterias, hongos, micobacterias, parásitos e infecciones virales. Nuevos medicamentos aprobados, nuevas indicaciones para medicamentos existentes y referencias de nuevos reportes de la bibliografía. Incluye comentarios adicionales de diagnósticos clínicos.



REVISTAS DE ALTO IMPACTO

Entre una de las más importantes que pueden consultarse está *New England Journal Medicine* y *Annals of Internal Medicine*.



Por mencionar algunas de las múltiples posibilidades que puede tener a la mano el médico y poder consultar esta valiosa información, para la toma de decisiones, cuando está en contacto directo con sus pacientes, en los diferentes escenarios médicos y poder tomar las mejores decisiones y disminuir posibilidades de error.

CONCLUSIONES

Una herramienta que permite:

- * Mejor toma de decisiones del médico.
- * Aumenta la calidad de la atención del paciente por la posibilidad de disminuir errores en su atención.
- * Mejora en los procesos de la calidad de la atención de las instituciones, con expedientes clínicos mejor estructurados, esto disminuye los costos de la atención, por uso adecuado de los recursos.

REFERENCIAS

- Estudio sobre uso de Smartphones en España. 16 diciembre 2010 por Xavier Moraño. <http://marketingyconsumo.com/estudio-sobre-el-uso-de-smartphones-en-espana.html>.
- Algunas aplicaciones médicas para móviles, a examen. El Mundo.es. Miércoles 20/07/2011. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/07/20/tecnologiamedica/13111581.html>.
- The Medical iPhone and iPodTouch. <http://www.med.yale.edu/library/services/computing/iphoneitouch.html>.
- Las APPs médicas mejoran la salud y reducen costes. <http://idoctus.tumblr.com/post/19140091178/las-apps-medicas-mejoran-la-salud-y-reducen-costes>.
- El uso de los dispositivos móviles y las apps médicas para el servicio a la salud. <http://www.infographiconline.com/?p=555>.
- Mobile health market report 2010 -2015. <http://www.research2guidance.com/>.

Profesionalismo en Medicina

Sergio Emilio Prieto-Miranda,* Elizabeth Guadalupe Monjaraz-Guzmán,** Héctor Marcelino Díaz-Pérez,*** Elvira González-Bojórquez,**** Carlos Alberto Jiménez-Bernardino,¹ Ramiro Israel Esparza-Pérez¹

RESUMEN

En los últimos 15 años las escuelas de medicina y los colegios médicos de Estados Unidos han trabajado arduamente en el estudio y aplicación de un profesionalismo más acorde con su sociedad, en los médicos en formación de pregrado y posgrado, en los que ejercen actualmente motivados por los altos niveles de insatisfacción de su sociedad, asumiendo su sociedad una postura cuestionadora y demandante. En nuestro medio no se observa ningún cambio en la enseñanza tradicional en esta área de médicos en formación y en los que ya ejercen su profesión, a pesar de mostrar los mismos indicadores de insatisfacción. La responsabilidad de formar mejores médicos con profesionalismo es de las autoridades del sector salud y de las instituciones que forman personal para la salud, y de los propios médicos en formación: nuestra profesión tiene un contrato con la sociedad a la que servimos y que, tarde que temprano, reclamará estos cambios.

Palabras clave: profesionalismo, principios, ética, médicos

ABSTRACT

In the last 15 years medical schools and medical colleges of the American union have been working hard in the study and implementation of a professionalism more in line with the society, with doctors in training, both undergraduate and graduate, as physicians currently in practice, motivated probably by high levels of dissatisfaction with their society, assuming this one a questioning and demanding posture. In our environment there is no change in the traditional teaching in this area with doctors in training and physicians who already practice their profession, despite showing the same indicators of dissatisfaction. The responsibility for training better doctors with professionalism, must be of the health authorities and institutions that form the health staff, and from the doctors in training, remembering that our profession has a contract with the society which we serve and sooner or later will claim these changes.

Key words: Professionalism, principles, ethics, medical

* Coordinador de Educación e Investigación en Salud del Hospital General Regional núm. 46 Lázaro Cárdenas, Guadalajara, Jalisco. México. Profesor de Carrera Institucional "Asociado A" en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Médico especialista en Medicina Interna adscrito al departamento de Terapia Intensiva del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco. México. Dr. Juan I. Menchaca.

** Especialidad en Urgencias Médico-Quirúrgicas. Hospital General Regional núm. 46 Lázaro Cárdenas, IMSS.

*** Médico cirujano y partero. Universidad de Guadalajara.

**** Médica cirujana y partera. Universidad de Guadalajara.

¹ Médico residente de la especialidad de Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Sergio Emilio Prieto-Miranda. Av. Lázaro Cárdenas 2063. Guadalajara, Jal. Correo electrónico: sergio.prieto@imss.gob.mx

Recibido: 10 de agosto 2012. Aceptado: 17 de agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Prieto-Miranda SE, Monjaraz-Guzmán EG, Díaz-Pérez HM, González-Bojórquez E, Jiménez-Bernardino CA, Esparza-Pérez RI. Profesionalismo en medicina. Med Int Mex 2012;28(5):496-503.

www.nietoeditores.com.mx

Los rápidos avances en el conocimiento alcanzados en las últimas décadas han impactado en el ejercicio de casi todas las profesiones, pero en ningún caso de manera tan relevante como en la Medicina. Como consecuencia, el incremento en el "profesionalismo experto" se ha acompañado del decremento en el "profesionalismo con compromiso social" llegando a una situación en la que la profesión de la Medicina puede encontrarse hoy en día distraída de sus propósitos públicos y comunitarios, con pérdida de su vocación distintiva.¹

¿Qué es el profesionalismo?

El concepto de profesionalismo, entendido como el conjunto de conocimientos, habilidades, principios y valores que sustentan una práctica idónea de la Medicina en el marco de los más elevados estándares de calidad científica, ética y humanitarista, también ha adquirido gran relevancia en el panorama de la educación médica en los últimos

años, como consecuencia de los cambios surgidos en el contexto en que se desarrollan las actividades propias del ejercicio de la medicina.² Para Swick,¹ el profesionalismo médico debe fundamentarse en las características del área en que se desarrolla el ejercicio profesional y está estrechamente relacionado con las condiciones del hacer cotidiano, desde la perspectiva individual y colectiva. En coincidencia con lo anterior, Rodríguez-Portales³ expresa que la definición de profesionalismo va más allá del diccionario, que sólo indica que se trata de la competencia o destreza esperada en un individuo que ejerce una profesión. En Medicina, el concepto debe afinarse en la naturaleza misma de la profesión médica, entendida ésta como una forma de vida, asentada en la ética. Pardell⁴ reafirma lo anterior y resalta la importancia de concebir una “nueva profesión, para una nueva sociedad”, hecho que determina la concreción del concepto de profesionalismo médico en torno al conjunto de valores, actitudes y comportamientos orientados al servicio del paciente y de la sociedad antes que el beneficio propio.

El código no escrito de conducta médica que llamamos profesionalismo surge a partir de la naturaleza de la Medicina y sus valores permanentes, por un lado, y de la consideración de la rectitud o corrección del actuar médico, por el otro; en esa misma línea, siguiendo con Rodríguez-Portales,³ la medicina tiene valores que la han caracterizado tradicionalmente, y aunque en muchas épocas estos valores han sido cuestionados y aún atacados, siempre han sobrevivido a las modas y a los cambios, sobre todo por ser una forma de vida asentada en la ética. Estos valores se insertan en una antropología y una cosmovisión que, aunque puedan diferir según los individuos y las épocas, se basan en una relación de ayuda, una relación entre alguien necesitado y un dispensador de ayuda en la que deben hacerse patentes los valores tradicionales y permanentes de la Medicina, la naturaleza misma de la profesión.³

Una concepción moderna del profesionalismo médico fue publicada por un grupo internacional de organizaciones médicas bajo el título *Medical Professionalism in the New Millennium: a Physician Charter*;⁵ el preámbulo del documento insiste en el hecho de que el profesionalismo es la base del contrato de la Medicina con la sociedad, sentencia que demanda la consideración de las necesidades del paciente sobre los intereses del médico, el mantenimiento de los máximos estándares de competencia e integridad, y

la provisión de asistencia calificada a la sociedad en materia de salud. En un intento por ampliar la definición de profesionalismo médico puede establecerse que abarca las siguientes características y que se muestran en el Cuadro 1.

Componentes del profesionalismo: principios fundamentales y responsabilidades

El profesionalismo médico reúne un conjunto de valores, comportamientos y relaciones que sustentan la confianza que tiene el público en los médicos. El médico debe reafirmar sus principios que involucran, no sólo el compromiso personal al bienestar de sus pacientes, sino también los esfuerzos colectivos que mejoren el sistema de atención de la salud y el bienestar de la sociedad.

Existen varias propuestas de los componentes que deben integrar el profesionalismo médico en la actualidad. Una de las más difundidas es el documento resultado del “Proyecto del Profesionalismo Médico” elaborado por las siguientes organizaciones: *American Board of Internal Medicine*, *American College of Physicians*, *American Society of Internal Medicine* y la *European Federation of Internal Medicine*.⁵⁻⁸ Este importante documento plantea que el profesionalismo es la base del contrato de la Medicina con la sociedad; establece tres principios y diez compromisos que deben ser parte de la conducta del profesional de la salud en la era moderna. Los tres principios fundamentales son:

1. **Principio de primacía del bienestar del paciente.** Se refiere a la obligación de servir a los intereses del paciente con altruismo en la construcción de la relación médico-paciente. Ni las fuerzas del mercado, ni las presiones sociales, ni las exigencias administrativas pueden o deben interferir con la aplicación de este principio.

2. **Principio de la autonomía del paciente.** Los médicos deben tener respeto por la autonomía del paciente, deben ser honestos y darle el poder para la toma de decisiones informadas acerca de su tratamiento. Las decisiones del paciente no deben ir en contra de las prácticas éticas ni dar lugar a demandas por atención inadecuada.

3. **Principio de justicia social.** La profesión médica debe propender por la justicia en los sistemas de salud, incluyendo la adecuada distribución de los recursos. Los médicos deben esforzarse en eliminar la discriminación en los servicios de salud, sea ésta por raza, género, estatus socioeconómico, etnia, religión o cualquier otra categoría social. Dentro de la misma estructura del profesionalismo se integran las responsabilidades, elementos para alcan-

Cuadro 1. Características que definen el profesionalismo médico

| | |
|---|--|
| Capacidad para subordinar los intereses propios a los de terceros | No sólo en Medicina sino en cualquier profesión, es de esperarse que quien la ejerce subordine sus propios intereses para satisfacer de la mejor manera posible las necesidades del otro, en este caso, del paciente. Dada la importancia de este principio fundamental en la práctica médica, se ha tomado como sinónimo profesionalismo, puesto que se espera que el médico siempre anteponga los intereses del paciente sobre los propios, e incluso, sobre los del sistema de salud. |
| Apego permanente a la moral y ética | El hecho de que la Medicina, como profesión, esté bajo el marco de principios morales conlleva en sí a que el médico actúe y se comporte éticamente en su vida profesional y privada. En medicina se defienden los principios de beneficencia y no maleficencia que expresados de otra manera, implican la obligación del médico de hacer el bien y no hacer el mal bajo ninguna circunstancia. |
| Respuesta a las necesidades sociales | Se manifiesta por el compromiso de servicio a la comunidad. Para que cualquier profesión alcance el objetivo para el cual fue creada debe dar respuesta a las necesidades económicas, sociales y culturales de la comunidad en la que se ejerce. Específicamente en Medicina esto se traduce como el compromiso del médico de proveer y dar cuidado a los más necesitados, mejorar el acceso a los servicios de salud, así como del compromiso de ver más allá de la necesidad física del paciente para resolver los determinantes no biológicos de la falta de salud. |
| Actitud congruente con valores | Honestidad, integridad, calidez, compasión, altruismo, empatía, respeto hacia los otros e inspirar confianza; en Medicina es imposible alcanzar un comportamiento profesional si quien la ejerce no pone en práctica estos valores. Incluso, algunos autores han caracterizado esta parte humanística de la Medicina como "obligaciones particulares" del médico, por lo que si este no es honesto, íntegro, cálido, compasivo, altruista, empático, respetuoso y digno de confianza nunca podrá cumplir con los objetivos de la profesión para la cual ha sido formado. |
| Ejercicio de la responsabilidad | En esta profesión es imperativo que los médicos, tanto individuos como cuerpos colegiados, establezcan los estándares de la práctica médica que garanticen el ejercicio autónomo y con nivel de excelencia de la Medicina. |
| Demostración de compromiso continuo en busca de la excelencia | Hoy en día las profesiones se basan en los más altos niveles de conocimiento, habilidades y destrezas, sin que la profesión médica sea la excepción. Es por esto que el médico tiene el compromiso de adquirir constantemente el conocimiento, así como de desarrollar continuamente las nuevas habilidades que harán de él un profesionalista con los más altos niveles de excelencia. |
| Capacidad de trabajo con alto nivel de complejidad e incertidumbre | En la práctica médica la incertidumbre y la ambigüedad son elementos característicos e inmutables. El médico debe ser capaz de ejercitar el juicio independiente para tomar las decisiones correctas en un ámbito de circunstancias complejas, inestables y frecuentemente, con información incompleta. |
| Reflexión y capacidad de auto-crítica respecto a sus decisiones y acciones | Todos los médicos deben ser capaces de reflexionar respecto a sus decisiones y acciones tomadas, ser autocríticos respecto a estas, no sólo para mejorar sus conocimientos y habilidades, sino para equilibrar sus vidas profesionales y privadas. Esta capacidad de reflexión y autocrítica es indispensable para la toma de decisiones clínicas. |
| Compromiso con la trasmisión del conocimiento y avance científico de su área. | Mientras que el compromiso con la búsqueda de la excelencia tiene un enfoque introspectivo, el compromiso con la transmisión del conocimiento y el avance científico tienen un enfoque hacia el exterior. |

zar la excelencia, así como los impedimentos para lograr las competencias, que son de suma importancia resaltar (Cuadros 2, 3 y 4).

Relevancia del profesionalismo en la formación médica

Existe la idea generalizada de que los alumnos de la carrera de Medicina inician su formación requiriendo desarrollar ampliamente sus conocimientos y destrezas, pero con actitudes y valores sustentados. Sin embargo, la mayoría son vulnerables a fallar en su comportamiento profesional.

Tradicionalmente, la insistencia en la educación médica se otorgó a los conocimientos y destrezas; sin embargo, para la medicina de hoy y del futuro, la atención otorgada a enseñar y evaluar aspectos del profesionalismo es vital. En la actualidad, la patente necesidad de enseñar los valores y elementos del profesionalismo ha ido acompañada de un rediseño de los métodos tradicionales de enseñanza-aprendizaje que garantice que los nuevos médicos reflejen y practiquen dichos valores. El objetivo primordial de un currículo que enseñe profesionalismo debe ser el

Cuadro 2. Las responsabilidades profesionales

| | |
|---|--|
| Compromiso con la competencia profesional | Los médicos deben estar comprometidos de por vida con el aprendizaje para mantener actualizado el conocimiento y las habilidades en tal forma que siempre estén en condiciones de prestar servicios de calidad, y la profesión médica debe establecer mecanismos para garantizar este objetivo. |
| Compromiso de honestidad con los pacientes | Este compromiso implica que el médico provea información completa y honesta al paciente antes de que este otorgue el consentimiento para iniciar el tratamiento. Si el paciente resulta afectado como consecuencia del tratamiento debe ser informado de inmediato. Analizar los posibles errores médicos permite la prevención y facilita la implantación de estrategias de compensación. |
| Compromiso con la confidencialidad | La confianza del paciente depende de la confidencialidad. Este principio es de capital importancia, dada la amplia utilización de los medios electrónicos y la creciente accesibilidad a la información. Sin embargo, el médico debe considerar el sacrificio de la confidencialidad si se pone en peligro el bien público, por ejemplo en el caso de posibles infecciones o daños a terceros. |
| Compromiso de mantener buenas relaciones con los pacientes | Dada la vulnerabilidad de los pacientes se deben evitar relaciones inadecuadas entre los médicos y sus pacientes, en especial en los aspectos sexuales, de explotación financiera u otro propósito similar. |
| Compromiso de mejorar la calidad de la atención | Los médicos deben estar continuamente empeñados en la superación de la calidad de la atención. Esto se refiere no sólo a mantener sus competencias profesionales sino también a la colaboración que de otros profesionales esperamos para reducir el error médico, elevar los niveles de seguridad de los pacientes, minimizar la excesiva utilización de los recursos y optimizar el resultado final de la atención. Este propósito debe ser tanto en acción individual como colectiva, incluyendo a las asociaciones y sociedades profesionales y científicas. |
| Compromiso de mejorar el acceso a los servicios de salud | Los médicos en forma individual y colectiva, deben preocuparse por reducir y eliminar las barreras de acceso a la salud, para que los servicios sean equitativos y de calidad. |
| Compromiso con una distribución justa de los recursos | El médico, al tiempo que brinda una atención adecuada para las necesidades del paciente, debe tener en cuenta el uso juicioso y costo-efectivo de los recursos por ser limitados. El proveer servicios innecesarios puede resultar no sólo en daño al paciente sino que lleva al desperdicio de recursos que deberían estar disponibles para otros. |
| Compromiso de mantener la confianza manejando los conflictos de interés | Los médicos y sus organizaciones se enfrentan a situaciones que pueden poner en riesgo sus responsabilidades profesionales cuando aceptan compensaciones económicas o beneficios personales. Esto puede ocurrir en la relación con la industria farmacéutica y de equipos médicos, compañías aseguradoras y similares. |
| Compromiso con las responsabilidades profesionales | Como miembros de una profesión, los médicos deben trabajar en equipo a fin de maximizar la calidad de la atención, practicar el respeto mutuo y participar en la autorregulación. Lo anterior debe acompañarse, si fuera necesario, de medidas disciplinarias a quienes no observen los estándares profesionales. |

Cuadro 3. Elementos para alcanzar el grado de excelencia en el ejercicio de la medicina ⁹

| | |
|------------------------|--|
| Altruismo | Es la esencia del profesionalismo. La regla es buscar el mejor interés de los pacientes, no el propio. |
| Responsabilidad | Se requiere en diversos niveles como el individual, profesional y social. Es decir el médico, es responsable de cumplir con el contrato implícito que tiene en su comunidad. |
| Excelencia | Se refiere a la búsqueda continua del conocimiento. |
| Obligación | Es la libre aceptación de un compromiso para servir. |
| Honor e integridad | Es tanto el compromiso para cumplir con los códigos personales y profesionales, como la negación a violarlos. |
| Respeto para los otros | Es la esencia del humanismo, y por lo tanto, elemento indispensable para la armonía entre los miembros que integran un equipo de salud. |

Cuadro 4. Impedimentos para la adquisición de las competencias profesionales

| | |
|----------------------|--|
| Abuso de poder | Tradicionalmente, la profesión médica ha gozado de un alto nivel de respeto, mismo que ha otorgado a los médicos un enorme poder sobre la sociedad. En las últimas décadas, desafortunadamente, se ha utilizado este poder para alcanzar fines económicos y personales, es necesario reforzar el hecho de que el médico debe buscar utilizar este poder a favor del bien de la comunidad |
| Arrogancia | Comportamiento de superioridad ofensiva y de auto-importancia que implica soberbia, vanidad, insolencia y desdén, la responsabilidad de frenar este comportamiento y de fomentar las cualidades humanísticas del médico recae en los modelos educativos en Medicina y sus instituciones |
| Avaricia | Se refiere a la circunstancia en que el dinero se vuelve motor del profesionista, olvidándose el médico del comportamiento profesional y se desvía hacia las acciones que le producen mayor beneficio económico |
| Mentira y fraude | Relacionado al constante fallo intencional en decir la verdad y el desvío de los recursos materiales para el propio beneficio |
| Impedimento médico | Se refiere al médico con problemas de drogas, abuso de alcohol o alguna discapacidad que es protegido por sus colegas y al que se le permite brindar el cuidado a pacientes que no conocen la situación |
| Falta de conciencia | Es el fallo para incumplir con las responsabilidades médicas y es incompatible con la esencia del profesionalismo |
| Conflicto de interés | Se refiere al reconocimiento y evasión de las situaciones donde el interés del médico se pone sobre el del paciente |

que asegure que los estudiantes y residentes, además de conocer la definición del término profesión, desarrollen estas actitudes y guías de comportamiento por medio de la aplicación de métodos formales de enseñanza y modelos de ejecución respetados.¹⁰

Otros resaltan la importancia de incluir las competencias que sustenten el profesionalismo médico como un núcleo de formación de los estudiantes de medicina; en tal sentido, Millán y colaboradores⁶ plantean el hecho de que, a pesar de las dificultades existentes para definir con claridad las estrategias para consolidar los valores médicos, aspectos ciertamente intangibles de la profesión, éstos resultan imprescindibles para el ejercicio idóneo de la Medicina, al proporcionar bases sólidas para afrontar las responsabilidades propias del quehacer médico. En la práctica, la universidad contribuye a la formación integral y al desarrollo del profesionalismo médico en la medida en que logre involucrar a los estudiantes en vivencias intelectuales, estéticas y morales que les permitan sentirse implicados y afectivamente comprometidos, en la construcción de signos y significados compartidos para configurar un imaginario colectivo en que se desarrollen prácticas y valores específicos a partir de la diversidad, mediante el ejercicio de la docencia, la investigación y la proyección a la sociedad. Para Talbott y Mallott¹¹ el humanismo médico, la bioética y el profesionalismo médico se encuentran entre los “tópicos más candentes” de la educación médica en la actualidad y debe abor-

darse durante la formación profesional en los niveles de pregrado y posgrado. Entre los elementos propuestos como fundamento de la formación integral y pilares del profesionalismo médico estarían incluidos el altruismo, la tolerancia frente a la diversidad, la sensibilidad social, el apego a los principios éticos que regulan la práctica médica y la capacidad de establecer relaciones asertivas con colegas, pacientes y familiares.^{11,12}

En ese orden de ideas, ante el reto que implica la formación de los responsables del cuidado de la salud y la generación de los espacios requeridos para la consolidación del profesionalismo médico, es necesario reflexionar acerca de los mecanismos utilizados por la Universidad para lograr la transformación de “inexpertos aprendices” en “maestros alquimistas”, y el compromiso y el grado de preparación de los maestros para asumir la tarea de adaptar los sistemas educativos a las necesidades reales del mundo moderno, sin perder de vista los principios y valores que han enmarcado la práctica médica desde sus inicios. Así, en busca del camino que conduce a la piedra filosofal capaz de transformar a los jóvenes estudiantes de Medicina en ciudadanos y profesionales capaces de responder en forma adecuada frente a las demandas de la sociedad, es necesario promover el diseño de ambientes de aprendizaje que estimulen el desarrollo de las funciones cognitivas, la adquisición de habilidades y destrezas, el pensamiento crítico, la autonomía en la toma de decisiones, el liderazgo, el trabajo en colaboración, la comunicación

eficaz, la sensibilidad social, la solidaridad, la ética y la tolerancia frente a la diversidad.

Un compromiso fundamental de la comunidad médica en instituciones educativas y de salud, es transmitir el profesionalismo médico a los estudiantes que en su formación de pre y posgrado requieren de actitudes positivas y no sólo de conocimientos científicos. El ejemplo es uno de los medios fundamentales a través de los cuales el profesor influye en sus alumnos para que éstos adopten conscientemente las obligaciones características de un profesional comprometido.¹² Por ello debe insistirse en el altruismo, la excelencia, el deber, el honor, el respeto a los demás y la rendición de cuentas como parte de nuestro ejercicio profesional.

Sin embargo, es necesario también reconocer los “síntomas y signos” conductuales que nos llevan a “tener lapsos” de profesionalismo. El abuso del poder ha sido una característica que, desafortunadamente, ocurre con frecuencia en algunos médicos al interactuar con los pacientes y médicos en formación. El rencor no debiera existir entre los médicos porque se opone al altruismo, al cuidado, a la generosidad y a la integridad que son parte fundamental de nuestro compromiso social. La mentira y el fraude deben desterrarse de manera definitiva y no afectar el interés fundamental que es el bienestar de nuestros pacientes. La incapacidad voluntaria a través de simulaciones, adicciones o conductas antisociales no son propias de un médico que se precie de serlo. Es necesario vigilar cuidadosamente los posibles conflictos de interés, como aceptar participación en servicios prestados por otras personas, comprometer los principios de investigación clínica o colaborar de manera inadecuada con las compañías farmacéuticas.

Pero, además de estas "experiencias formales", hay "experiencias informales" que determinan en gran medida el aprendizaje del profesionalismo: es el llamado currículum oculto, o sea, el currículum de reglas, regulaciones y rutinas reales de funcionamiento de las instituciones. Enseñar en el currículum oculto incluye ser conscientes del rol de modelos profesionales tanto personales como de todo el ambiente educativo en sí mismo. Además de la modelización para enseñar profesionalismo, es necesaria la reflexión sobre la acción; es decir, es necesario que quienes tienen funciones educativas con futuros profesionales, actúen estando conscientes del rol de modelo, pero a su vez propicien la socialización y reflexión sobre las acciones y actitudes.¹³

El médico tiene el compromiso del liderazgo en la atención de la salud, no sólo por sus conocimientos y experiencias sino por el lugar preponderante que tradicionalmente ha ocupado en la sociedad. Lugar que hoy en día tiene que ganarse a diario buscando el respeto de la comunidad y de sus compañeros y cumpliendo cabalmente con las obligaciones que le han caracterizado anteponiendo siempre el interés de los pacientes a los intereses personales. Es de fundamental importancia que la comunidad médica promueva de manera proactiva la interiorización de estos conceptos en las nuevas generaciones de clínicos, así como en los profesores encargados de formarlos, para implantar de manera efectiva este cambio curricular en la formación del profesional de la salud, desarrollando mecanismos de instrucción y evaluación apropiados para esta temática en nuestro entorno educativo y de atención médica.

En el caso de las instituciones educativas y de salud que tienen el compromiso con la sociedad de contribuir a la formación de los trabajadores de la salud en nuestro país, es importante que se implanten talleres y cursos de capacitación docente que aborden la temática del profesionalismo médico, y que como gremio profesional comencemos a familiarizarnos con las diversas herramientas que existen y que han sido validadas educativamente para evaluar la conducta profesional del profesorado y de los alumnos de medicina de pre y posgrado.¹⁴

En lo que se refiere al método de enseñanza, la *American Board of Internal Medicine* ha desarrollado ciertos elementos que proponen como componentes de un currículum basado en el profesionalismo. En lo que respecta al nivel de pregrado se propone lo siguiente:⁹

1. Un conocimiento básico y central acerca de las profesiones y profesionalismo estructurado desde los niveles iniciales del currículum.
2. Pequeños grupos de discusión que busquen aplicar este conocimiento, utilizando casos y problemas simulados, demostrando el comportamiento profesional y no profesional.
3. Como parte de un currículum basado en el profesionalismo, debe haber actividades que promuevan el comportamiento profesional, así como el humanista.
4. Se debe integrar a la enseñanza práctica y clínica, enfatizando las actitudes profesionales y no profesionales, es decir, enseñar el profesionalismo en el día a día, en proyectos clínicos comunitarios.

5. Autorregulación: en el currículo de pregrado se debe enseñar la disciplina entre colegas y deben incluirse grupos de discusión que revisen la práctica de cada estudiante. La autoevaluación y evaluación por parte de los compañeros es esencial.
6. Reforzamiento: el comportamiento profesional y no profesional se debe identificar y discutir en todos los niveles y se debe reconocer públicamente el comportamiento profesional, así como promover proyectos independientes de profesionalismo.
7. Evaluación: deben utilizarse criterios uniformes en todos los años de enseñanza.

Estos elementos básicos de la enseñanza de profesionalismo en la formación médica deben continuarse durante el posgrado insistiendo en:⁹

1. El material fundamental relacionado con la naturaleza del profesionalismo debe ser parte de la estructura de los programas de posgrado.
2. Los temas referentes al profesionalismo deben ser incorporados en una base regular en la práctica clínica y debe ser combinado con la enseñanza de la ética.
3. Los residentes deben participar obligatoriamente en actividades auto-regulatorias como audiciones.
4. Como parte de su responsabilidad profesional los residentes deben participar en el proceso de enseñanza.
5. La evaluación del profesionalismo debe ser intrínseca al programa de residencia.
6. Se pueden utilizar múltiples métodos de evaluación.
7. Los temas relacionados con el profesionalismo deben ser parte de las evaluaciones formales durante todo el programa de residencia.

Evaluación de resultados

La función de la evaluación es determinar si se aprendió, pero fundamentalmente motivar a los estudiantes a aprender lo que es importante. En las últimas décadas se vienen ensayando numerosos métodos para evaluar el profesionalismo en diferentes escenarios médicos, por ejemplo, el uso de estaciones breves y estandarizadas de interacciones interpersonales para evaluar habilidades de relacionamiento y comunicación. También refiere la evaluación por pares, con fines exclusivamente formativos, y consultar la percepción de los pacientes acerca de la conducta de los médicos, pueden ser útiles para evaluar

y promover el profesionalismo. Se tiene la expectativa de que el uso combinado de estos métodos para evaluar profesionalismo, con una perspectiva multidimensional, se incorpore en forma sistemática como parte importante de la evaluación del desempeño de las escuelas de medicina y certificaciones de residencia.

Los estudiantes necesitan ver que el profesionalismo se articula a lo largo de todo el sistema en el que estudian y trabajan. Por tanto, el desafío es instituir una "actitud de profesionalismo" en las distintas organizaciones de estudio y trabajo. Muchas de las más potentes e importantes intervenciones pueden ser tomadas desde niveles administrativos. La mejora del Sistema de Salud es un factor muy importante de promoción del profesionalismo en los estudiantes. Para esperar profesionalismo por parte de los estudiantes, se debe esperar lo mismo en los docentes y líderes de organizaciones. Las organizaciones profesionales deben abogar por nuestra identidad como una profesión centrada en la primacía de los intereses del paciente sobre los propios, sin dejar de reconocer que los médicos tienen legítimos intereses propios también. A los médicos se les solicita brindar cuidado profesional en un sistema de salud complejo y siempre en evolución, y los docentes de medicina tenemos un rol decisivo que jugar para mantener y acrecentar el profesionalismo. Este es, después de todo, nuestro contrato con la sociedad.

REFERENCIAS

1. Swick HM. Toward a normative definition of medical professionalism. *Acad Med* 2000;75:612-616.
2. Wojtczak A. Profesionalismo médico: una problemática global. *Educ Med* 2006;9:144-145.
3. Rodríguez-Portales JA. Profesionalismo y educación médica. *ARS Médica*. Universidad Católica de Chile. (en línea) URL:<http://escuela.med.puc.cl/pub/arsmedica/ArsMedica15/Profesionalismo.html>. (Consultado el 02 de Marzo del 2011)
4. Pardell-Alenta H. El nuevo profesionalismo médico: una ideología expresada en conductas. *Humanitas, Humanidades Médicas* 2005;7:11-22.
5. ABIM Foundation. American Board of Internal Medicine; ACP-ASIM Foundation. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med*. 2002;136:243-246.
6. Millán Núñez-Cortés J, García-Seoane J, Calvo-Manuel E, Díez-Lobato R, Villanueva-Marcos JL, Nogales-Espert A. La transmisión de los valores médicos: competencias específicas. *Educ Med* 2006;9 (Supl 1):S24-8.

7. Mueller PS. Incorporating Professionalism into Medical Education: The Mayo Clinic Experience. *Keio J Med* 2009;58(3):133-143.
8. ACGME Outcome Project. Advancing Education in Medical Professionalism 2004. (en línea) URL: http://www.acgme.org/outcome/implement/Profm_resource.pdf (Consultado el 02 de Marzo del 2011)
9. American Board of Internal Medicine. Project Professionalism. 2001. 7th Print. Philadelphia, Pennsylvania.
10. Rudy DW, Elam CL, Griffith CH. Developing a Stage-appropriate Professionalism curriculum. *Acad Med* 2001;76:503.
11. Talbott J, Mallott D. Professionalism, medical humanism and clinical bioethics: the new wave. Does psychiatry have a role? *J Psychiatr Pract* 2006;12:384-390.
12. Kao A, Lim M, Spevick J, Barzansky B. Teaching and evaluating professionalism in US medical schools, 2002-2003. *JAMA* 2003;290:1151-1152.
13. Stern D, Papadakis M. The Developing Physician. Becoming a Professional. *N Engl J Med* 2006; 335:1794-1799.
14. Veloski JJ, Fields SK, Boex JR, Blank LL. Measuring professionalism: a review of studies with instruments reported in the literature between 1982 and 2002. *Acad Med* 2005;80:366-370.

Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía

Joanna Lucía Calzada Algrávez,* Hiram Jaramillo Ramírez,** Germán Delgadillo Márquez,***
Dulce María Macías Díaz****

RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta las vías respiratorias superiores, inferiores y los glomérulos. Ésta y la poliangeitis microscópica son enfermedades vasculares asociadas con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara, de causa aún no definida, con incidencia de 0.4 casos por cada 100,000 habitantes. Se reporta el caso de una paciente femenina de 15 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia pero con reporte de C3 y C4 normales, ANA positivo y c-ANCA positivos 1:40. La revisión bibliográfica pone al día los conocimientos acerca de esta enfermedad que permitan al clínico tenerla en mente para diagnosticarla con oportunidad.

Palabras clave: vasculitis granulomatosa necrotizante, glomérulos, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), granulomatosis de Wegener.

ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a necrotizing granulomatous vasculitis that affects the upper respiratory tract, lower and glomeruli. This and microscopic polyangiitis are vascular diseases associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Wegener's granulomatosis is a rare disease, cause not yet defined, with an incidence of 0.4 cases per 100,000 inhabitants. We report the case of a female patient of 15 years old, no medical history of importance but with C3 and C4 report normal, positive ANA and positive c-ANCA 1:40. The literature review updates the knowledge about this disease that allow the clinician to diagnose keep it in mind to try.

Key words: necrotizing granulomatous vasculitis, glomeruli, neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), Wegeners granulomatosis.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 15 años de edad, sin antecedentes de importancia, previamente sana, que fue llevada al servicio de Urgencias del Hospital General de Mexicali debido a: astenia, adinamia y afe-

bril de tres meses de evolución. Durante la exploración física se la encontró con signos vitales normales, palidez de tegumentos, sin edema de miembros inferiores y sin ninguna otra alteración. Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina: 6.0; hematócrito: 24.0; hipera-zoemia (BUN 125 mg/dL, urea 267.5 mg/dL, creatinina sérica 9.5 mg/dL), VIH, hepatitis B y C negativo. Se hemotransfundió en dos ocasiones, sin complicaciones. El ultrasonido renal bilateral se reportó normal. Se ingresó al servicio de Medicina interna-Nefrología para su estudio. Durante su estancia tuvo hipertensión arterial y edema de miembros pélvicos. Los estudios paraclínicos reportaron: examen general de orina normal, glucosa 50, albúmina 30, hemoglobina 30, leucocitos 3-6 x campo, cristales abundantes de urato amorfo. Sedimento urinario con acantocitos en 100%. La TAC de cerebro y senos paranasales se reportó normal. La biopsia renal percutánea con inmunofluorescencia resultó negativa a: IgA, IgG, IgM, C1q, C3c, fibrinógeno, kappa y lambda. Primero se pensó en el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa

* Residente del segundo año de Medicina Integrada.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

*** Médico adscrito al servicio de Nefrología.
Hospital General de Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California.

**** Nefropatóloga, Aguascalientes, Ags.

Correspondencia: Dra. Joanna Lucía Calzada Algrávez. Calle del Hospital s/n. Mexicali 21000, BC. Correo electrónico: joanna_calzada@hotmail.com

Recibido: 2 de mayo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Calzada-Algrávez JL, Jaramillo-Ramírez H, Delgadillo-Márquez G, Macías-Díaz DM. Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5): 504-507

extracapilar y necrotizante *pauci*-inmune, nefritis tubulointersticial aguda, fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas. (Figuras 1 y 2) Con el reporte de C3 y C4 normales, ANA positivo y c-ANCA positivos 1:40 se estableció el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. Durante la estancia intrahospitalaria sufrió hemorragia pulmonar por lo que fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos. Se inició tratamiento de fase activa con 1g de metilprednisolona por vía intravenosa cada 24 horas y con 750 mg de ciclofosfamida por la misma vía en dosis única. La paciente evolucionó mal y falleció días después.

Revisión bibliográfica

La granulomatosis de Wegener se describió por primera vez en 1936 por el patólogo alemán Friedrich Wegener¹ cuando realizaba una autopsia en un hombre de 38 años de edad en quien advirtió deformidad nasal, inflamación del oído medio, la laringe, la faringe y la tráquea. En la histolo-

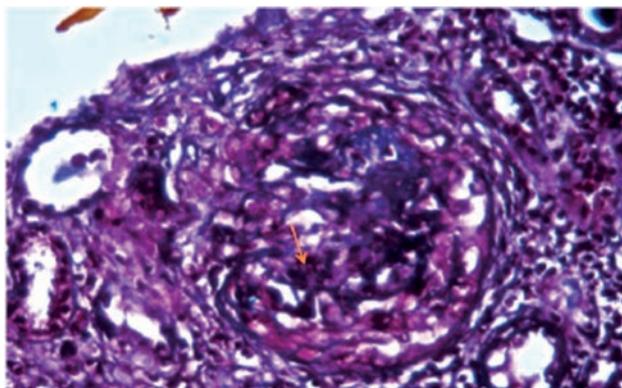


Figura 1. Se observa con tinción de tricrómico de Massón, un glomerulo con retracción del ovillo glomerular y necrosis (flecha), por fuera de éste hay proliferación global de células epiteliales parietales. El infiltrado inflamatorio es tan prominente alrededor de la cápsula que invade y destruye la cápsula renal focalmente.

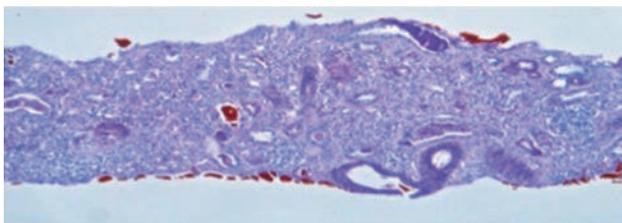


Figura 2. Se observa con tinción de PAS, fragmento de corteza renal con distorsión de la arquitectura a expensas de infiltrado inflamatorio constituido por neutrófilos y linfocitos que a su vez invade y destruye al epitelio tubular.

gía había granulomatosis necrotizante y glomerulonefritis necrotizante en ambos riñones.² Hoy día, la granulomatosis de Wegener se considera una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta las vías respiratorias superiores, inferiores y los glomérulos.³

La granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica son enfermedades vasculares asociadas con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).⁴ Estos anticuerpos tienen una prevalencia en la población global de 2.8-5%, lo que permite su utilidad para el diagnóstico de las vasculitis, por su baja frecuencia en la población sana.^{5,6}

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara, de causa aún no definida, con incidencia de 0.4 casos por cada 100,000 habitantes. Es más frecuente en hombres de raza caucásica, mayores de 40 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.⁷ En México, la prevalencia no difiere mucho de lo publicado en otros países, y afecta por igual a hombres y a mujeres con edad promedio de 47.6 ± 13.8 años.⁸

Fisiopatología

Existe un fenómeno inmunológico asociado, posterior a que los neutrófilos se exponen a citocinas (interleucina 8 y factor de necrosis tumoral). En la superficie de los neutrófilos suelen expresarse la proteinasa de serina y la mieloperoxidasa, que son blanco de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión, como ELAM-1 (molécula de adhesión endotelio-leucocito). Los neutrófilos expresan moléculas de adhesión LFA-1 (antígeno de función leucocitaria). Las citocinas inducen la translocación de PR3 (proteinasa de serina 3) del citoplasma hacia la superficie de los neutrófilos. Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo específicos para proteinasa 3 y mieloperoxidasa se asocian con vasculitis necrosantes, especialmente granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y glomerulonefritis en semiluna idiopática. La patogénesis de la vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo no ha sido bien definida, pero se ha observado que la activación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo genera enzimas lisosomales y radicales de oxígeno, que posteriormente liberan enzimas capaces de dañar los vasos sanguíneos.^{9,10}

Los c-ANCA (citoplasmático) tienen alta especificidad (99%) para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

Los p-ANCA (perinuclear) se asocian con poliangeitis microscópica pero también se les encuentra en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o vasculitis inducida por fármacos.

El diagnóstico de granulomatosis de Wegener se basa en las manifestaciones clínicas, biopsia de los órganos afectados y c-ANCA positivas. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó en 1990 los criterios diagnósticos para granulomatosis de Wegener:¹¹

1. Inflamación oral o nasal: úlceras orales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta.
2. Radiografía de tórax anormal con nódulos, infiltrados difusos o cavitaciones.
3. Sedimento urinario con microhematuria (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder) o cilindros hemáticos.
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia con cambios histológicos e inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular.

La coexistencia de dos de cuatro criterios hace el diagnóstico de granulomatosis de Wegener con sensibilidad de 88.2% y especificidad de 92%. Sin embargo, no se consideraba a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo como criterio diagnóstico.

En 1994 el *Chapel Hill Consensus Conference* dictó los criterios para definir vasculitis, uniéndose estos criterios con los del ACR y se analizaron durante septiembre 2004 a enero de 2006 en la *European Medicines Agency*. Se estableció un nuevo algoritmo para clasificación de vasculitis con base en las manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos y marcadores bioquímicos.¹² En ese algoritmo se requiere que el paciente tenga 16 años o más al establecimiento del diagnóstico y que cumpla con los siguientes tres criterios:

- A. Síntomas y signos característicos de vasculitis asociados con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.
- B. Al menos uno de los siguientes:
 - a. Prueba histopatológica de vasculitis o formación de un granuloma según los criterios de la ACM.
 - b. Serología positiva de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo por inmunofluorescencia indirecta o por ELISA si no se cuenta con el recurso o si el diagnóstico se estableció antes de 1995.

- c. Estudios específicos altamente sugerentes de granuloma o vasculitis.
- d. Eosinofilia ($>10\%$ o $>1.5 \times 10^9/L$)
- e. Sin otra enfermedad que justifique los signos y síntomas.

Los marcadores subrogados en la granulomatosis de Wegener se refieren a los síntomas sugerentes de enfermedad granulomatosa que afectan las vías respiratorias superiores e inferiores, excluyendo otras causas. Sólo uno de los marcadores apoya el diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

- A. Vías respiratorias inferiores:
 - a. Evidencia por radiografía de tórax de infiltrado pulmonar, nódulos o cavitaciones durante más de un mes.
 - b. Estenosis bronquial.
- B. Vías respiratorias superiores:
 - a. Descarga nasal durante más de un mes o úlceras nasales.
 - b. Sinusitis crónica, otitis media o mastoiditis durante más de tres meses.
 - c. Inflamación (pseudotumor) o masa retro-orbital.
 - d. Estenosis subglótica.
 - e. Deformidad de la nariz o enfermedad destructiva sinonasal.

De los marcadores subrogados para vasculitis renal (glomerulonefritis) tienen que coexistir los dos siguientes:

- A. Hematuria asociada con cilindros hemáticos o más de 10% de eritrocitos dismórficos.
- B. Hematuria 2+ y proteinuria 2+ en urianálisis.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas; las de afectación de la vía respiratoria superior son más frecuentes, incluso en 90% de los casos, inclusive sin afección renal, como manifestación inicial. En los riñones se manifiesta como glomerulonefritis *pauci* inmunitaria en más de 75% de los casos, con insuficiencia renal grave en 11-17%, que es de mal pronóstico, sobre todo cuando se manifiesta como glomerulonefritis rápidamente progresiva. La glomerulonefritis es focal y segmentaria con cilindros granulares en 55% y eritrocitarios en 14%, así como proteinuria mayor a 1 gramo al día hasta en 60%.¹³

Tratamiento

El tratamiento de las vasculitis c-ANCA positivas se divide en dos fases: inducción a la remisión y de mantenimiento.

En la fase activa pone en peligro la función vital orgánica; en estos casos es útil la ciclofosfamida intravenosa para inducir remisión. Después se sugiere cambiar a otro agente menos tóxico para mantener esta remisión. La ciclofosfamida tiene varios efectos secundarios: supresión medular, coinfecciones, cistitis, infertilidad, mielodisplasia y cáncer de vejiga de células transicionales.⁴

El patrón de referencia para granulomatosis de Wegener severa es enfermedad renal con concentraciones de creatinina mayores de 5.6 mg/dL o insuficiencia inminente de otro órgano vital junto con síntomas constitucionales. La opción terapéutica es: ciclofosfamida por vía oral a dosis de 2 mg/kg/día con prednisona a 1 mg/kg/día. La ciclofosfamida intravenosa tiene menores efectos tóxicos. La combinación de ciclofosfamida, glucocorticoide y plasmaféresis permite mejor recuperación renal en comparación con el esquema sin plasmaféresis. La plasmaféresis tiene mayor utilidad en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar.¹³ La plasmaféresis está indicada para disminuir los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) circulantes y disminuir su contribución a la vasculitis renal. Sin embargo, los estudios publicados acerca de su utilidad en pacientes con hemorragia pulmonar asociada o inclusive en pacientes menores de 18 años, son limitados.¹⁴

En cuanto a la terapia de mantenimiento se ha recomendado la prescripción de: azatioprina, metotrexato o leflunomida porque son medicamentos con menor toxicidad que la ciclofosfamida y no han registrado recaídas mayores que ésta última. Otros tratamientos propuestos son: los biológicos, como etanercept e infliximab, que no son útiles para la remisión de la enfermedad y además originan más efectos adversos. También se ha estudiado el mofetil micofenolato que ha demostrado seguridad a dosis de 1-2 gramos al día pero no es más efectivo que la azatioprina en lo referente a las recaídas.¹⁵

CONCLUSIONES

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis asociada con anticuerpos c-ANCA; su diagnóstico se establece con base en las manifestaciones clínicas, radiológicas, histopatológicas y los marcadores bioquímicos. El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión y mantenimiento. En la actualidad se cuenta con varias

terapias efectivas: ciclofosfamida oral o intravenosa, glucocorticoides y otros inmunosupresores. El pronóstico es reservado y depende de la manifestación y tiempo de diagnóstico. La enfermedad renal es rápidamente progresiva y se asocia con hemorragia pulmonar, que es la de peor pronóstico a corto plazo.

REFERENCIAS

1. Wegener F. Wegener's granulomatosis. Thoughts and observations of a pathologist. *European Arch Otorhinolaryngology* 1990; 247:133-142.
2. Young P, Finn B. ¿Se debería seguir llamando enfermedad de Wegener? *Medicine* 2009;69:291-292.
3. Mender M, Díaz A. Granulomatosis de Wegener. Tratamiento. *Revista de posgrado de la VI cátedra de medicina* 2005;44:21-23.
4. Langford, Carol. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *NEJM*. 2003; 349:1-4.
5. Brizon, María. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) Prevalencia en población sana de Santa Fé. *Revista FABICIB*. 2001; 5:155-157
6. Michel, Papo. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en la enfermedad inflamatoria del intestino. *Casos-Control*. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:11-15.
7. Salazar, Kenneth. Granulomatosis de Wegener y vasculitis asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. LXV 2008; 583: 175-177.
8. Iglesias-Gamarra, Antonio; Coral, Paola, et al. Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica. *Revista colombiana de Reumatología*. 2007;14:261-286.
9. Bonaci-Nikolic, Branka, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7: 1072-1081
10. Jennette, Charles et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011; 20:263-270.
11. Leavitt RY, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;8:1101-1107
12. Watts, Richard; Lane Suzanne, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 222-227.
13. Vera-Lastra, Olga. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx*. (2009) 146:121-129.
14. Jayne, David; Gaskin, Gill. Randomized trial of plasma exchange or high dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-2188.
15. Hiemstra, Thomas, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA*. 2010; 304:2381-2388.

Zygomycosis rinosinusal-orbital. Falla terapéutica con anfotericina y respuesta con posaconazol. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Víctor Cruz Hernández,* Samuel León Tapia,** Gabriela Barragán Ibáñez,*** Omar Martínez López***

RESUMEN

La zygomycosis (mucormycosis) es una micosis poco frecuente que aparece en pacientes inmunocomprometidos: diabéticos en cetoacidosis, con quimioterapia o tratamiento inmunosupresor o enfermedades autoinmunitarias. El sitio de afectación puede ser rinosinusal-rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal o en la piel. El buen pronóstico de la enfermedad depende del diagnóstico temprano, su resección quirúrgica urgente, tratamiento antimicótico adecuado y de la estabilización metabólica.

Palabras clave: zygomycosis, inmunocompromiso, antimicótico.

ABSTRACT

The zygomycosis widely known as mucormycosis, a rare fungal infection that occurs in immunocompromised patients, such as diabetic ketoacidosis, patients with chemotherapy, immunosuppressive therapy in autoimmune diseases. The site of involvement may be rinosinusal / rhinocerebral, pulmonary, gastrointestinal and skin. A good prognosis depends on early diagnosis, urgent surgical resection, adequate antifungal treatment and metabolic stabilization.

Key words: Zygomycosis, immunocompromised, antifungal.

La zygomycosis, comúnmente conocida como mucormycosis, es una infección de inicio agudo que afecta a seres humanos inmunocomprometidos; la mortalidad va de 62 a 80%. El agente etiológico es un grupo de hongos de distribución cosmopolita, oportunistas, de la clase de los zygomycetos del orden Mucorales: Mucor, Absidia, Rhizomucor y Rhizopus este último es el más frecuente, ataca a hombres y mujeres y especialmente a los adultos.^{1,2,3} Los grupos de pacientes más afectados

son los diabéticos con cetoacidosis, neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunitarias con tratamiento inmunosupresor. La mucormycosis se caracteriza por: trombosis, isquemia, necrosis de los tejidos e invasión vascular. Los sitios más comunes de afectación clínica son: rinocerebral-orbital o rinosinusal; esta última es la más frecuente. También puede tener manifestación pulmonar, gastrointestinal, cutánea o en el tejido celular subcutáneo. El pronóstico depende del diagnóstico temprano con la identificación de las hifas, la resección quirúrgica de la zona afectada y el tratamiento antimicótico intravenoso. El fármaco de elección es la anfotericina B, cuya efectividad se aproxima a 73%. Si fracasa el tratamiento su evolución es fatal.

El caso que aquí se reporta es de una paciente que padeció zygomycosis rinosinusal-orbital, que recibió tratamiento quirúrgico y anfotericina B a dosis total de 3.5 g; recayó a los ocho días por lo que se optó tratarla con posaconazol, un nuevo antimicótico que en esta paciente dio buen resultado.

El objetivo de este trabajo es informar que el posaconazol puede ser una opción de tratamiento para pacientes con mucormycosis, ante la falla con anfotericina B.

* Médico hematólogo.

** Médico internista.

*** Residente de Medicina Interna.

Hospital General de Oaxaca Dr. Aurelio Valdivieso, SS. División de Medicina interna y Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

Correspondencia: Dr. Samuel León Tapia. Correo electrónico: saletapia@hotmail.com

Recibido: 2 de mayo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Barragán-Ibáñez G, Martínez-López O. Zygomycosis rinosinusal-orbital. Falla terapéutica con anfotericina y respuesta con posaconazol. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):508-511.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 41 años de edad, con antecedentes de polidipsia, polifagia, ataque al estado general de un mes de duración, posteriormente fiebre, diplopía y somnolencia. Esto motivó su ingreso al servicio de Medicina Interna. A la exploración física se encontraron los siguientes datos: tensión arterial 120/70, frecuencia cardíaca: 110 por minuto, frecuencia respiratoria 32 por minuto, temperatura: 39°C, proptosis en el ojo derecho, secreción purulenta en la fosa nasal derecha, somnolencia y respiración de Kussmaull. Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina: 10 g; leucocitos: 22,770; neutrófilos: 21,380, linfocitos: 1,030, plaquetas: 621,000; glucosa: 1329 mg/dL; creatinina: 3.7; BUN: 70; urea: 149. Examen general de orina: cetonas +++. La TAC de cráneo mostró hipodensidad frontal bilateral, afectación de los senos etmoidales (Figura 1) y en el seno maxilar derecho (Figura 2).

Los diagnósticos de ingreso fueron: cetoacidosis diabética, insuficiencia renal aguda y probable mucormicosis. El tratamiento se dirigió a la corrección del problema metabólico e hidroelectrolítico y a la hemimaxilectomía. Se le indicó anfotericina B a dosis de 40 mg c/24 h hasta acumular 3.5 g. La paciente tuvo respuesta aparentemente buena, por eso se decidió darla de alta del hospital.

El estudio histopatológico de la muestra enviada al Departamento de Patología fue compatible con mucormicosis (Figura 3).



Figura 1. Tomografía axial computada de senos paranasales derechos.

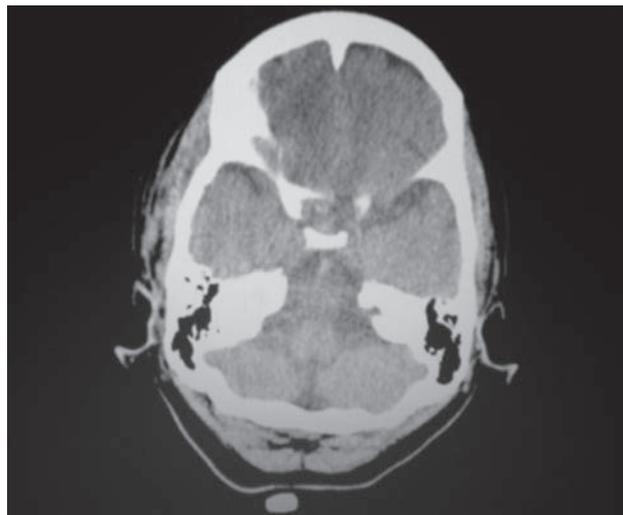


Figura 2. Tomografía axial computada de cráneo. Hipodensidad frontal bilateral, predominio derecho.

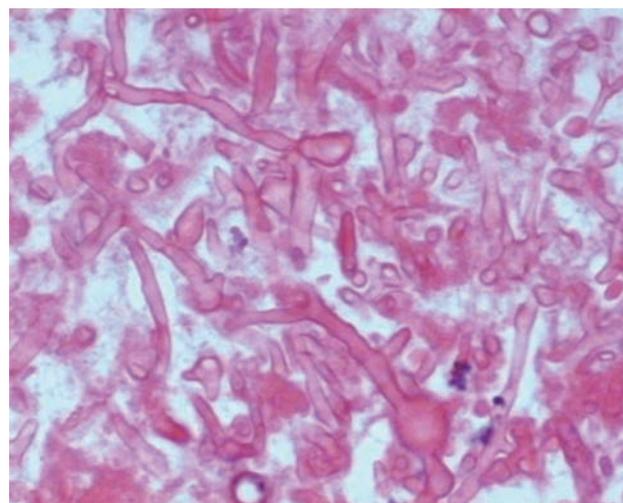


Figura 3. Corte histopatológico, tinción H y E en donde se observan hifas ramificadas (asta de reno) X40.

Una semana después, la paciente reingresó al hospital debido a la reaparición de la secreción purulenta del sitio inicial, acompañada de fiebre. Se reconsideró el caso y se concluyó que la paciente recayó, por lo que se decidió administrar posaconazol, a dosis de 200 mg por vía oral cada seis horas (dosis total de 800 mg al día), durante dos semanas, en cuyo lapso la paciente experimentó evidente mejoría, por eso volvió a dársele de alta para continuar con tratamiento ambulatorio hasta completar tres semanas.

Se citó a la paciente a la consulta externa al mes de haber salido del hospital, para ser valorada y se la encon-

tró sin datos de infección y metabólicamente controlada (Figura 4).

DISCUSIÓN

La mucormicosis la describió por primera vez Platauf, en 1885, como una infección en un paciente con cáncer e hifas con invasión vascular. Se determinó que correspondían a un grupo de hongos de la clase de Zygomycetes, del orden de los mucorales, familia Mucotaceae, género: Mucor, absidia, Rhizomucor.

Entre las micosis invasivas, en primer lugar está la aspergilosis, sigue *Candida* y en tercer lugar la mucormicosis. Ésta tiene un curso muy agresivo, con mortalidad de 62 a 80%, incluso con tratamiento con anfotericina, sobre todo cuando se trata de una afección rinocerebral, y hasta 16% cuando es rinosinusal. El éxito terapéutico consiste en el diagnóstico temprano, resección quirúrgica e inicio del tratamiento antimicótico.^{1,2,3} En las últimas dos décadas se ha incrementado su incidencia, debido al aumento en el número de pacientes inmunocomprometidos diabéticos descompensados, postrasplantados de células madre, mielosuprimidos por quimioterapias, infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida en fase de SIDA: estos pacientes son blancos fáciles.^{1,3,4} En Estados Unidos se calcula que existen 1.7 casos por cada millón de habitantes, y aproximadamente 500 casos por año; sin embargo, puede haber subregistro porque en una serie de autopsias la prevalencia de esta enfermedad es de 1 a 5

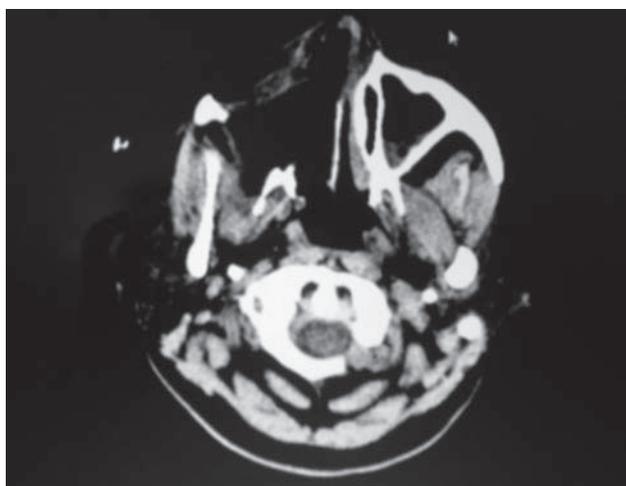


Figura 4. Imagen de control posterior a hemimaxelectomía derecha

casos por 10,000 autopsias.^{1,3,4,5} En México no existe un registro estadístico confiable, sólo reportes aislados: dos casos del Centro Médico Nacional Siglo XXI en 1999 y 2003; el Hospital General de México un caso en el 2000,^{6,7} en nuestro hospital un caso en el 2005.⁸ El que aquí se reporta es el segundo caso.

La mucormicosis tiene cinco formas de manifestación: rinocerebral-orbital, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada.^{1,5,9} Al ser sumamente invasora puede diseminarse en todos los órganos, lo que provoca un alto índice de mortalidad, incluso de 80%.^{1,5} El caso en discusión es de presentación rinosinusal y orbital a la que se le practicó la hemimaxilectomía y la enucleación del ojo derecho, recibió tratamiento con anfotericina B a dosis de 3.5 g. En virtud de la recaída y sin que hubiera otra alternativa de tratamiento, se indicó posaconazol a dosis total diaria de 800 mg, por vía oral, con respuesta completa después de tres semanas de tratamiento, 3 y 6 meses después de la vigilancia la paciente permanecía sin recurrencia.

El posaconazol es un nuevo antimicótico del grupo de los triazoles que inhibe la enzima 14 - lanosterol desmetilasa. Esta enzima pertenece a la familia de los citocromos (CYP51), que altera la construcción y funcionamiento de la membrana celular del hongo, con la posterior destrucción del germen.¹⁰⁻¹⁶ Del posaconazol se conoce su efectividad para la candidosis en pacientes neutrópicos y efecto en contra de la familia de las mucormicosis; sin embargo, la experiencia es limitada. Existen reportes en la bibliografía de pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas que tuvieron complicación con mucormicosis, tratados con anfotericina B, y que fracasaron con dicho medicamento. Cuando se trataron con posaconazol el éxito fue incluso de 60%.¹⁶

En el caso que aquí se reporta hubo buena respuesta al tratamiento con posaconazol, por lo que consideramos puede ser una buena alternativa en el tratamiento de la mucormicosis.

REFERENCIAS

1. Douglas MM. Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Agents of Mucormycosis and Entomophthoromycosis. 2009;3257-3269.
2. Ribes JAC, Vanover S, Baker DJ. Zygomycetes in Human Disease. Clinical Microbiology Reviews 2000;236-301.
3. Cecil Textbook of Medicine. 23th ed. Mucormycosis, 2011;1994-1997.

4. Gupta S, Koirala J, Khardori R, et al. Infections in Diabetes mellitus and Hyperglycemia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:617-638.
5. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl. 1): 31-47.
6. Romero-Zamora JL, Sánchez JC, et al. Mucormycosis rino-cerebral. Reporte de doce casos. *Revista Médica del Hospital General de México* 2000;63(3):178-184.
7. Waizel-Haiat S, Cohn-Zurita F, Martín-Vargas A, et al. Mucormycosis rinocerebral invasora crónica. *Cir y Ciruj* 2003;71(2):145-149.
8. Alvarez-Leyva MA, Sánchez-Navarro LM, y col. Mucormycosis. *Dermatología cosmética, médica y quirúrgica* 2005;3(3):272-275.
9. Petrikos G, Drogari-Apiranthou M. Zygomycosis in Immuno-compromised non-Haematological Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011012.
10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359.
11. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-347.
12. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent Advances in the Treatment of Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:423-429
13. Zoller E, Valente C, Baker K, et al. Development, clinical utility, and place in therapy of posaconazole for prevention and treatment of invasive fungal infections. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:299-311.
14. Schiller D, Fung H. Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clinical Therapeutics* 2010;29:1862-1886.
15. Tobón AM, Arango M, Fernández D, Restrepo A. Mucormycosis (Zygomycosis) in a Heart-Kidney Transplant Recipient: Recovery after Posaconazole Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:1488-1491.
16. Lekakis LJ, Lawson A, Prante J, et al. Fatal Rhizopus Pneumonia in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients Despite Posaconazole Prophylaxis: Two Cases and Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:991-995.

Diagnóstico de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria (FibroScan) en una paciente con colangitis esclerosante primaria y fibrosis pulmonar idiopática. Reporte de un caso

Alex Arturo de la Cruz Guillén,* Fernando Guillén Ortega**

RESUMEN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica que afecta las vías biliares intra y extra hepáticas, por lo general a hombres (70% de los casos) de entre 20 y 40 años de edad. Se reporta el caso de una paciente de 65 años de edad con diagnóstico histopatológico de colangitis esclerosante primaria. Como antecedentes médicos de importancia la paciente reportó fibrosis pulmonar idiopática. Los estudios recientes apoyan el uso de la elastografía transitoria (FibroScan TE) para el control de la fibrosis hepática progresiva y el daño, sobre todo en pacientes con comorbilidades que afectan la calidad de vida.

Palabras clave: colangitis esclerosante, colestasis, fibrosis pulmonar idiopática, elastografía transitoria (FibroScan, TE).

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic pathology that affects the intra-and extrahepatic bile ducts, usually in men between 20 and 40 years in 70% of cases. Here we present a case of a female patient 65 years of age with histopathological diagnosis of PSC, the patient has idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) treated with Pneumology. Recent studies support the use of transient elastography (FibroScan TE) and monitoring of progressive liver fibrosis and damage especially in patients with comorbidities that have an impaired quality of life.

Key words: sclerosing cholangitis, cholestasis, idiopathic pulmonary fibrosis, Transient elastography (FibroScan, TE).

La elastografía transitoria (TE, Fibroscan) es una técnica nueva, rápida y no invasora que permite la evaluación de pacientes con fibrosis hepática mediante la medición de la rigidez del hígado. Hace poco se validó para evaluación de fibrosis hepática en pacien-

tes con hepatitis C crónica. La elastografía transitoria es una técnica fácil de usar que puede llevarse al lado de la cama de los pacientes, con resultados inmediatos y buena reproducibilidad. Las limitaciones incluyen: tasa de error de 5% de los casos, sobre todo en pacientes obesos.¹

La medición de la rigidez del hígado ha demostrado ser una herramienta fiable para evaluar fibrosis hepática y cirrosis, fundamentalmente en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Algunos estudios han evaluado la exactitud de la medición de la rigidez del hígado para el diagnóstico de fibrosis en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas de diversas causas o con enfermedades colestásicas.²

La colangitis esclerosante es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por inflamación irregular, fibrosis y estenosis. La primaria es la más común. Su severidad varía de un paciente asintomático hasta la cirrosis biliar. En la biopsia, la fibrosis es la imagen característica en aros de cebolla.³

* Departamento de Gastroenterología.

** Departamento de Medicina Interna y Neumología.
Hospital General Dr. Belisario Domínguez, ISSSTE, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

Correspondencia: Dr. Alex Arturo de la Cruz Guillén. Calle 16 Poniente Norte 232, consultorio 204. Tuxtla Gutiérrez 29030 Chis. Correo electrónico: delacruzalex77@hotmail.com
Recibido: 4 de mayo 2011. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: De la Cruz-Guillén AA, Guillén-Ortega F. Diagnóstico de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria (FibroScan) en una paciente con colangitis esclerosante primaria y fibrosis pulmonar idiopática. Reporte de un caso. Med Int Mex 2012;28(5): 512-515

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 65 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus de 10 años de evolución, en control. Además, la paciente padecía fibrosis pulmonar en tratamiento con esteroides en aerosol (Figura 1). Se recibió remitida por los médicos del servicio de Neumología y Gastroenterología por transaminasemia y colestasis anictérica. Como antecedente tenía colecistectomía efectuada seis meses antes; se decidió hospitalizarla para estudios adicionales donde se encontró:

Pruebas de función hepática

Aspartato aminotransferasa (AST) 180, alanina aminotransferasa (ALT) 220, bilirrubina total (BT): 1.25, BI: 0,25, bilirrubina directa (BD): 1,0, albúmina 3,6. Tiempos de coagulación TP: 14.2, TPT: 36. 3 INR: 1.2, fosfatasa alcalina 546 UI.

En el ultrasonido hepático se encontró: dilatación del colédoco 11.5 mm. En la colangiografía magnética se encontró: estenosis del conducto biliar intra hepático (Figura 2). En la biopsia de hígado se realizaron los cortes histológicos que mostraron: imagen característica en tela de cebolla, colangitis esclerosante primaria por tinción de PAS positivos (Figura 3), la destrucción de una vía biliar de gran diámetro, con fibrosis concéntrica (Figura 4). Esclerosis y fibrosis con células gigantes (Figura 5). Por todo

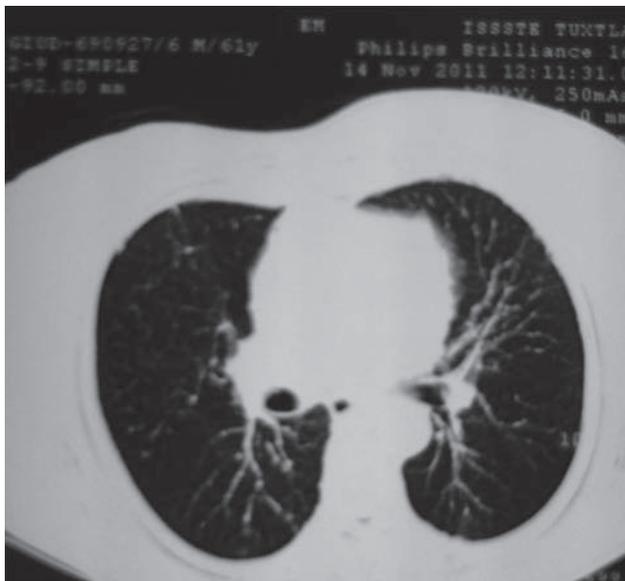


Figura 1. Fibrosis pulmonar.



Figura 2. Estenosis incipiente por colangiografía magnética.

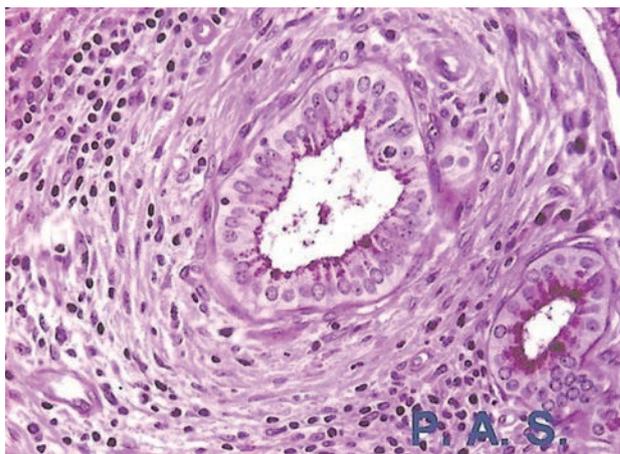


Figura 3. Fibrosis en tela de cebolla característica de CEP.

lo anterior se decidió realizar el estudio de elastografía transitoria para correlacionar lo encontrado en la biopsia y el resultado fue de fibrosis de grado 2 (f2), según la escala de METAVIR, equivalente a 7.7 kPa (kilopascales) de dureza por el FibroScan (Figura 6).

En la actualidad recibe tratamiento con ácido ursodesoxicólico y fue enviada al hospital de tercer nivel para comenzar el protocolo de trasplante de hígado. Respecto a la fibrosis pulmonar, se determinó por el servicio de Neumología que la función respiratoria era en ese momento adecuada para el procedimiento quirúrgico, pero el pronóstico de la función a mediano plazo era malo.

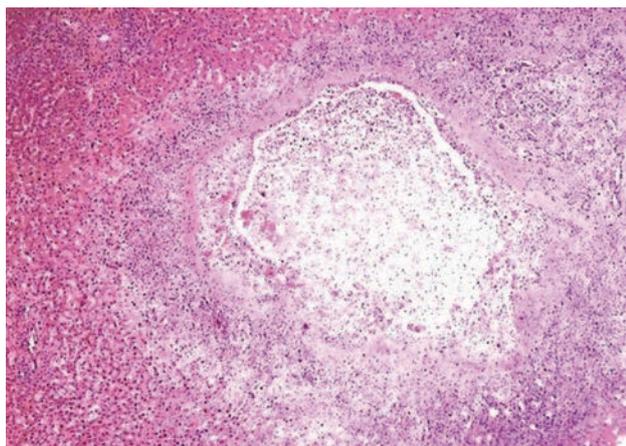


Figura 4. Fibrosis concéntrica de un conducto biliar gigante.

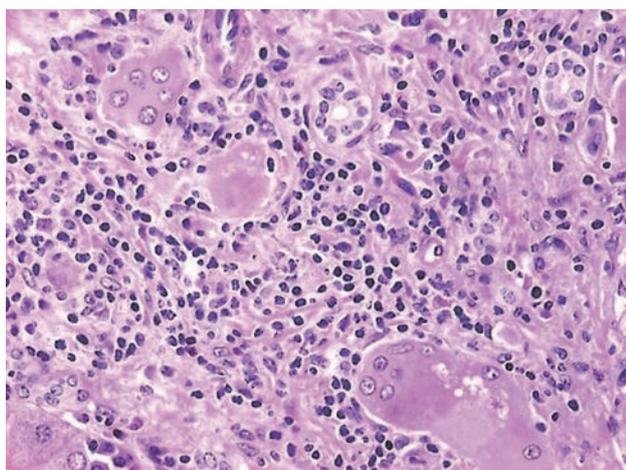


Figura 5. Células gigantes con fibrosis esclerosante.



Figura 6. Fibrosis hepática por FibroScan (elastografía transitoria) 7.7 kpa (kilopascales) equivalente a F2 en escala de metavir.

DISCUSION

La necesidad de nuevas herramientas no invasoras para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas ha sido ampliamente estudiada. La medición de la rigidez del hígado con elastografía transitoria (FibroScan) ha demostrado que correlaciona con la fibrosis hepática en diversas enfermedades hepáticas crónicas.⁴

El objetivo de este caso es evaluar el rendimiento diagnóstico de la elastografía transitoria para la evaluación de la fibrosis y de las etapas histológicas en la enfermedad colestásica crónica. Hasta ahora, la biopsia con aspiración con aguja fina sigue siendo el método más habitual para evaluar el daño hepático en este tipo de enfermedades.

El pronóstico de la colangitis esclerosante primaria depende del grado de fibrosis del parénquima hepático. Se han propuesto marcadores de tejido conectivo como una alternativa ante la biopsia hepática para la evaluación de la fibrosis de la enfermedad colestásica crónica. El ácido hialurónico y el péptido procolágeno tipo III fueron los más estudiados.⁵

Sólo en 2% de todos los pacientes pueden observarse datos típicos de estenosis y alteraciones bioquímicas que pueden corroborarse por la colangio resonancia magnética. La peor de las complicaciones de la colangitis esclerosante primaria es el colangiocarcinoma en 8 a 14% de los pacientes. Algunos estudios previos informaron que el colangiocarcinoma es una complicación tardía de la fase final de la colangitis esclerosante primaria.⁶

Debido a la causa y patogénesis de la colangitis esclerosante primaria se desconoce el tratamiento específico. El ácido ursodeoxicólico (UDCA), un ácido biliar hidrofílico, que convencionalmente se recomienda para pacientes con colangitis esclerosante primaria, parece ejercer una serie de efectos que pueden ser benéficos, en general, en pacientes con colestasis crónica: un efecto colerético por el flujo de bilis en aumento, un efecto citoprotector directo y un efecto citoprotector indirecto por el desplazamiento de los ácidos endógenos más hepatotóxicos, que son los ácidos biliares hidrofóbicos que poseen un efecto inmunomodulador y baja regulación de apoptosis.⁶

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad incurable, con un pronóstico sombrío. El único tratamiento es el trasplante pulmonar. Desde la introducción de la puntuación de la capacidad pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática se ha convertido en la indicación

más común para trasplante pulmonar en Estados Unidos. Estos pacientes tienen una esperanza de vida limitada y se benefician de la derivación temprana para el trasplante. Aunque controversial, los datos más recientes sugieren que el trasplante pulmonar bilateral es superior al trasplante solo, en la población de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Para esta población, el trasplante pulmonar aumenta la supervivencia.⁷ Estos hallazgos hacen hincapié en la necesidad de herramientas no invasoras que midan con precisión el grado de fibrosis hepática. Idealmente, que sea un marcador no invasor de fibrosis hepática, específica para el hígado, fácil de realizar, fiable y barato. Además, debe ser preciso no sólo para la clasificación de la fibrosis, sino también para control de la progresión de la enfermedad y el tratamiento eficaz.⁸

CONCLUSIÓN

Se establece la relación entre colangitis esclerosante primaria y fibrosis pulmonar idiopática. Hay pocos casos reportados en el mundo; este caso es difícil para los especialistas porque se valora la posibilidad del doble trasplante de órganos (hígado y pulmón). El pronóstico de los pacientes es pobre a mediano plazo. El trasplante en estos dos padecimientos se indica, pero no es factible en nuestro país debido a la pobre procuración de órganos y la falta de protocolos. Habrá que esperar nuevas posi-

bilidades de tratamiento farmacológico que aumenten la esperanza de vida en pacientes en lista de espera para trasplante. Por ahora, el FibroScan permite evaluar la progresión del daño hepático, sin necesidad de biopsias repetidas

REFERENCIAS

1. Zioli M, Handra-luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Rev Hepatol* 2005;41:48-54.
2. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients With PBC and PSC. *Rev Hepatol* 2006;43(5).
3. Morales G, Zavala C. Colangitis esclerosante. *Rev Med Sur Soc Med* 2004;11:109-117.
4. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Rev Liver Int* 2009;29(2):242-247.
5. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients With PBC and PSC. *Rev Hepatol* 2006;43.
6. Jens J, Tischendorf W, Geler A, et al. Current Diagnosis and Management of primary sclerosing cholangitis. *Rev Liver Transplant* 2008;14:735-746.
7. Timothy JG, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Arch Surg* 2011;146(10):1204-1209.
8. Castera L, Forzi X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Rev Journal of Hepatol* 2008;(48):835-847.

Diabetes insípida y fiebre como presentación inusual de histiocitosis de células de Langerhans. Caso clínico y revisión de la bibliografía

José Antonio Villalobos Silva,* Juan Carlos Tijerina Lavin,** Luis Fernando Cuevas Lezama,**** Tania García Zenón,*** Esther González Conde,¹ Herminio Rodríguez Hinojosa²

RESUMEN

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear. Pocas enfermedades son tan confusas como las histiocitosis, con incidencia de 4 a 8 por millón y caracterizada como enfermedad localizada o diseminada que afecta varios órganos y sistemas, con predominio en niños y menos frecuente en adultos jóvenes. La supervivencia a la enfermedad aguda es de 10 años en 77%.

Palabras clave: histiocitosis, proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear.

ABSTRACT

Histiocytosis is defined as a heterogeneous group of diseases of unknown cause characterized by the proliferation of cells of the mononuclear phagocyte system (MPS). Few diseases are as confusing as the so-called histiocytosis, with an incidence of 4-8 per million and characterized by being localized or disseminated disease affecting multiple organs and systems, predominantly in childhood and even less common in young adults. In those who survive the acute illness his estimate of survival is 10 years in 77%.

Key words: Histiocytosis, proliferation of cells of the mononuclear phagocyte system.

Sin duda, pocas enfermedades son tan confusas como las histiocitosis. Cuando se hicieron las primeras descripciones de estas enfermedades no había marcadores que determinaran el linaje de las células

o el grado de diferenciación de las células implicadas. La diabetes insípida es un trastorno poco común del metabolismo del agua, la fiebre un síntoma bastante común y poco específico en el diagnóstico preciso de una enfermedad; ambas como sospecha de histiocitosis son datos clínicos que podrían correlacionar, en muchas otras enfermedades, antes de sospechar histiocitosis. El entusiasmo de haber diagnosticado un caso de histiocitosis de células de Langerhans nos ha motivado a la presentación del caso y a revisar la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años de edad, enviada del medio rural. Como antecedentes médicos de importancia sólo tenía carga genética para diabetes mellitus, si tenía otros la paciente no los reconoció. El padecimiento se inició dos meses previos a su hospitalización, con malestar general, poliuria, sequedad de mucosas, debilidad en las extremidades torácicas y pélvicas, alteraciones cognitivas hasta un estado confusional (incoherencia, alucinaciones). Al mes de evolución se agregó diariamente estado febril incluso de 40°C y erupción maculopapular en las áreas del

- * Subespecialista en Medicina Crítica. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.
** Especialista en Medicina Interna. Adscrito al servicio de Medicina Interna.
*** Especialista en Medicina Interna y subespecialista en Geriátrica. Adscrita al servicio de Medicina Interna.
**** Especialista en Radiología e Imagen, adscrito al servicio de Radiología e Imagen.
¹ Especialista patólogo-oncólogo, adscrita el servicio de Anatomopatología.
² Dirección de Servicios Clínicos. Hospital Regional de Alta Especialidad Victoria, Tamaulipas.

Correspondencia: Dr. José Antonio Villalobos Silva. Correo electrónico: umae_abc@yahoo.com.mx
Recibido: 6 de mayo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Villalobos-Silva JA, Tijerina-Lavin JC, Cuevas-Lezama LF, García-Zenón T, González-Conde T, Rodríguez-Hinojosa H. Diabetes insípida y fiebre como presentación inusual de histiocitosis de células de Langerhans. Caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):516-521.

www.nietoeditores.com.mx

tórax y las zonas de flexión. Durante su evolución tórpida fue valorada en otras instituciones de donde fue enviada al Hospital Regional de Alta Especialidad a donde llegó con fiebre persistente y poliuria. En la exploración física y neurológica se observó que la edad era aparente e igual a la cronológica; las mucosas estaban secas. Desorientada en sus tres esferas. Movilidad de las extremidades y ROTs normales. El sistema cardiorrespiratorio se encontró con taquicardia e incremento del trabajo respiratorio (WOB) sin agregados. El abdomen se palpó blando, con peristalsis y discreto dolor en el cuadrante superior izquierdo. Se observaron lesiones purpúricas en el tórax, axilas e ingles confluentes, sin adenopatías. Las extremidades se auscultaron sin encontrar edemas pero con llenado capilar retardado. Se inició el protocolo de estudio para fiebre de origen desconocido a descartar inicialmente endocarditis infecciosa *versus* neuroinfección. Se realizó punción lumbar para citoquímico de líquido cefalorraquídeo que reportó aspecto agua de roca, glucosa 75 mg/dL, proteínas 10 mg/dL, células totales 5 cel/mm³. En el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) se observaron cavidades en límites normales, FEVI 60%, sin alteraciones valvulares, pericárdicas e intracardiacas. Se realizaron cultivos de LCR (-) y hemocultivos (-), urocultivo (-). También ANCAp (-), ANCAc (-), ANA (-), Anti-Ro (-), Anti-LA (-), Anti-Sm (-), perfil inmunológico: hepatitis (-), anti herpes IgM (-), procalcitonina 0.5 ng/mL, PCR 7.7 mg/L, VSG 60 mm por hora, perfil tiroideo normal. Hemoglobina 8.6 g/dL, plaquetas 121 x 10³, glucosa 339 mg/dL, Na 174 mmol/L, K 3.5mmol/L, proteínas totales 6.5 g/dL, albúmina 3.2 g/dL, TGO 46 U/L, TGP 31 U/L, FA 94 U/L, Ca 7.7 mg/dL, Mg 1.7 mg/dL, NaU 9.4 mmol/L, densidad 1.004, pH 5.0, proteinuria (-), glucosuria (+). Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos para control estricto de reemplazo en infusión de vasopresina, reposición de volumen intravascular, ventilación mecánica asistida (AMV), sedación, monitoreo hemodinámico, apoyo nutricional, antibióticos y antipiréticos. Se realizó control natrémico y corrección del volumen intravascular. Mejoraron las concentraciones de Na 152 mmol, K 4.2 mmol/L, Cl 120 mmol/L, creatinina 0.7mg/dL, urea 29.9, Ca 9 mg/d. La ultrasonografía reportó abdomen con esplenomegalia y quiste anexial simple de ovario derecho. Las imágenes de la resonancia magnética nuclear se reproducen en las Figuras 1 y 2. Se realizó una biopsia de piel (coloración HE) que mostró infiltrado inflamatorio crónico, con abundantes histiocitos. Estas



Figura 1. Tomografía computada con contraste intravenoso en corte sagital (a), axial (b) y coronal (c), en donde se observa aumento en espesor del infundíbulo hipofisario y captación al paso de medio de contraste.

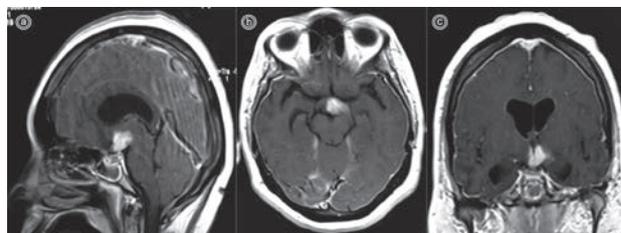


Figura 2. Resonancia magnética nuclear ponderada en T1 con contraste intravenoso en corte sagital (a), axial (b) y coronal (c), en donde se observa aumento de espesor del infundíbulo hipofisario y captación al paso de medio de contraste.

células muestran citoplasmas pálidos mal delimitados, núcleos ovoides de cromatina fina, arriñonados y gránulos de café. S-100 (+) (Figuras 3-4). Sin embargo, a pesar del tratamiento interdisciplinario persistió con fiebre mayor de 39.5°C sin respuesta a fármacos y alteraciones del tallo cerebral manifestado por ausencia del estímulo central respiratorio, bradicardia y, finalmente, asistolia 96 h de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva.

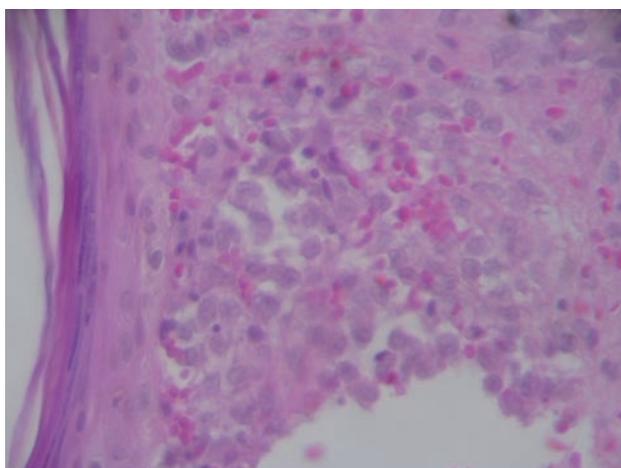


Figura 3. Hematoxilina y eosina 5 x 10.

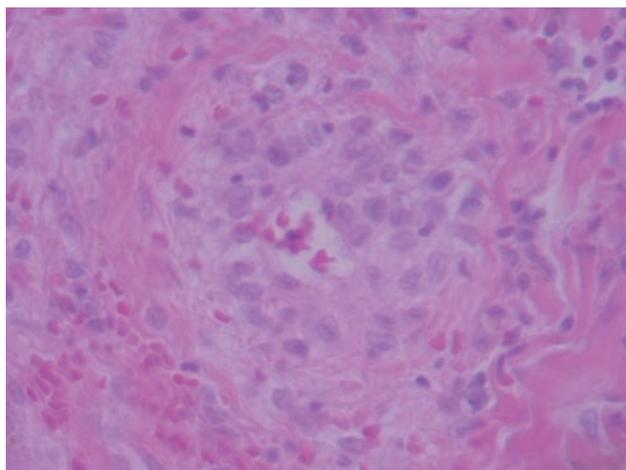


Figura 4. Hematoxilina y eosina 10 x 40

DISCUSIÓN

Las histiocitosis son un grupo diverso de trastornos que principalmente afectan a las células del sistema fagocítico mononuclear. Los términos de granulomatosis de células de Langerhans, histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis X, histiocitosis diferenciada, granuloma eosinófilo se aplican a una entidad clínico-patológica específica, definida por la proliferación de células de Langerhans. Éstas han generado un gran interés desde su descripción por Langerhans en 1865 como células aurófilas en la piel. Durante años estas células se consideraron de la familia de los melanocitos, hasta 1977, cuando se descubrió que expresaban moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase número II y que jugaban un papel inmunológico. Hoy día se sabe que es una de las células presentadoras de antígenos más potentes.^{1,2}

La célula de Langerhans normal se encuentra en la epidermis, en los ganglios regionales, en el epitelio del timo y en la mucosa bronquial. Mediante el uso de microscopía de láser con focal se demostró que las células de Langerhans son discos aplanados, alineados de forma paralela a la superficie de la piel, que dispone de prolongaciones dendríticas, sin contacto entre ellas y que llegan a cubrir incluso 25% de la superficie cutánea. Ultra-estructuralmente son células de alrededor de 12 micras, con núcleo lobulado y escasos organelos entre las que destacan los gránulos de Birbeck. Estos gránulos son unas estructuras con forma

de raqueta cuyo mango es trilaminar, que suelen agruparse cerca del aparato de Golgi. Se ignora si se originan en el aparato de Golgi y después migran a la membrana para expulsar su contenido o se forman como invaginaciones de la membrana, sea como fuere y tengan la función que tengan, estos gránulos son, por el momento, uno de los marcadores más importantes de esta célula.

Clasificación biológica de las histiocitosis

Aunque los dos tipos principales de histiocitos: células dendríticas y macrófagos se derivan de una célula progenitora hematopoyética común, pueden distinguirse por sus diferencias en su morfología, marcadores de linaje distintivos y la función. Las células de Langerhans son las principales células presentadoras de antígenos y responsables de estimular los linfocitos T; son los más comúnmente localizados en la piel, en las membranas mucosas y en los tejidos linfoides. Cuando son activados por el antígeno, migran desde su localización primaria a lo largo de los canales linfáticos de las regiones para-foliculares de los ganglios linfáticos, donde interactúan y estimulan antígenos específicos de los linfocitos T. Además de la activación de linfocitos T, las células de Langerhans son capaces de secretar una variedad de importantes citocinas inflamatorias que, a su vez, contribuyen a montar las respuestas inmunitarias. En contraste, los macrófagos juegan un papel importante en la inmunidad innata a través de la fagocitosis de antígenos de partículas grandes, como las bacterias. Después de la ingestión de estos antígenos, los macrófagos los procesan y los muestran en su superficie celular con el fin de estimular los linfocitos T. Los macrófagos se encuentran, principalmente, en los tejidos linfoides y en la mayor parte de los órganos, y son potentes productores de respuesta inflamatoria. A menudo, los macrófagos se convierten en células gigantes multinucleadas, así como la ingestión de las células rojas de forma inespecífica (eritrofagocitosis) u otros elementos hematopoyéticos celulares (hemofagocitosis). Aunque las células de Langerhans y los macrófagos son potentes estimuladores de los linfocitos, hay subconjuntos específicos de linfocitos T que, a su vez, inhiben la activación de macrófagos y la proliferación a fin de contener y, eventualmente, desactivar las respuestas inmunitarias.^{3,4,5}

Existen varias clasificaciones publicadas en las dos últimas décadas: en 1994 Cline MJ y colaboradores escribieron:

Enfermedades reactivas de células de Langerhans

Histiocitosis de células de Langerhans benignas (HCL)

- A. Granuloma eosinófilo (enfermedad de Hand-Schuller-Christian)
- B. HCL recidivante.
- C. HCL de alivio espontáneo (enfermedad de Hashimoto-Pritzker)

Enfermedades malignas de células de Langerhans

- Histiocitosis de CL (enfermedad De Letterer-Siwe)
- Linfoma de células de Langerhans
- Linfoma de células dendríticas.

Granuloma eosinófilo (enfermedad de Hand-Schuller-Christian)

Son lesiones polimorfas en las que pueden identificarse células de Langerhans, linfocitos, macrófagos y una variable cantidad de eosinófilos. Afectan primordialmente al hueso y suelen aparecer durante los años de infancia o en adultos jóvenes y se curan con curetaje o irradiación de la lesión. A veces, la afectación es polioestótica y, según qué hueso se afecte, puede parecer proptosis, diabetes insípida u otitis media. Cuando estas circunstancias aparecen se le denomina enfermedad de Hands-Schuller-Christian.

Histiocitosis congénita de alivio espontáneo (enfermedad de Hashimoto-Pritzker)

Es una enfermedad que se diagnostica al nacimiento, muy rara y caracterizada por lesiones cutáneas "bluberry muffin baby". En la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente pero a veces se afecta el pulmón.

Histiocitosis de células de Langerhans progresiva (enfermedad de Letterer-Siwe)

En esta forma de enfermedad hay afectación visceral y hematopoyética; las lesiones cutáneas son muy prominentes en el tórax y semejan dermatitis seborreica. Las lesiones óseas son líticas, predominan en el cráneo y suelen afectar la órbita con la aparición de proptosis. La linfadenopatía es masiva y, frecuentemente, hay infiltración de la médula ósea, el bazo y el timo. La afectación pulmonar es frecuente, con apariencia radiológica de pulmón en panal. El sistema nervioso no se afecta, salvo la hipófisis.

Desde el punto de vista histológico las lesiones consisten en una proliferación densa de células de Langerhans sin el cortejo granulomatoso de las otras forma benignas

describas. No hay ningún rasgo histológico que permita discriminar cuál será el comportamiento biológico de la enfermedad. No existe un tratamiento concreto y la ausencia de estudios con asignación al azar impide valorar los resultados obtenidos. El pronóstico de esta forma de enfermedad es muy pobre debido, sobre todo, a las disfunciones de los órganos afectados.

Linfoma de células de Langerhans

Hay alguna evidencia que existen casos de HCL en las que las células de Langerhans muestran franca malignidad citológica y prominentes mitosis. Son neoplasias agresivas de adultos que afectan a varios órganos.

Tumores de células dendríticas

Las células dendríticas pertenecen al grupo de las células presentadoras de antígenos y quizá se originen a partir de las células de Langerhans en su proceso de diferenciación. Ocupan distintas localizaciones en el ganglio linfático y el bazo y tienen unas características morfológicas, fenotípicas y ultraestructurales características, los tumores que se originan en ellas son raros.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual estimada de histiocitosis de células de Langerhans se ha informado de 4 a 8 pacientes por millón en niños y adultos; sin embargo, puede aparecer a cualquier edad, desde el periodo neonatal a la edad adulta. El pico de incidencia es entre el primero a tercer año de vida. Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres, en una relación 2:1.²² Aunque existen reportes en gemelos o en hermanos, hay poca evidencia que soporte un componente genético. No se ha asociado con ninguna raza en particular; sin embargo, el patrón de la enfermedad puede variar en diferentes grupos étnicos.

ETIOPATOGENIA

Aunque en la actualidad la causa de la histiocitosis de células de Langerhans se desconoce, la enfermedad ha demostrado ser una proliferación clonal de células de Langerhans inmaduras y anormales; es resultado de la actividad de las células de Langerhans, linfocitos y macrófagos. Se ha propuesto la posible causa viral, pero en estudios en los que se analizaron las muestras de

histiocitosis de células de Langerhans con hibridización *in situ* y PCR no se encontró evidencia de adenovirus, citomegalovirus, herpesvirus, parvovirus ni del virus de la inmunodeficiencia humana. Se ha observado que las células de histiocitosis son frenadas en un estadio de inmadurez y de activación parcial y tienen alteraciones en la regulación de la división celular. Sus interacciones aberrantes con las células T se deben a:

- Elevada expresión de moléculas estimulantes.
- Alta producción de diversas citocinas que incluyen GM-CSF, moléculas proinflamatorias (IL-1 α , IFN α), moléculas antiinflamatorias (IL-10) y varias citocinas.
- Moderada expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, lo que puede alterar su función de presentación antigénica.

Algunos autores han propuesto que la respuesta aparentemente autosostenida de las células de histiocitosis de células de Langerhans puede indicar una incapacidad en la transición de la respuesta inmunitaria innata hacia la respuesta inmunitaria adaptativa. Este bloqueo podría ser causado por la acción inhibitoria de algunas de las moléculas liberadas en la tormenta de citocinas que se presenta en la histiocitosis de células de Langerhans.^{6,7}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de la histiocitosis de células de Langerhans puede ocurrir a cualquier edad y puede ser muy variable, con casi todos los órganos en riesgo de afectación. En algunos pacientes la enfermedad puede aliviarse espontáneamente, mientras que en otros individuos, la histiocitosis de células de Langerhans puede ser implacablemente progresiva y fatal. En orden cefalocaudal la afectación más común en adultos es la diabetes insípida, que puede ocurrir en cualquier momento antes o durante el curso de la enfermedad. Es una manifestación frecuente en la histiocitosis y por lo general es irreversible, a pesar del tratamiento administrado para la enfermedad; si se supera la etapa aguda es una complicación que puede tratarse adecuadamente con terapia hormonal sustitutiva. En un estudio internacional se vio que la mayoría de los pacientes con diabetes insípida no mejoran y persiste, aunque desaparezcan el resto de las manifestaciones de la histiocitosis. El granuloma eosinofílico suele aparecer como una lesión ósea solitaria asociada con dolor e infla-

mación en el cráneo, la mandíbula, las costillas, la escápula o las vértebras. Las lesiones aparecen como agujeros y, en ocasiones, tienen bordes escleróticos, como se observa por radiografía simple, es decir lesiones osteolíticas. La afectación pulmonar se caracteriza por infiltración diseminada intersticial con formación de bulas y neumotórax, hay hepatoesplenomegalia con elevación enzimática, datos de colangitis y descenso de las líneas hematopoyéticas por secuestro esplénico. Las lesiones cutáneas se caracterizan por pápulas pardo-eritematosas o lesiones purpúricas localizadas en el tronco, el cuero cabelludo, la región lumbosacra y en zonas de pliegues.^{8,9}

DIAGNÓSTICO

A todo paciente con sospecha de histiocitosis de células de Langerhans deben realizársele estudios básicos: perfil hemático, perfil bioquímico completo, radiografías de tórax, cráneo y huesos largos, pruebas de función pulmonar y aspirado de médula ósea; resonancia magnética si se sospecha afectación endocrinológica por un estado poliúrico persistente. El diagnóstico definitivo de la histiocitosis de células de Langerhans requiere la observación de las células de Langerhans en el estudio histopatológico de rutina, con hematoxilina-eosina y microscopía de luz, demostración de las células para S-100 y CD1 mediante coloraciones de inmunohistoquímica. En caso de difícil diagnóstico deben observarse los gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica.

TRATAMIENTO

Debe individualizarse y dependerá de los órganos y sistemas afectados. En la histiocitosis multisistémica sin evidencia de disfunción orgánica se recomienda iniciar esteroides sistémicos y, cuando existen algunas disfunciones, iniciar quimioterapia con esteroides porque se ha observado disminución del periodo crítico con mejorías parciales en 50-60%. El problema, sin duda, surge cuando existe gran afectación sistémica, como en el caso previamente presentado donde la afectación endocrina jugó un papel importante en su descontrol hidrosalino con repercusión a diferentes niveles.

La diabetes insípida central se produce por la secreción disminuida de hormona antidiurética (ADH) por la neurohipófisis en pacientes con histiocitosis sistémica.

Esta falta de hormona antidiurética lleva al inicio de poliuria porque el paciente es incapaz de concentrar la orina. Si la ingestión de agua es insuficiente puede llevar a encefalopatía hipertónica debido a la hipernatremia, al colapso circulatorio debido a la pérdida de volumen o a ambos. En estas condiciones hay que reponer el déficit de agua libre, lentamente, y administrar vasopresina (Pitresin®) 5-10 U acuosa por vía intravenosa, en infusión continua o s.c. cada 4-6 h, desmopresina (Minurin®, vial de 4 mg en 1 mL de agua) o 1 – deamino –8- D – argina vasopresina (DDAVP “análogo sintético de la vasopresina”) 5-10 mg intranasal. Otros fármacos, como: clorpropamida (100-500 mg/d), clofibrato (500 mg/6 h) y carbamacepina (200-600 mg/d) aumentan la liberación de ADH.

El pronóstico de supervivencia a 10 y 20 años es de 88 y 77%, respectivamente, con supervivencia libre de enfermedad en 30% a los 15 años. Sin embargo, en los pacientes seguidos durante largos periodos se han observado: déficit neurocognitivo, problemas psicológicos y complicaciones neurológicas caracterizadas por un patrón neurodegenerativo del sistema nervioso central. Los pacientes con afección pulmonar o hepática evolucionan a fibrosis y afectación a tal punto de requerir trasplante.^{10,11}

REFERENCIAS

1. Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, et al. Langerhans-cell histiocytosis “insight into DC biology”. *Trends Immunol* 2003;24:190-196.
2. Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:509-515.
3. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, et al. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol* 2003;21:2961-2967.
4. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-1959.
5. Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans cell histiocytosis (LCH-III) [consultado 15/04/2006]. Disponible en: <http://www.histio.org/society/protocols/trials-protocols.shtml>.
6. Writing Group of the Histiocyte Society. (Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladisch S, Nsbit M & Pritchard J.) Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-209.
7. Kaltas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamo-Pituitary Abnormalities in Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical, Endocrinological and Radiological Features and Response to Treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:1370-1376.
8. Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphy MD, et al. Langerhans Cell Histiocytosis in Patients Older Than 21 years. *Clin Orth Relat Res* 2000;379:231-235.
9. Gardner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al., for the Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138:728-734.
10. Hurwitz CA, Faquin WC. Weekly Clinicopathological Exercises: Case 5-2002: A 15-Year-Old Boy with a Retro-orbital Mass and Impaired Vision. *N Engl J Med* 2002;346:513-520.
11. Henter J, Karlen J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful Treatment of Langerhans-Cell Histiocytosis with Etanercept. *New Engl J Med* 2001;345:1577-1578.
12. Arzo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for Bone Pain from Osteolytic Lesions in Langerhans Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2001;345:225.

Neumomediastino espontáneo en cetoacidosis diabética: reporte de caso y revisión de la bibliografía

Nathely Berenice Guerra-Uribe,* Juan Carlos Enríquez-Ocaña,* Efraín Díaz-Jouanen,* Francisco Manzano-Alba*

RESUMEN

El neumomediastino espontáneo, como complicación en la cetoacidosis, es un padecimiento poco común. Se describe el caso de una paciente en quien la clínica orientó al diagnóstico; los estudios de imagen permitieron confirmar la sospecha y descartar diagnósticos diferenciales. Al revisar la bibliografía se encontraron datos clínicos y fisiopatológicos relevantes. En pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 con vómito, respiración de Kussmaul, dolor torácico y signo de Hamman es decisivo mantener una alta sospecha diagnóstica. Los elementos para establecer el diagnóstico deben incluir la toma de radiografías lateral y postero-anterior del tórax. El tratamiento consiste en corregir la cetoacidosis.

Palabras clave: cetoacidosis, neumomediastino espontáneo, signo de Hamman.

ABSTRACT

Spontaneous pneumomediastinum as a complication in ketoacidosis is a rare entity. We describe a patient whose clinical presentation guided the diagnostic imaging studies that confirmed this suspicion and rule out other differential diagnosis. We reviewed the literature finding relevant clinical and pathophysiologic information. It is vital to maintain a high suspicion index in young patients diagnosed with type one diabetes who present with vomiting, Kussmaul breathing, chest pain and Hamman's sign. The diagnostic approach should include lateral and posteroanterior chest X-rays. The treatment is to correct ketoacidosis.

Keywords: Ketoacidosis, spontaneous pneumomediastinum, Hamman's sign.

El neumomediastino espontáneo, como complicación en la cetoacidosis, es un padecimiento poco común, por lo general de alivio espontáneo. Hasta el año 2007 se habían descrito 56 casos con promedio de edad de 41 años, la mayoría hombres. Al término de diez años de seguimiento no se describieron complicaciones en ninguno de ellos.^{1,2,3} En nuestro país, todo indica que no se ha registrado ningún caso asociado con cetoacidosis

en adultos. Marín-Méndez y sus colaboradores refieren tres casos asociados con infecciones y consumo de marihuana.⁴ Bedolla-Barajas y su grupo describen un caso de neumomediastino asociado con un episodio de asma en un joven de 16 años.⁵ Enseguida se describe el caso clínico y la revisión de la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años de edad, con diagnóstico de hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 1 de diez años de evolución, sin complicaciones crónicas asociadas. El padecimiento motivo de este reporte se inició 48 horas antes de su ingreso al hospital, con malestar general, hiporexia, polidipsia y taquipnea, datos compatibles con cetoacidosis precipitada por intoxicación alimentaria y deshidratación. Doce horas antes de acudir a urgencias tuvo disnea de medianos esfuerzos y durante su estancia en ese servicio sufrió dolor retroesternal de seis horas de duración, sin atenuantes o desencadenantes. La paciente

* Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia: Dra. Nathely Berenice Guerra Uribe. Hospital Ángeles Lomas, Departamento de Enseñanza. Vialidad de la Barranca 22. Huixquilucan 52763, Estado de México. Correo electrónico: medicina.guerra@gmail.com Recibido: 8 de mayo 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Guerra-Uribe NB, Enríquez-Ocaña JC, Díaz-Jouanen E, Manzano-Alba F. Neumomediastino espontáneo en cetoacidosis diabética: reporte de caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):522-525

negó fiebre o tos. Durante la exploración física se la encontró deshidratada, letárgica, taquipneica, con presión arterial de 110/60 mmHg, 120 latidos por minuto, signo de Hamman, distensión abdominal y peristalsis disminuida, sin otros datos relevantes en la exploración.

Los estudios paraclínicos iniciales pusieron de manifiesto: acidosis metabólica de brecha aniónica amplia (Cuadro 1); electrocardiograma sin datos relevantes. En la telerradiografía de tórax se observó enfisema mediastinal, sin evidencia de derrame pleural. La tomografía computada descartó otras causas (Figuras 1 y 2). Se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética y neumomediastino espontáneo. Se inició la rehidratación y el tratamiento con insulina, se corrigió la cetoacidosis 12 horas después; no obstante, el signo de Hamman desapareció al término de 36 horas. Cuatro semanas más tarde no había evidencia radiológica del neumomediastino.

DISCUSIÓN

El neumomediastino (aire en el mediastino) lo describió Laennec en 1819 relacionado con algún traumatismo; sin embargo, en 1783 Simmons reportó un caso de enfisema

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio relevantes a su ingreso

| | |
|-----------------------------|----------------------------|
| Gasometría | |
| pH | 6.9, |
| pCO ₂ | 31 |
| pO ₂ | 20 |
| Déficit de base | -22 |
| Bicarbonato | 7.1 |
| Osmolaridad sérica | |
| | 289 mOsm |
| Electrolitos séricos | |
| Sodio | 133 mEq/L |
| Potasio | 5.0 mEq/L |
| Cloro | 100 mEq/L |
| CO ₂ total | 5.33 mEq/L |
| Magnesio | 2.4 mEq/L |
| Citometría hemática | |
| Hemoglobina | 17.0 x 10 ⁶ /uL |
| Hematócrito | 52.1 % |
| VCM | 94.1 fL/L |
| HbCM | 30.7 pg |
| CMHb | 32.7 g/dL |
| Leucocitos | 20.1 x 10 ³ /uL |
| Plaquetas | 468 x 10 ³ /uL |

VCM: volumen corpuscular medio, HbCM: hemoglobina corpuscular media; CHHB: concentración media de hemoglobina

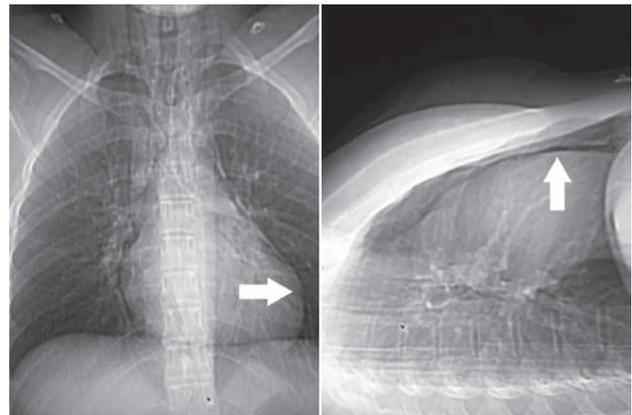


Figura 1. Radiografía AP y lateral donde se advierte la imagen radiolúcida (flechas) alrededor de la silueta cardíaca.

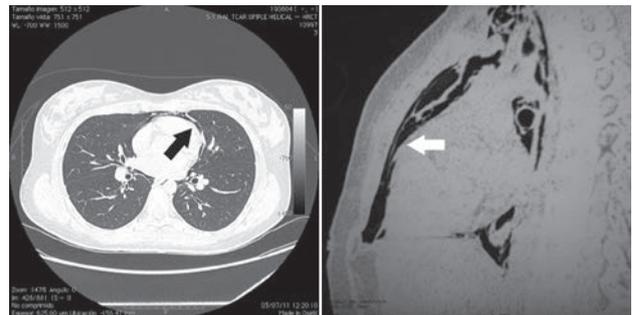


Figura 2. Tomografía computada donde se observa el neumomediastino (flechas) y no se aprecian otras lesiones.

subcutáneo en el postparto, quizá se trate del primer caso de neumomediastino espontáneo registrado. No fue sino hasta 1939 cuando Hamman informó los primeros casos de enfisema subcutáneo asociado con neumomediastino.^{6,7} En 1969 MacNichol y sus coautores describieron la asociación entre neumomediastino espontáneo y la respiración de Kussmaul en pacientes con cetoacidosis diabética.⁸

El neumomediastino espontáneo es la coexistencia de aire libre en el mediastino en ausencia del antecedente de traumatismo, cirugía o procedimientos quirúrgicos relacionados. Es una afección poco común que habitualmente se manifiesta con una constelación de síntomas de origen súbito; como dato único, el dolor torácico es el más común,⁹ sin embargo, puede asociarse con dolor cervical, disnea y enfisema subcutáneo.¹⁰ A pesar de que el neumomediastino espontáneo es una afección de curso benigno¹¹ y su tratamiento es principalmente de sopor-

te,^{12,13} los artículos relacionados con este problema son limitados. Algunos autores calculan que su prevalencia es de entre 1/2,400 y 1/33,000; sin embargo, estos datos deben tomarse con precaución porque los valores quizá sean subestimados debido a la frecuencia de la disnea y taquipnea en la cetoacidosis.¹⁴⁻¹⁶

El mecanismo fisiopatológico aún se desconoce; sin embargo, MacKlin, en su modelo experimental con roedores, fue capaz de reproducir este fenómeno, en donde demostró cómo la hiperinsuflación pulmonar provoca daño alveolar con la fuga subsecuente de aire a través de los espacios alveolares hacia el intersticio, que posteriormente se distribuye por el espacio mediastinal a lo largo de la vaina de la vasculatura pulmonar que puede ocasionar enfisema subcutáneo.¹⁷ Como hipótesis, en la cetoacidosis diabética el incremento en la presión alveolar quizá se deba al esfuerzo emético o a la respiración de Kussmaul, considerando que este fenómeno hiperpneico es secundario a la acidosis metabólica.^{18,19} Así, es posible entender que la acumulación de aire entre la cara parietal anterior del pericardio y la cara anterior del tórax produce una crepitación concomitante con el latido cardíaco y que se percibe en la auscultación sobre el ápex cardíaco y en el borde esternal izquierdo (signo de Hamman), datos que se encuentran en 35-64% de los pacientes con neumomediastino espontáneo.^{6,20}

Para el diagnóstico de neumomediastino espontáneo es indispensable mantener una alta sospecha diagnóstica; el inicio del tratamiento puede tornarse complicado por los síntomas y signos característicos: disnea, dolor torácico y el signo de Hamman que pueden ser evanescentes o estar ausentes. Es indispensable confirmar el diagnóstico con los estudios de gabinete, tomando en cuenta que la placa simple de tórax puede ser negativa hasta en 50% de los casos, por eso se recomienda realizar dos proyecciones; la lateral es la más importante.²¹

El pronóstico es muy favorable, la regresión rápida del neumomediastino se logra con la corrección de la cetoacidosis,^{22,23} por lo general, en un periodo de 4 a 25 días.²⁴ En los pacientes con vómito incoercible es indispensable descartar, mediante tomografía axial computada contrastada o esofagograma, una rotura esofágica (síndrome de Boerhaaver), que es el diagnóstico diferencial principal y su tratamiento es quirúrgico, con mortalidad de 70%.^{3,25}

CONCLUSIONES

El neumomediastino asociado con cetoacidosis es un padecimiento poco común, con evolución favorable pero del que debe mantenerse una alta sospecha diagnóstica en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 con vómito, respiración de Kussmaul, dolor torácico y signo de Hamman. El abordaje diagnóstico debe incluir radiografía lateral y postero anterior de tórax. El diagnóstico diferencial es la rotura esofágica o síndrome de Boerhaaver, complicación vinculada con alta mortalidad. El rápido tratamiento de la cetoacidosis dará lugar a la regresión espontánea del neumomediastino.

Es deseable que en los centros de concentración de diabetes puedan realizarse estudios para determinar la prevalencia real en nuestro país de esta rara complicación de la cetoacidosis diabética.

REFERENCIAS

1. Monjardino J, Smith D, Tisdall M, Chan NN, Hurel SJ. Hyperpnoea and emesis in a diabetic man. *J R Soc Med* 2002;95(10):502-503.
2. Brodribb HS. Pneumomediastinum and diabetic hyperpnoea. *Br Med J* 1968;4(5633):773-774.
3. Pooyan P, Puruckherr M, Summers JA, Byrd RP Jr, Roy TM. Pneumomediastinum, pneumopericardium, and epidural pneumatosis in DKA. *J. Diabetes Complicat* 2004;18(4):242-247.
4. Marín-Mendez H, Monroy-Aguirre D, Rodríguez-Perales M, López-Chavira A, Kaneko-Wada T. Neumomediastino espontáneo manifestado por enfisema cervical, neumorraquia y neumoperitoneo: reporte de tres casos. *An Orl Mex* 2005;50(2):9-14.
5. Bedolla-Barajas M, Ortiz-Peregrina R, Barrón-Pérez E, Islas-García JJ. Neumomediastino espontáneo asociado con asma casi mortal. Comunicación de un caso. *Rev Alerg Mex* 2009;56(5):175-179.
6. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull Johns Hopkins Hosp* 64:1-21.
7. Mondello B, Pavia R, Ruggeri P, et al. Spontaneous pneumomediastinum: experience in 18 adult patients. *Lung* 2007;185(1):9-14.
8. McNicholl B, Murray JP, Egan B, McHugh P. Pneumomediastinum and diabetic hyperpnoea. *Br Med J* 1968;4(5629):493-494.
9. Koullias GJ, Korkolis DP, Wang XJ, Hammond GL. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(5):852-855.
10. Newcomb AE, Clarke CP. Spontaneous pneumomediastinum: a benign curiosity or a significant problem? *Chest* 2005;128(5):3298-3302.

11. Miura H, Taira O, Hiraguri S, Ohtani K, Kato H. Clinical features of medical pneumomediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9(3):188-191.
12. Pauw RG, van der Werf TS, van Dullemen HM, Dullaart RPF. Mediastinal emphysema complicating diabetic ketoacidosis: plea for conservative diagnostic approach. *Neth J Med* 2007;65(10):368-371.
13. Makdsi F, Kolade VO. Diabetic ketoacidosis with pneumomediastinum: a case report. *Cases J* 2009;2:8095.
14. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum. A report of 25 cases. *Chest* 1991;100(1):93-95.
15. Bouaziz H, Charfi N, Kaffel N, Mnif M, Abid M. Rare complication of diabetic acidoketosis: the pneumomediastinum. *Rev Pneumol Clin* 2007;63(5 Pt 1):327-330.
16. Girard DE, Carlson V, Natelson EA, Fred HL. Pneumomediastinum in diabetic ketoacidosis: comments on mechanism, incidence, and management. *Chest* 1971;60(5):455-459.
17. Macklin CC. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum: clinical implications. *Arch Intern Med* 1939;64(5):913-926.
18. Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 Consecutive Adult Patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84(5):417-421.
19. Koelliker PD, Brannam LA. Epidural pneumatosis associated with spontaneous pneumomediastinum: case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1999;17(2):247-250.
20. Álvarez C, Jadue A, Rojas F, et al. Neumomediastino espontáneo (síndrome de Hamman): una enfermedad benigna mal diagnosticada. *Rev Méd Chile* 2009;137:1045-1050.
21. Lillard RL, Allen RP. The extrapleural air sign in pneumomediastinum. *Radiology* 1965;85(6):1093-1098.
22. Bullaboy CA, Jennings RB Jr, Johnson DH, et al. Radiological case of the month. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema caused by diabetic hyperpnea. *Am J Dis Child* 1989;143(1):93-94.
23. Drolet S, Gagné JP, Langis P. Spontaneous pneumorrhachis associated with pneumomediastinum in a patient with diabetic ketoacidosis: an exceptional manifestation of a benign disease. *Can J Surg* 2007;50(3):225-226.
24. Matsushima T, Yoneyama H, Yano T. Spontaneous mediastinal emphysema caused by strained utterance. Is it characteristic of the Japanese? *Chest* 1995;108(3):885-886.
25. Watson JP, Barnett AH. Pneumomediastinum in diabetic ketoacidosis. *Diabet. Med.* 1989;6(2):173-174.

Angiosarcoma hepático: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Oscar Iván Flores Rivera,* Miguel Quintana Quintana,** Yza Nubia Frias Aguirre,*** José Gabriel González Cervantes,**** Leticia Baena-Ocampo¹

RESUMEN

Entre los tumores malignos de hígado está el carcinoma hepatocelular, las lesiones metastásicas, y los sarcomas primarios de hígado. El angiosarcoma representa 0.1 a 2% y son pocos los casos reportados en la bibliografía, con mortalidad elevada y diagnosticados post-mortem 35-100%. Se describe el caso de un hombre en la séptima década de la vida, con insuficiencia y cirrosis hepática sin factores de riesgo convencionales y diagnóstico definitivo de angiosarcoma hepático.

Palabras clave: angiosarcoma, insuficiencia hepática.

ABSTRACT

Within malignant liver tumors are hepatocellular carcinoma, metastatic lesions and primary liver sarcomas, among these the corresponding Angiosarcoma of 0.1% to 2% of the latter are few reported in the literature, in addition with high mortality, reporting between 35 to 100% post-mortem. This time describes the case of a man in the seventh decade of life, who developed liver failure without conventional risk factors in our population in the development of liver cirrhosis, and definitive diagnosis of hepatic angiosarcoma.

Key words: Angiosarcoma, liver failure.

Los angiosarcomas son un subtipo raro de sarcomas en los que las células malignas expresan las propiedades morfológicas y funcionales de las células endoteliales; representan menos de 1% del resto de los sarcomas.¹

En ese grupo, el angiosarcoma hepático es un padecimiento poco frecuente en el mundo; entre los tumores hepáticos sólo representa 0.2 a 2%, dependiendo de la serie reportada. La edad pico de incidencia es entre los 60 y 70

años, con límites de edad muy amplios (entre la segunda y octava décadas). La relación hombre:mujer es de 3:1. En series de casos reportados en Gran Bretaña y Estados Unidos, la incidencia anual es de 0.14-0.25 casos por millón. Es un padecimiento de difícil diagnóstico por lo que la mayor parte de las veces son postmortem reportados en series que alcanzan 100% de los casos.^{2,3}

En la mayoría de los casos se desconoce su causa pero se identifica la exposición a distintos productos, como: cloruro de vinilo, thorotras (medio de contraste que se utilizaba en el decenio de 1950), arsenicales o esteroides, otras enfermedades como hemocromatosis y neurofibromatosis de Von Recklighausen, aunque ante la baja incidencia no se han logrado evidenciar factores con alto riesgo relativo.^{4,7,9} El tratamiento no está estandarizado debido a la baja incidencia y la poca sospecha diagnóstica. Existe un caso en niños reportado por Gunawardena a quien se le dio quimioterapia agresiva y se le hizo resección quirúrgica completa, con remisión total de la enfermedad luego de 44 meses de seguimiento.³

La presentación clínica habitual es en fases avanzadas de la enfermedad, con dolor en el hipocondrio derecho como síntoma más habitual demostrado en los casos reportados. También puede haber pérdida de peso, distensión

* Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Interna.

** Especialista en Oncología Médica, Subdirector de Oncología.

*** Gastroenterólogo endoscopista.

**** Anatomopatólogo

¹ Anatomopatóloga, jefa del servicio de Patología del Hospital Naval de Alta Especialidad. México, DF.

Correspondencia: Dr. Óscar Iván Flores Rivera. Eje 2 Oriente Tramo Heroica Escuela Naval Núm. 701. México 04830 DF. Correo electrónico: firox83@hotmail.com

Recibido: 14 de junio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Flores Rivera OI, Quintana Quintana M, Frias Aguirre YN, González Cervantes JG, Baena-Ocampo L. Angiosarcoma hepático: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):526-530.

www.nietoeditores.com.mx

abdominal, ictericia, ascitis y fatiga. El cuadro clínico es similar al de la insuficiencia hepática, de ahí la complejidad del diagnóstico inicial. En los estudios paraclínicos se ha encontrado: trombocitopenia severa y anemia normocítica normocrómica, que se consideran secundarias al secuestro que origina el tumor asociado con la vascularidad.

En la mayor parte de los casos el diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos histopatológicos en donde se encuentran grandes espacios cavernosos, con proyecciones papilares hacia la luz, células tumorales grandes, pleomórficas, hiper cromáticas, ocasionalmente multinucleadas y con escaso citoplasma. Lo ideal es la confirmación con inmunohistoquímica con marcadores, como CD34.⁵

El diagnóstico diferencial debe establecerse con sarcoma de Kaposi visceral, carcinoma hepatocelular hemorrágico, leiomiomas vascular, hemangioendotelio epitelioide maligno, procesos metastásicos difusos y peliosis hepática.⁸

Informe del caso

Paciente masculino de 63 años de edad, originario y residente de la ciudad de Tuxpan, Veracruz, sin antecedentes familiares de importancia. Hábitos higiénicos y dietéticos adecuados, ocupación previa comerciante, alcoholismo ocasional durante cinco años, tabaquismo positivo de 1 a 3 cigarrillos por semana, durante cinco años. Negó la exposición a tóxicos, haber trabajado en minas o con materiales peligrosos. En sus años de juventud le practicaron la apendicectomía y niega padecer enfermedades crónico-degenerativas.

El padecimiento se inició tres meses antes de ser hospitalizado debido a malestar general, astenia, adinamia, petequias dispersas y durante algún tiempo ictericia generalizada, ascitis leve, y deterioro del estado funcional con ECOG 3 a su ingreso. De su lugar de origen fue remitido con diagnóstico de cirrosis hepática de causa desconocida y un nódulo sugerente de hepatocarcinoma. A su ingreso tuvo: Child Pugh C, trombocitopenia severa (reporte manual de 8,000), hemoglobina de 9.5 g/dL, sin evidencia clínica de sangrado. Las pruebas de función hepática reportaron: bilirrubina total de 2.66, patrón mixto, fosfatasa alcalina 235. Se realizó un estudio de ultrasonido de la parte superior del abdomen que reportó hepatopatía crónica, con patrón micronodular difuso, con áreas de mayor ecogenicidad, lobuladas dispersas, y bordes poco precisos que sugerían nódulos de regeneración. Se reportó

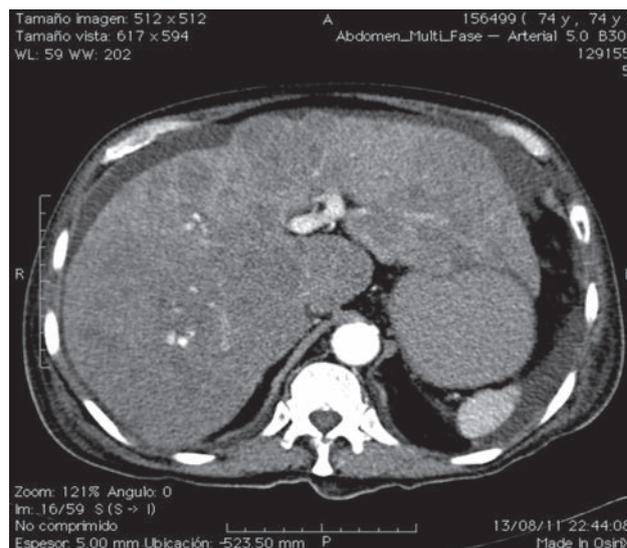


Figura 1. Tomografía axial computada trifásica de la región abdominal con fase contrastada (arterial). Se observa reforzamiento alrededor de las lesiones neoplásicas en el parénquima hepático en ambos lóbulos.

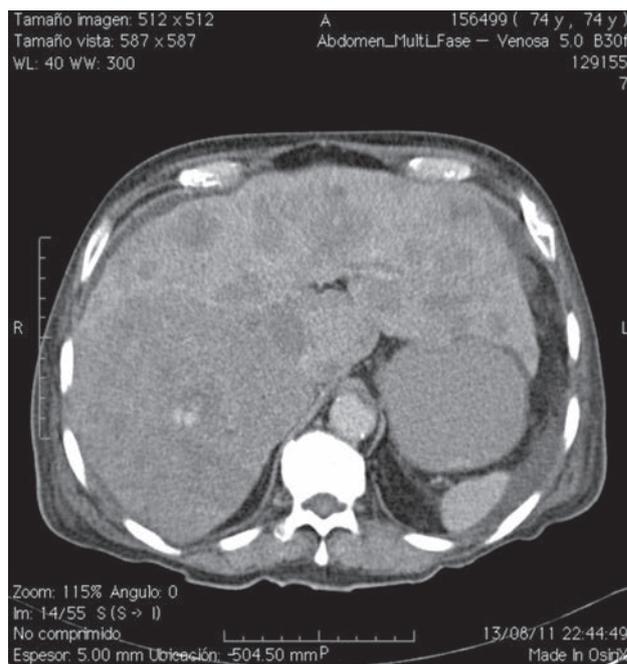


Figura 2. Tomografía axial computada de abdomen en fase venosa. Se observan áreas hipodensas en el parénquima hepático que corresponden a las lesiones neoplásicas en ambos lóbulos.

esplenomegalia (128 x 52 mm) y nefropatía crónica bilateral. Se solicitaron estudios en búsqueda de virus para hepatitis B y C y el reporte fue negativo. Ante la sospecha de carcinoma hepatocelular para determinar la causa de

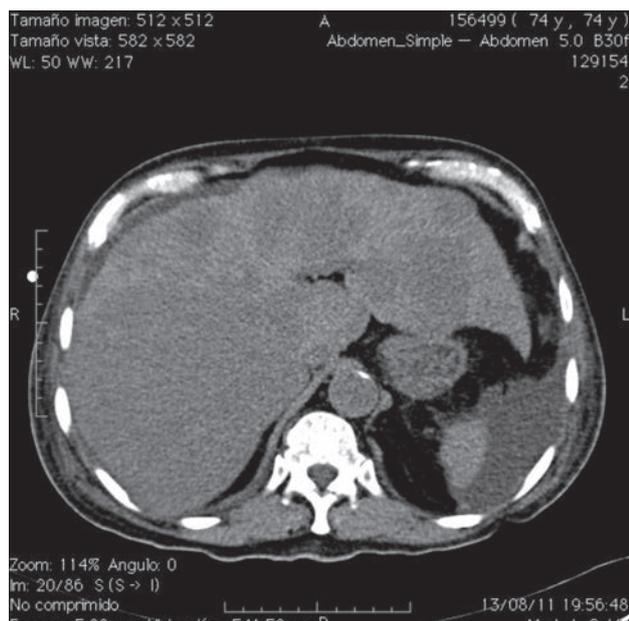


Figura 3. Tomografía axial computada de abdomen. Fase simple. Silueta hepática e imágenes que ocupan espacio hepático que corresponden a neoplasia que posteriormente en la fase venosa y arterial refuerzan con el medio de contraste en ambos lóbulos.

la cirrosis hepática se solicitaron marcadores tumorales. Se reportó alfa fetoproteína de 1.3 ng/dL (normal). Como complemento se solicitó una TAC trifásica que demostró distintas lesiones en el lóbulo hepático derecho, con mayor captación en la fase arterial. Ante la sospecha diagnóstica se tomó una biopsia hepática. Se le transfundieron plaquetas y plasma fresco congelado. El reporte de patología fue: parénquima hepático sustituido en forma subtotal por neoplasia maligna mesenquimatosa con células fusiformes y pleomórficas que forman canales y luces vasculares irregulares con mitosis atípicas frecuentes. Existen zonas de necrosis con hemorragia. Se le hizo un estudio con inmunohistoquímica CD34 fuertemente positivo. Como diagnóstico final se estableció: angiosarcoma hepático. El paciente se consideró irreseccable, con enfermedad localmente avanzada, y sin quimioterapia por ECOG 3 y neoplasia quimiorresistente.

El paciente falleció al cabo de tres semanas del diagnóstico en su lugar de origen.

DISCUSIÓN

Los angiosarcomas son tumores de poca prevalencia en el mundo; su espectro clínico es similar al de otros tumores



Figura 4. Endoscopia sin evidencia de várices esofágicas. Forma sigmoidea y distensibilidad ligeramente aumentada, la mucosa sin lesiones, no se aprecian estenosis ni tumoraciones. La unión de los epitelios a los 35 cm de la arcada dental superior (ADS) y el pinzamiento diafragmático a los 40 cm de la ADS.

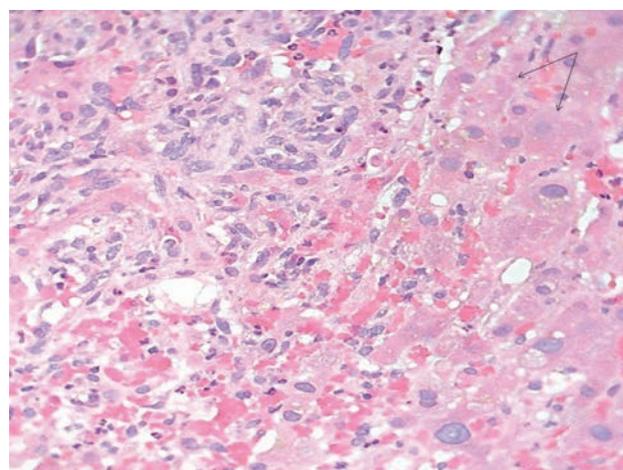


Figura 5. Corte histológico en HE. 40x Angiosarcoma en transición con parénquima hepático residual. Hepatocitos reactivos (flechas).

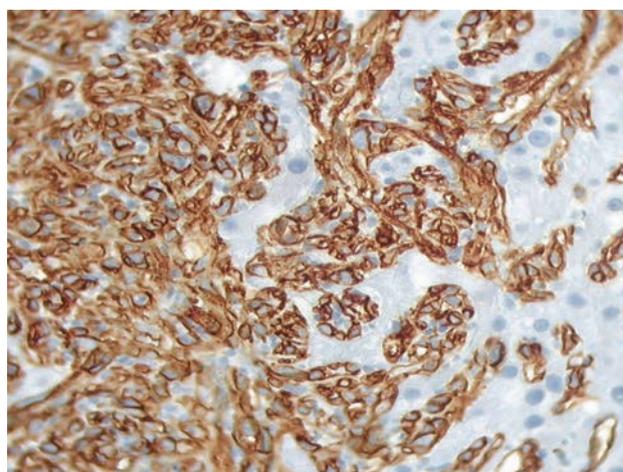


Figura 6. Corte histológico 40x Células neoplásicas CD34 positivas.

y de la cirrosis hepática; su diagnóstico es complejo. En nuestro caso tenemos un paciente con factor de riesgo bajo para enfermedad hepática, lo que en la mayoría de los casos reportados coincide. El protocolo diagnóstico

fue en busca del origen de la insuficiencia hepática. Por lo que se refiere al estudio del probable hepatocarcinoma, al no tener diagnóstico de certeza fue necesario tomar una biopsia hepática, con la que se estableció el diagnóstico de angiosarcoma. En la bibliografía existen casos reportados de angiocarcinomas hepáticos detectados tempranamente mediante biopsia hepática, con supervivencia a cinco años. Sin embargo, ante la baja sospecha, el resultado trasciende en mortalidad de 70 a 100%. Las características clínicas observadas en nuestro paciente y que pueden marcar la diferencia al momento de establecer el diagnóstico denotan la trombocitopenia grave, resistente al tratamiento, y anemia con mala respuesta, a pesar del tratamiento transfusional y con esteroides. La explicación fisiopatológica es el secuestro debido a la intensa vascularidad y no por la cirrosis hepática con secuestro esplénico, esto porque el bazo tenía características normales y en la endoscopia no se documentaron várices esofágicas.^{10,11,12,15}

La prevalencia de este tumor en casi todas las poblaciones es de alrededor de 2%. En nuestra población son aislados los casos reportados; esto para hacer hincapié en la importancia de la biopsia dirigida ante la duda diagnóstica en pacientes con insuficiencia hepática y lesiones tumorales en el parénquima hepático. El diagnóstico definitivo se establece con base en los resultados de la biopsia y apoyo con inmunohistoquímica; por desgracia, al igual que en otras poblaciones, la mortalidad es muy alta. La mayoría de los casos se diagnostican postmortem; la mortalidad podría disminuir con tratamiento oportuno.

Las opciones terapéuticas se basan en la resección quirúrgica, aunque menos de 20% de los casos son lesiones localizadas y resecables. En la actualidad no existen líneas de quimioterapia primaria útiles; se ha publicado cierta respuesta a esquemas de doxorubicina-paclitaxel con respuesta moderada en la supervivencia; sin embargo, de acuerdo con lo publicado, una estrategia lógica es investigar las estrategias para la terapia antiangiogénica.¹³ En casos seleccionados, con buen estado funcional, también pudiera plantearse la quimioterapia paliativa con ECOG 0 a 2, con respuestas limitadas por neoplasia quimiorresistente.¹⁴ El trasplante hepático está contraindicado por la baja supervivencia que aporta, no mayor de siete meses.⁶

CONCLUSIÓN

En pacientes con tumores en el parénquima hepático e insuficiencia hepática progresiva, sin una causa claramente definida debe considerarse en el protocolo diagnóstico oportuno la realización de una biopsia hepática, sospechar este padecimiento como diagnóstico diferencial y poder detectarlo oportunamente para incrementar la supervivencia de estos pacientes y otorgar de esta manera mejor calidad de vida. La piedra angular del tratamiento es la cirugía y la quimioterapia sólo es paliativa. En el futuro se espera contar con medicamentos antiangiogénicos (anticuerpos monoclonales como bevacizumab) que incrementen las tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión con buena calidad de vida y sin agregar toxicidad a los esquemas basados en antraciclinas.

REFERENCIAS

1. Anand NB, Starkey G, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Acute liver failure due to primary angiosarcoma: A case report and review of literature. *World Journal of Surgical Oncology* 2008;6:104.
2. Bernardos L, García Marín A, Valcárcel CR, Martín Gil J. Angiosarcoma hepático. *Rev Esp Enferm Digs (Madrid)* 2008;100(12):799-807.
3. Sriya W, Gunawardena MD, Lynn M, Trautwein MD, et al. Hepatic angiosarcoma in a child: Successful therapy with surgery and adjuvant chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:139-143.
4. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, Le Cesne A, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Annals of Oncology* 2007;18:2030-2036.
5. Tamburro CH, Makk L, Popper H. Early Hepatic histologic alterations among chemical (vinyl monomer) workers. *Hepatology* 1984;4:413-418.
6. Maluf D, Cotterell A, Clark B, Stravitz T, Kauffman HM, Fisher RA. Hepatic angiosarcoma and liver transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc* 2005;37(5):2195-2199.
7. Traweek ST, Kandalaf PL, Metha P, et al. The human progenitor cell antigen (CD 34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1991;96:25.
8. Ying Ch. Liver angiosarcoma, a rare liver malignancy, presented with intraabdominal bleeding due to rupture- a case report. *World Journal of Surgical Oncology* 2012;10:23.
9. Neng-Chyan Huang, et al. Arsenic, vinyl chloride, viral hepatitis, and hepatic angiosarcoma: A hospital-based study and review of literature in Taiwan. *BMC Gastroenterology* 2011;11:142.

10. Ai OE, et al. A case of diffuse hepatic angiosarcoma diagnosed by FDG-PET. *Annals of Nuclear Medicine* 2005;19(6):519-521.
11. Seung-Woo Lee, Chun-Young Song, Young-Hwa Gi, Sang-Beom Kang, Yon-Soo Kim, et al. Hepatic angiosarcoma manifested as recurrent hemoperitoneum. *World J Gastroenterol* 2008;14(18):2935-2938.
12. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):677-682.
13. Budd GT. Management of angiosarcoma. *Current Oncology Reports* 2002;4(6):515-519.
14. Matthaehi H, Boelke E, Eisenberger CF, Alldinger I, Krieg A, et al. Interdisciplinary treatment of primary hepatic angiosarcoma: emergency tumor embolization followed by elective surgery. *Eur J Med Res* 2007;12:591-594.
15. Koyama T, Fletcher J, Daniel Johnson C, et al. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 2002;222:667-673.



Eduardo Casar

Herlinda Dabah y Alberto Lifshitz

La otra historia clínica

Palabras y Plumas

México, 2012

Comienzo leyendo un poema que escribí hace algunos años: “La Facultad”.

LA FACULTAD

En la entrada de la Facultad
de Filosofía y Letras, un moño
negro le anuncia a los que van entrando la salida
de algún profesor que ahora sí
adquirió para siempre
la definitividad.

El moño negro hace que uno
amine el volumen del paso,
se trague fuerte a la saliva
para que pase alrededor del nudo
que anuda la garganta,
entrecierre los ojos para afinar el foco
y lea en el pizarrón donde se dice:

La Facultad anuncia la salida
de _____
con destino a _____.

Entonces uno se detiene
diez o veinte segundos:
el nombre le dibuja
la imagen de alguien
que se esfuerza y sonríe,
el tono de la voz,
los lentes de metal,

la manera de andar.
Si el nombre es el de uno
uno da media vuelta y no se toma
la molestia de firmar la tarjeta,
ni ese gusto de dar las últimas clases
porque de pronto,
muy repentinamente,
ya las dio.
Y se regresa, al fin,
por donde vino.

Y si el nombre es de otro,
entonces uno firma,
traga saliva, garraspea, da clase.

Y espera el día
cuando en el pizarrón
salga su nombre.

Todos tenemos la facultad de enfermarnos y, de plano o de pie, de morirnos. Por la sencilla razón de que somos productos vivos, más orgánicos que el café orgánico, y pereceremos. “Todo lo que existe –dice Hegel– tiene derecho a perecer”.

Nada más que nosotros lo sabemos. Ahí va la hormiga, con su canasta y recogiendo las enaguas... cuando de pronto: OSCURO. La suela de un zapato inocente o perverso, premeditado o travieso, viejo o niña, la cancela. STOP. PUNTO. YA. KAPUT. Nada existe ni existirá jamás.

No importa tanto porque las hormigas son una sola hormiga: una especie, un solo cuerpo gigantesco y desmembrado cuya superficie abarca todo el mundo. Mientras que los humanos tenemos nombre y número de cuenta (6804855-4), afectos y sabidurías suplantables pero insustituibles, y una vida simbólica que perdura más allá de la vida de nuestro peculiar soporte orgánico. Somos, en todo caso, la gran mancha que genera individualidades.

Somos la encarnación de muerte sin fin, constantemente muriendo y regenerándonos, somos “esa discordia/ que

www.nietoeditores.com.mx

nutren vida y muerte inconciliables, / siguiéndose una a otra/ como el día y la noche,/una y otra acampadas en la célula/ como en un tardo tiempo de crepúsculo” (como decía Don Goros en su famoso poema que habrá de terminarse hasta que el sol se extinga).

Henos aquí leyendo arrebatados, arrobados, a Villaurrutia y de pronto tenemos que sonarnos... ¡Qué modo de ser interrumpidos por nosotros mismos! ¿Entonces para qué estamos aquí? ¿Para ser interrumpidos?

Sí: exactamente. Para ser interrumpidos. Ser es ser interrumpidos.

Por la ley de gravedad que nos jala hacia el fondo cuando no hay mar sino una tristísima banquetea. Y entonces se quiebra la muñeca y nos hace estar escondidos por los rincones, temerosos de que alguien la vea.

Por el virus invisible de la gripe que nos hace dejar a Hegel y dedicarnos mejor a ver el canal 2 después de arrojar lejos el control, para sufrir a gusto, para encontrar plenitud aunque sea en el sufrimiento de la autodestrucción que comenzó el virus invisible.

Por la bendita casualidad que lo mismo nos llevó a encontrar a esos ojos sin los cuales la vida no hubiera tenido sentido, que a encontrarnos de frente con las tres toneladas de camión que nos aplastan a 120 kilómetros por hora.

¿Por qué si sabemos que engendramos condenados a la muerte y al parkinson nos afanamos tanto en extraerlos de la nada, con movimientos pélvicos, gozosos, de reggae y entre risas de frente para dejarlos luego entre llantos de perfil y de cabezas bajas?

Porque somos los vivos y la vida no tiene más sentido que ella misma.

Si la más alta floración de la materia es el ser humano, y si la más alta floración del ser humano es el lenguaje, hay que ejercernos entonces, construyendo otro lenguaje adentro del lenguaje, haciendo literatura, tatuándolo por dentro de sus vías habituales.

Qué espléndida la idea de Herlinda Dabbah: darle la palabra a los pacientes y a los padecientes de impacientes, a los alrededores todos de las pequeñas muertes cotidianas, a las enfermedades plantas que nos adornan y que cultivamos desde que son semillas.

Qué espléndida idea la de hacerlo y recrearlo combinando la escritura de los profesionales del cuerpo

y los profesionales de la palabra; combinando los miedos parecidos y los padecidos; abriendo un espacio al derecho a la escritura que tenemos todos y no todos usamos.

Porque se trata de un libro donde comparten espacio algunos profesionales de las letras con otros que simplemente escriben sus testimonios pero que no tratan de conmocionar con sus bisturíes y escalpelos literarios.

Citaré algunos, para ver si acuden

El texto “La invencible”, de Vicente Quirarte es una verdadera pieza maestra. Otros son casi inverosímiles pero verídicos y aterradores, como el de “Ya son las doce”, de esa gran intelectual que es Mónica Mansour, nuestra colega, afectada por las ondas electromagnéticas de las numerosas antenas que rodeaban su antigua casa. Un termómetro para detectar su padecimiento fue el extraño comportamiento de su computadora, que también y simultáneamente se vio afectada.

Los “Diálogos desde el subconsciente”, de Emilio Andrés Aguirre Gas son de una escritura no muy elaborada pero de una gran eficacia en el sorprendente final de su texto.

Para rematar esta presentación tengo que citar aquí los poemas de mi entrañable Ricardo Torres, un amigo mío desde la preparatoria, generoso, ávido, sensible, quien padeció un insólito cáncer. En una de sus sucesivas resurrecciones emprendió la tarea de escribir y entrenarse para hacerlo cada vez mejor y con mayores instrumentos hasta alcanzar a expresar las intrincadas complejidades de su experiencia intelectual y emotiva. Acabó ganándole al cáncer, porque mientras que el cáncer no aprendió a escribir, Ricardo dejó unos poemas que van a sobrevivirnos y que nuestros nietos van a seguir leyendo después de que nosotros, sus lectores actuales, abandonemos para siempre el hábito de la lectura.

Estoy tentado a decir que la única enfermedad invencible es el tiempo, pero eso sería muy injusto con el pobre tiempo, porque él también nos construye, nos saca del caos amniótico y nos organiza, y nos da belleza, y música y risa y dignidad y orgullo.

La otra historia clínica es un gran aliciente para seguirnos ejerciendo.

Carmen Trueba Atienza

Herlinda Dabah y Alberto Lifshitz

La Otra historia Clínica

Palabras y Plumas

México, 2012

Agradezco mucho la invitación de Linda Dabah a presentar *La otra historia clínica*. Comenzaré por destacar y elogiar la idea que está detrás de este interesante proyecto y novedad editorial que podría tocar en cierto modo los lindes de un libro de autoayuda y que en rigor es una obra literaria y filosófica de gran calidad.

En palabras de Linda Dabah y Alberto Lifshitz, los editores del libro *La otra historia clínica*, que hoy presentamos, y dicho sea de paso, autores también cada uno por su parte de otros dos textos incluidos en el mismo volumen: “Esta obra propone al receptor la posibilidad de ver desde distintas perspectivas, la vida y la muerte, la salud y la enfermedad y todo un cúmulo de sentimientos y emociones que se viven en los procesos de nacer, enfermar, sanar, envejecer y morir” (p. 15). Yo agregaría que de curar, tratar, intervenir, medicar, cuidar y acompañar a quienes experimentan de manera aguda estos procesos, los pacientes y enfermos, ya sean personas cercanas, parientes y amigos, o desconocidos.

Uno de los principales logros del libro es “acercar al médico al enfermo, pero como persona humana y no solo como cuerpo u organismo biológico; acercar a la enfermedad no solo como alteración o lesión biológica, sino como una experiencia llena de significados” (pp. 17-18), según las palabras del Dr. Fernando Martínez Cortés citadas por los editores casi al final de la *Presentación* del libro. Es quizá este doble y múltiple punto de mira el que explique la decisión tipográfica de agrandar en la portada del libro la vocal O en el título, para juntar o aproximar los dos elementos que lo componen: la historia clínica y la otredad, al igual que la decisión de situar los números de las páginas casi al centro y en los márgenes del texto, a izquierda y derecha, como en espejo y como queriendo significar este diseño de página la intención comunicativa, mediadora y propiciadora del diálogo y la mutua comprensión entre paciente y médico, y sanos y enfermos,

que tanta falta nos hace a todos para experimentar la tan necesaria empatía con el Otro o con la Otra, no sólo para acompañarle y entenderle, sino para comprender que todos somos igualmente vulnerables y necesitados de cuidado y comprensión, que la relación médico-paciente y sano-enfermo es fundamentalmente una relación con el Otro que es, en último término, uno mismo, como bien plantean en su breve e inteligente *Presentación* del volumen, Linda Dabah y Alberto Lifshitz, siguiendo a Bajtin y a Ricoeur: “La proposición entonces sería que, partiendo de la literatura, podemos adentrarnos hacia nuestra propia comprensión” (16). El breve comentario introductorio de los editores, condensa toda una concepción de la literatura, de la escritura y la lectura, y la relación hermenéutica o interpretativa con el texto, como un diálogo y también como una fuente de autognosis y de aprendizaje.

La otra historia clínica reúne una diversidad muy rica de textos relacionados con historias clínicas entramadas en distintas historias de vida y experiencias. El libro consta de siete secciones: Prólogo, Presentación, Nosobiografías, In Honorem, Nosografías, Biografías y Semblanzas. Los títulos de cada sección indican el cariz de los textos reunidos, los cuales nos brindan una aproximación múltiple a las vivencias de la enfermedad, el dolor, la angustia de la muerte, el sentido de la vida, la amistad y la soledad, a través de testimonios, narrativas, poemas o ensayos focalizados desde distintas perspectivas y puntos de mira de la vida y la muerte, la enfermedad, el proceso de envejecimiento y la angustia. Cada autor y autora elige y cultiva un género literario para comunicar al lector ya sea una experiencia o un saber especializado, fruto de la vivencia directa o indirecta o bien basado en conocimientos clínicos y en la práctica médica, en un tono peculiar, desde el más grave o serio al humorístico, invitándonos a meditar y comprender mediante un sutil juego de ironía un conjunto de experiencias humanas ligadas a nuestra condición vulnerable y mortal.

La lectura de cada uno de los textos del libro puede resultar catártica y en cierto modo terapéutica y aleccionadora, de maneras variables y muy personales, según las circunstancias y la sensibilidad del receptor. En esta ocasión y para fines de esta presentación, me referiré en

especial a algunos de los textos que conforman el libro, sin que esto signifique desconocer el interés o el valor de todos los textos incluidos en el volumen, ya sea en cuanto textos literarios, como ensayos, testimonios personales o como frutos de la elaboración íntima de ciertas vivencias o en tanto expresiones poéticas de las propias emociones, reflexiones, conocimientos, inquietudes y experiencias, y en algunos casos, como ficciones literarias. Mi propósito es tan solo resaltar ciertos aspectos del libro que, como lectora, me parecen particularmente relevantes y significativos, que quisiera compartirles. Me limitaré, en algunos casos, a citar unas frases sueltas y agudas, desparramadas en el libro, porque condensan reflexiones profundas, y comentaré después tres textos de manera más particular. Como en todo, las preferencias literarias y el estado de ánimo del momento desempeñan su papel en la elección. A veces simplemente por una especie de fototropismo emocional, por eludir la depresión y la tristeza, o por sentirme más acogida o segura en un terreno menos angustiante.

Empezaré por leerles algunas líneas y frases tomadas de diversos textos del libro que condensan experiencias y reflexiones profundas, como ésta de Arnoldo Kraus en *Notas de un enfermo terminal*:

“[...] Decir adiós con entereza para herir menos a los tuyos debe ser el culmen del diálogo entre quien muere y quienes se quedan. ¿Es eso factible?, ¿se puede?, ¿es posible lograrlo? Escribir ayuda. Estas palabras son fragmentos de un pequeño relato y un encuentro imprescindible, conmigo, con los míos [...] Escribir atempera el dolor [...] El último adiós es algo más que dolor. Es una vivencia diferente e indescifrable. [...] Intentas ser íntegro” (pp. 132-133).

Encuentro en estas líneas ecos del *Fedón* platónico. Sólo que Sócrates, según Platón, se limitó a componer antes de morir un texto poético en desagravio de la Musa (*Fedón* 61b), pues prefirió siempre la palabra hablada a la escrita (*Fedro*) y se despidió de los suyos, su mujer e hijos, primero, y después, de sus amigos filósofos con un diálogo tranquilo y consolador, una *therapeia psyches*.

Sobre el significado y el valor de la salud, Alberto Lifshitz, en *La salud de cada quien*, nos dice: “La salud es, ciertamente, un *desiderátum* [“lo mejor que se puede desear en la cosa de que se trata”, según el *Diccionario* de María Moliner] que suele tener prioridad entre los valores de la vida. Ayuda a sentirse bien, propicia una mayor supervivencia y es la plataforma a partir de la cual se desarrollan las potencialidades humanas [...] El

asunto es cuáles son los límites” (p. 149). Esta cuestión ocupa el centro de su relato, inspirado en un caso clínico de una paciente obsesionada con el peso y la apariencia física, que encierra un alcance filosófico mayor, que el autor deja ver con claridad, como un problema abierto y complejo que atañe primariamente a cada individuo en lo personal, aunque nos inquiete y nos preocupe a todos, y que la bioética tiene como uno de los principales ejes del debate en torno a la vida digna.

En una línea de reflexión próxima a la anterior, citaré de *La invencible*, de Vicente Quirarte: “Pidamos merecer el tiempo en que si ya nada podemos decir, estamos dispuestos a aceptar otras formas, no necesariamente indignas, de existir. O si ha llegado el momento de borrarlos por completo” (281).

Los temas del sentido, la dignidad y la calidad de la vida aparecen de manera recurrente en la obra, tratados desde distintos ángulos. Como en *¿Hasta dónde la lucha?*, de Marcelo Páramo Díaz, donde el médico y amigo del paciente se pregunta al final: “¿la calidad de vida se debe sacrificar a cambio de sobrevivencia?” (p. 267) y que el relato nos deja abierta, a todos, como tarea. Pregunta difícil pero ineludible, que nos concierne por igual y que los médicos no deberían decidir nunca de manera unilateral.

La otra historia clínica permite escuchar las voces tanto de enfermos como de médicos, y propicia un diálogo vivo, franco y directo entre unos y otros. Los médicos exponen sus propias reflexiones acerca de la enfermedad, la vida y la muerte, desde su horizonte profesional y al mismo tiempo como seres humanos sensibles y dispuestos a escuchar la voz de los enfermos. En palabras de Alicia Rebolledo Libreros: “Las numerosas lecciones de vida que mis pacientes moribundos me habían dejado antes de partir” (*La cita*, p. 320). Antonio de la Torre Bravo, por ejemplo, en relación con la importancia del diálogo y la comunicación del médico con sus pacientes, en *El director espiritual*, aborda el tema del temor a la muerte y la posible función terapéutica de la conversación entre médico y paciente, si no curativa, al menos consoladora: “reanudaremos esta conversación; hablar y compartir ya es de por sí una forma de descubrir soluciones ya existentes en nosotros mismos” (398). El médico dispuesto a hablar y comunicarse con el enfermo o la enferma sin que con ello aspire o pretenda fungir como un guía espiritual suyo, sino tan solo comportarse como otro ser humano tan perplejo como él o ella, pero no distante ni ajeno, sino capaz de

escucharlo, de dialogar con el otro o la otra y acompañarlos en cierto modo en su propio tránsito.

Leeré unas líneas escritas por Jaime Lozano Alcázar en un tono muy distinto, sobre la “recuperación” de un paciente aquejado de cataratas. Detrás de un conjunto de detalles aparentemente triviales del relato *El caballito de bronce*, aparecen aspectos relevantes e idiosincrásicos de nuestra cultura que la narración de Lozano Alcázar hace patentes, como la precariedad e insuficiencia del sistema de salud pública, y dirige nuestra mirada a las relaciones de mutua dependencia y solidaridad entre los enfermos y las personas cercanas que los apoyan y cuidan, vínculos que no dejan de estar traspasados y articulados con las distintas relaciones de poder que conforman nuestras formas de vida social:

[...] Al día siguiente de la operación nuevamente llegaron al consultorio. Albina guiaba. En cuanto le fue retirado el apósito que cubría el ojo operado y Odilón lo abrió, no pudo reprimir su sorpresa, se dibujó una amplia sonrisa en su rostro y con voz enérgica dijo: Vieja ya veo, ahora tú te vas atrás” (*El caballito de bronce*, p. 161).

Leeré en seguida algunas frases que condensan vivencias y estados de ánimo, tales como “...no sé de dónde saqué tanto dolor, ni de dónde tanta falta de rumbo” (*Cuando la vida pierde sentido*, Andrea Montiel Rimoch, p. 194).

“Ya he olvidado lo que es estar de pie, erguida, tener la altura suficiente para ignorar los pubis que son la carta de presentación de quien pasa junto a mi cama” (*Vergüenza*, María Esther Núñez, p. 236). Un texto fino y rico en matices y contrastes.

Me referiré ahora a tres relatos. El primero, *Basado en evidencias*, un cuento macabro excelente. Su autor, Samuel Ponce de León, nos ofrece un caso de filantropía extrema: el personaje principal descubre que su entrañable tía, gravemente enferma y enteramente desvalida, sufre el maltrato cotidiano y sádico del marido “sufrido”, fiel e hipócrita, y basado en tan claras evidencias, el sobrino decide liberarla de una manera radical.

El segundo relato, *Souvenir*, de Rogelio Vega, es un cuento menos futurista y de ciencia ficción de lo que cabría pensar, cuya trama gira en torno al proceso de envejecimiento. El autor sitúa la narración en una etapa futura de nuestra civilización, que ha logrado por fin retardar y erradicar casi por completo la vejez mediante eficaces y costosos tratamientos. El lector se ve llevado a meditar sobre el proceso de envejecer y su significado en una cul-

tura que se resiste a aceptar la vejez y a experimentarla como parte de la vida misma.

Por último, me referiré al texto de Vicente Quirarte, *La invencible*, título que juega con el nombre de una cantina del Barrio de San Ángel. El autor vierte sus reflexiones existenciales más íntimas, a partir de sus propias vivencias e inquietudes en torno al suicidio de su padre. Quirarte cita como epígrafe, en el idioma original, las palabras con que Albert Camus abre *El mito de Sísifo*, que yo leeré en seguida abreviadas y traducidas al español: “No hay más que un problema filosófico verdaderamente serio: el suicidio. Juzgar que la vida vale o no vale la pena de que se la viva es responder a la pregunta fundamental de la filosofía...”¹ Quirarte reconstruye el sitio y la escena que intenta revivir y se esfuerza inútilmente por entender: “No solo porque yo no estaba en la Ciudad de México cuando los seres más próximos a la familia comenzaron a hablar, con piadoso y bien intencionado eufemismo, del accidente que había sufrido el maestro Quirarte, me obsesioné por reconstruir cada momento de su estar en el mundo” (p. 279). Testimonio y meditación profunda sobre la vida, la escritura, la locura, la desesperación y la muerte.

Nadie está nunca con quien decide poner fin a su propia vida de una buena vez. Todo es páramo, soledad y angustia para él. Quirarte, hijo, se debate y se propone arduamente descifrar y enfrentar a un mismo tiempo las razones de Quirarte padre, y en el camino, se esfuerza por buscar, asir y reunir los contados destellos luminosos que su memoria le trae de su padre, como aquélla carcajada que recuerda haber escuchado un día de niño, la carcajada “que nunca debió de haberlo abandonado” y a la que él mismo se aferra para que no lo abandone (291).

“Mi padre apostó sus mejores cartas a la palabra escrita. No escribir era morir. La vida es mejor que la escritura, pero el estigma de nuestra tribu permanece, para bien o para mal, como el fuego de San Telmo en que templaban sus armas los arponeros del *Pequod*, en la atroz y maravillosa aventura de Herman Melville que llevo tatuada en el alma. Vencer la blancura, sí. Conservar el honor, la varonía, pero mantener a raya los embates de la sombra” (p. 289).

[...] El poema de mi padre Rubén puede leerse como: escribo para aquellos que, no obstante su desamparo, gracias a su desamparo, forjan las armas para enfrentar mejor el ignorado heroísmo de ser hombre. A *La Invencible* se llega con preguntas. Jamás se sale con respuestas. La verdadera invencible, la otra, la temible, no abre los domingos” (p. 290)

Antes de terminar mi presentación, leeré unas líneas más adelante del mismo texto:

“[...] Con su última clase, el maestro dejó una tarea, pero no esperó que los de su sangre la hiciéramos. Yo quise empezarla el día en que murió y no la he terminado en esta sucesión de años que ya van siendo muchos. La intento en la mesa de trabajo que fue suya, donde *vivió, escribió y amó*. Trato de no ser como él. Soy inevitablemente, como él. Vivir es escribir con todo el cuerpo. Resistir es más digno que existir” (291).

El arte y la filosofía nos abren una infinidad de mundos y de horizontes de comprensión y de reflexión, y sin la lectura muchos de esos mundos resultarían oscurecidos o quedarían olvidados y clausurados para nosotros. Felicito de la manera más entusiasta y calurosa a la Editorial Palabras y Plumas, y en especial a Linda Dabbah y a Alberto Lifshitz por la edición y publicación de este magnífico libro, lo mismo que a la diseñadora y todos los autores

que colaboraron en él, e invito a todos los asistentes a leer completa *La otra historia clínica*.

Carmen Trueba Atienza
Ciudad Universitaria
Salón de Actos, Facultad de Filosofía y Letras
U. N. A. M.
Jueves 20 de septiembre de 2012

REFERENCIA

1. Camus, Albert, *El mito de Sísifo*, trad. Luis Echávarri, segunda reimpresión, Buenos Aires, Editorial Losada, Colección Cásicos Losada, 2003, p. 15.

Manuel Ramiro H.

Andreae Vesalii
De Humani Corporis Fabrica
Facsimilar
México, 2011

Andreae Vesalii. *De Humani Corporis Fabrica. Libri Septem. Baseileae MDXLIII. Iunio. Edición Facsimilar*. México. Fomento Cultural Banamex. Academia Mexicana de Cirugía. 2011. Tuve la suerte de tener conmigo esta maravillosa obra durante unos días, tiempo en el que pude ojearlo y hojearlo detenidamente. Se trata de una edición facsimilar de la primera edición de *La Fabrica*, del original que se encuentra guardado en la Biblioteca Palafoxiana, en la Ciudad de Puebla. El libro es el logro de un esfuerzo conjunto del Gobierno del Estado de Puebla, de Fomento Cultural Banamex y de la Academia Mexicana de Cirugía. Tiene varios prólogos, uno del Gobernador Moreno Valle, otro de José Antonio Carrasco de la Academia Mexicana de Cirugía y uno más escrito de forma conjunta por Roberto Hernández Ramírez y Alfredo Harp Helú de Fomento Cultural Banamex, en los que nos enteramos de las intenciones y acciones para publicar la obra, desde luego se trata de motivaciones extraordinarias, acciones destacadas que consiguen un logro asombroso. Llama mucho la atención, que la obra

es descubierta cuando la Biblioteca Palafoxiana es restaurada en 1999 después que un temblor, que sucedió en la Ciudad de Puebla, la dañó considerablemente. Fomento Cultural Banamex patrocina la restauración y al ordenar su contenido, entre otras obras es descubierta esta primera edición de la obra de Andrés Vesalio. Gestiones de varios presidentes de la Academia de Cirugía consiguen los permisos y patrocinios para esta hermosa edición facsimilar.

El libro va precedido de un estudio de Carlos Fernández del Castillo Sánchez, en el que se destaca que el autor es un gran conocedor y admirador de la obra de Vesalio. Este prefacio nos describe con detalle, para mayor mérito lo hace brevemente, como Vesalio consigue escribir su libro después de grandes estudios realizados al mismo tiempo con paciencia e intensidad y de utilizar sus capacidades y encantos para conseguir los permisos necesarios para su publicación; hace una descripción de los contenidos de los siete libros destaca los contenidos del índice final. Realiza una descripción y un análisis de la portada del libro, lo que requiere de conocimientos e imaginación, también lo hace con la segunda página, en la que aparece una representación de Vesalio con un miembro superior diseccionado. Nos relata como se consiguen los grabados con el trabajo de muchos artistas supervisados por Vesalio, donde destacan los trabajos de *Calcar*, de quién se origina

el concepto de copiar con papel, papel calca para calcar. Fernández del Castillo no se hace partícipe de la versión que las tablas de xilografía para los grabados fueran hechas por *Vecellio Tiziano*, pero es muy probable que sí se realizaran en su taller. Dentro de la bibliografía que nos ofrece destaca una traducción al español de *La Fabrica* con un prólogo de Laín Entralgo, que habrá que intentar conseguir. El escrito de Fernández del Castillo hace digno prefacio de la edición.

El facsimilar de un incunable es en sí un grato acontecimiento; ver, leer un libro realizado antes de 1501 constituye por sí mismo una emoción particular, pero si además se trata del primer libro científico de la humanidad esta emoción puede ser mucho mayor. No sé si *La Fabrica* es el primer libro científico (creo que sí), pero si es el primer libro científico médico, constituye el inicio de un

cambio que dura hasta el momento y que probablemente no terminará nunca, la búsqueda de nuevos conocimientos. Está escrito con el resultado de la observación y el análisis de los trabajos de Vesalio, es el primer libro que contiene resultados de los estudios, y deja a un lado los conocimientos acumulados a través de siglos, casi todos sin comprobar. Es además un libro que tiene claros fines educativos porque contiene indicaciones y sugerencias para realizar las disecciones y conservar los materiales.

El esfuerzo de la Academia Mexicana de Cirugía, de Fomento Cultural Banamex y del Gobierno del Estado de Puebla es digno de agradecimiento y de felicitación. Es sabido que las ediciones facsimilares no pueden ser muy grandes (ésta fue de 1000 ejemplares), pero quizá pueda realizarse una *edición facsimilar electrónica* para que muchos más médicos la podamos tener y disfrutar.

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.** Expresé 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