



EDITORIAL

- 345 **Medicina Interna de México en Scimago y Scopus**
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 347 **El ancho de distribución de glóbulos rojos como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva agudizada**
César de Jesús Ballesteros-Arévalo
- 351 **Relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en pacientes con preeclampsia**
Jesús Duarte-Mote, Miguel Jiménez AJ, Víctor Lee-Eng C, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Mari Carmen Jiménez A, Graciela Sánchez R, Julio Verduzco P, Jesús Calvo C
- 356 **Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad**
Jorge Alberto Barragán-Garfías, Mario Pérez-Cristóbal, Adolfo Camargo-Coronel, Miguel Ángel Vázquez-Zaragoza, Leonor Barile-Fabris, Jesús Duarte-Mote, Mari Carmen Jiménez-Andrade, Graciela Sánchez-Rojas, Rogelio F Espinosa-López, Socorro Romero-Figueroa
- 363 **Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JAK-1 y JAK-2 ruxolitinib**
Pablo Vargas-Viveros, Rafael Hurtado-Monroy, Myrna Gloria Candelaria-Hernández
- 370 **Factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos laborales**
Leticia Arenas-Ortiz, Óscar Cantú-Gómez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 380 **Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico**
Raúl Carrillo-Esper, Teresa de la Torre-León
- 388 **Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio**
José Fidencio Mata-Vicente
- 399 **Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria**
Miguel Galindo-Campos, Lizett Carrillo-Ocampo, Fernando Cortázar-Benítez, Alfredo Aisa-Álvarez, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 404 **Teléfonos inteligentes y tabletas. ¿Una herramienta o una barrera en la atención del paciente?**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Rodolfo Palencia Díaz

CASOS CLÍNICOS

- 410 **Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con esfuerzo y revisión de la bibliografía**
José Ramón Caçelín Garza, Susana Díaz Gutiérrez
- 424 **Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica**
Al David Vázquez-Flores, Andrés Domínguez-Borgua, César Queza-Burgos, Diana Karen Cortés-Contreras, Jair Francisco Martín
- 431 **Pioderma gangrenoso en un dedo de una mujer joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica**
Carlos S Ron-Guerrero, Ana Lucía Ron-Magaña, Esperanza Barrera-Chairez
- 436 **Micetoma abdominal, manifestación inusual tratada con imipenem y amikacina**
Juan Basilio López-Zaldo, Ana Priscilla Hernández-Ortega, Jaime Arias-Amaral, Pedro González-Esqueda
- 442 **Pancreatitis aguda por hiperparatiroidismo debido a deficiencia de vitamina D3 (causa no descrita)**
Mariana Monroy-Saint-Martin, Paola Roldán-Sarmiento, Héctor Murrieta-González, Moisés Mercado, José Halabe-Cherem

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 445 **La invención del amor. José Ovejero editor. Anagrama. México 2013**
Manuel Ramiro H
- 445 **El aprendizaje de la clínica. Luis Alejandro Santana Chávez, Alberto Lifshitz, José Luis Martín Castillo Ayala, Sergio Emilio Prieto Miranda editores. Edición de los autores. Guadalajara, México 2013.**
Manuel Ramiro H

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2012-2013

Presidente

Jesús Ruiz Macossay

Vicepresidente

Alejandro Cárdenas Cejudo

Primer Secretario Propietario

Eduardo Meneses Sierra

Tesorero

María Luisa Orduña Garrido

Segundo Secretario Propietario

(Actividades Científicas)

César Alejandro Arce Salinas

Vocal de Admisión y Filiales

Rodolfo René Acosta Domínguez

Vocal de Comunicación Social

Jorge Escobedo de la Peña

Primer Secretario Suplente

Carlos Lenin Pliego Reyes

Subtesorero

Aurora María Cristina Orzechowski Rallo

Segundo Secretario Suplente

(Actividades Científicas)

Alfredo Torres Viloria

Vocal de Admisión y Filiales

José Luis Antonio Toriz Melchor

Vocal de Comunicación Social

Virginia Hipólita Sánchez Hernández

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Christopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)
Estefan Lindgren (Suecia)
Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
Edith Flores Hernández

Planeación estratégica

Ernesto Alcántar Luna
Roberto López Espinosa

Relaciones internacionales

Victor Huggo Cordova Pluma
Haiko Nellen Hummel

Labor editorial

Alberto Lifshitz K
José Halabe Ch
Ricardo Juárez O

Investigación clínica

Sandra Carlota Treviño Pérez
Esperanza Martínez Abundis

Educación Médica

Francisco Rafael Anaya Gómez
Alejandro Arce Salinas

Enlace legislativo

Heriberto Martínez Camacho
Alejandro Cárdenas Cejudo

Gestión de calidad

Héctor Aguirre Gas
Rodolfo Cano Jiménez

Peritaje y Servicio Social Profesional

Rubén Antonio Gómez Mendoza
Germán Vargas Ayala

Ética y Bioética Médica

María del Carmen Cedillo Pérez
María Antonieta Calderón Márquez

4

Volumen 29
julio-agosto, 2013

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 Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedrito Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.: (442) 220 8969.

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.

Fotografía de portada: *La lección de anatomía del Dr. Nicolaes Tulp* (1632) de Rembrandt indica la importancia de la anatomía en el siglo XVII para la enseñanza de la medicina, una herencia del Renacimiento. Mauritshuis, La Haya.



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 345 *Medicina Interna de México en Scimago y Scopus*
Manuel Ramiro H

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 347 El ancho de distribución de glóbulos rojos como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva agudizada
César de Jesús Ballesteros-Arévalo
- 351 Relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en pacientes con preeclampsia
Jesús Duarte-Mote, Miguel Jiménez AJ, Víctor Lee-Eng C, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Mari Carmen Jiménez A, Graciela Sánchez R, Julio Verduzco P, Jesús Calvo C
- 356 Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad
Jorge Alberto Barragán-Garfias, Mario Pérez-Cristóbal, Adolfo Camargo-Coronel, Miguel Ángel Vázquez-Zaragoza, Leonor Barile-Fabris, Jesús Duarte-Mote, Mari Carmen Jiménez-Andrade, Graciela Sánchez-Rojas, Rogelio F Espinosa-López, Socorro Romero-Figueroa
- 363 Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JAK-1 y JAK-2 ruxolitinib
Pablo Vargas-Viveros, Rafael Hurtado-Monroy, Myrna Gloria Candelaria-Hernández
- 370 Factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos laborales
Leticia Arenas-Ortiz, Óscar Cantú-Gómez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 380 Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico
Raúl Carrillo-Esper, Teresa de la Torre-León
- 388 Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio
José Fidencio Mata-Vicente
- 399 Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria
Miguel Galindo-Campos, Lizett Carrillo-Ocampo, Fernando Cortázar-Benítez, Alfredo Aisa-Álvarez, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene

EDITORIAL

- 345 *Medicina Interna de México in Scimago and Scopus*
Manuel Ramiro H

ORIGINAL ARTICLES

- 347 Red Cell Distribution Width as Prognosis Marker in Hospitalized Patients Due to Acute Congestive Heart Failure
César de Jesús Ballesteros-Arévalo
- 351 Relationship of Intravascular Microangiopathic Hemolysis and Renal Dysfunction in Patients with Preeclampsia
Jesús Duarte-Mote, Miguel Jiménez AJ, Víctor Lee-Eng C, Socorro Romero F, Rogelio F Espinosa L, Mari Carmen Jiménez A, Graciela Sánchez R, Julio Verduzco P, Jesús Calvo C
- 356 Cynical, X-ray and Ultrasonographic Assessment in Hemophilic Arthropathy and Its Correlation with the Severity of the Disease
Jorge Alberto Barragán-Garfias, Mario Pérez-Cristóbal, Adolfo Camargo-Coronel, Miguel Ángel Vázquez-Zaragoza, Leonor Barile-Fabris, Jesús Duarte-Mote, Mari Carmen Jiménez-Andrade, Graciela Sánchez-Rojas, Rogelio F Espinosa-López, Socorro Romero-Figueroa
- 363 Improvement of Quality of Life and Symptomatic Response in Patients with Primary, postpolycythemia Vera and post-Thrombocythemia Myelofibrosis Treated with JAK-1 and JAK-2 Inhibitor Ruxolitinib
Pablo Vargas-Viveros, Rafael Hurtado-Monroy, Myrna Gloria Candelaria-Hernández
- 370 Risk Factors of Labor Chronic Musculoskeletal Disorders
Leticia Arenas-Ortiz, Óscar Cantú-Gómez

REVIEW ARTICLES

- 380 Copeptin. A New and Interesting Prognostic Biomarker
Raúl Carrillo-Esper, Teresa de la Torre-León
- 388 Anoxo Ischemic Encephalopathy After Cardiac Arrest
José Fidencio Mata-Vicente
- 399 Inhibitors of Sodium-Glucose Transporter Type 2 in the Treatment of Diabetes Mellitus: Glycemic Control by Glucosuria
Miguel Galindo-Campos, Lizett Carrillo-Ocampo, Fernando Cortázar-Benítez, Alfredo Aisa-Álvarez, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz-Greene

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 404 **Teléfonos inteligentes y tabletas. ¿Una herramienta o una barrera en la atención del paciente?**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Rodolfo Palencia Díaz

CASOS CLÍNICOS

- 410 **Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con esfuerzo y revisión de la bibliografía**
José Ramón Cacelín Garza, Susana Díaz Gutiérrez
- 424 **Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica**
Al David Vázquez-Flores, Andrés Domínguez-Borgua, César Queza-Burgos, Diana Karen Cortés-Contreras, Jair Francisco Martín
- 431 **Pyoderma gangrenoso en un dedo de una mujer joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica**
Carlos S Ron-Guerrero, Ana Lucía Ron-Magaña, Esperanza Barrera-Chairez
- 436 **Micetoma abdominal, manifestación inusual tratada con imipenem y amikacina**
Juan Basilio López-Zaldo, Ana Priscilla Hernández-Ortega, Jaime Arias-Amaral, Pedro González-Esqueda
- 442 **Pancreatitis aguda por hiperparatiroidismo debido a deficiencia de vitamina D3 (causa no descrita)**
Mariana Monroy-Saint-Martin, Paola Roldán-Sarmiento, Héctor Murrieta-González, Moisés Mercado, José Halabe-Cherem

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 445 **La invención del amor. José Ovejero editor. Anagrama. México 2013**
Manuel Ramiro H
- 445 **El aprendizaje de la clínica. Luis Alejandro Santana Chávez, Alberto Lifshitz, José Luis Martín Castillo Ayala, Sergio Emilio Prieto Miranda editores. Edición de los autores. Guadalajara, México 2013.**
Manuel Ramiro H

OPINION ARTICLE

- 404 **Smart Phones and Tablets. A Tool or a Barrier in the Patients Care?**
Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Rodolfo Palencia Díaz

CLINICAL CASES

- 410 **Rhabdomyolysis. A report of Two Cases Related to Effort and Bibliographical Review**
José Ramón Cacelín Garza, Susana Díaz Gutiérrez
- 424 **Eclampsia and Complete HELLP Syndrome: the Extreme of Obstetric Complication**
Al David Vázquez-Flores, Andrés Domínguez-Borgua, César Queza-Burgos, Diana Karen Cortés-Contreras, Jair Francisco Martín
- 431 **Pyoderma Gangrenosum in a Finger of a Young Woman with Unspecific Chronic Ulcerative Colitis**
Carlos S Ron-Guerrero, Ana Lucía Ron-Magaña, Esperanza Barrera-Chairez
- 436 **Abdominal Mycetoma, Unusual Manifestation Treated with Imipenem and Amikacine**
Juan Basilio López-Zaldo, Ana Priscilla Hernández-Ortega, Jaime Arias-Amaral, Pedro González-Esqueda
- 442 **Acute Pancreatitis by Hyperparathyroidism due to Vitamin D3 Deficiency (not-Described Cause)**
Mariana Monroy-Saint-Martin, Paola Roldán-Sarmiento, Héctor Murrieta-González, Moisés Mercado, José Halabe-Cherem

THE INTERNIST CORNER

- 445 **La invención del amor. José Ovejero editor. Anagrama. México 2013**
Manuel Ramiro H
- 445 **El aprendizaje de la clínica. Luis Alejandro Santana Chávez, Alberto Lifshitz, José Luis Martín Castillo Ayala, Sergio Emilio Prieto Miranda editors. Edición de los autores. Guadalajara, México 2013.**
Manuel Ramiro H

Medicina Interna de México en Scimago y Scopus

Manuel Ramiro H

Scopus ha desarrollado un índice bibliométrico muy complejo, Scimago. Este índice propone una medición y clasificación de las publicaciones científicas que analiza diversos aspectos, propone un índice, el Scimago Journal & Country Rank (SJR). Para ello analiza las publicaciones de una gran cantidad de revistas; en el caso de las dedicadas a la medicina revisa 5312, publicadas en 226 países. Es un trabajo exhaustivo, que seguramente requiere una gran cantidad de recursos, lo hace Elsevier, una editorial que publica numerosas revistas médicas, lo que podría darle al índice un sesgo; sin embargo, se trata de una editorial muy prestigiada, que seguramente cuida que esta posibilidad aparezca lo menos posible en los resultados.

El SJR analiza varios aspectos, el número de citas por documento, en los 2, 3 y 4 años anteriores. Analiza las citas provenientes de la misma revista, el número de artículos susceptibles de ser citados en el mismo periodo, el número de artículos que reciben cita, y la participación internacional, con ello elabora el SJR. La revista que consigue en 2011 la clasificación más altas es *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* con un JCR de 24.976. Como toma en cuenta más aspectos, no corresponde exactamente al Factor de Impacto, que consiste en medir el número de citas que recibe la revista dividido entre el número de trabajos publicados por la misma revista durante un año, y que es la forma más usual de clasificar el valor de una revista, probablemente sea otra forma de medirlo, más elaborado más complejo.¹

A los países los clasifica por el número de trabajos publicados, total de citas recibidas, cantidad de citas

por artículo y de autocitas. México ocupa el lugar vigesimotercero, aunque con muchos millones de diferencia entre los trabajos publicados, las citas recibidas y con una diferencia también notable en el número de citas recibidas por artículo.²

De las revistas médicas mexicanas, sólo consideran 22, no toman en cuenta los *Archives of Medical Research* que si bien tienen un origen local, aparece publicada en Estados Unidos, al parecer por convenios entre su patrocinador y la editorial que la produce; otra publicación excluida es la *Gaceta Médica de México*, que aparece publicada en Venezuela, sin que exista una explicación suficiente, puede tratarse de un error. Entre las revistas mexicanas hay ausencias notables, quizá la que más destaca sea el *Boletín del Hospital Infantil de México*, una publicación con gran prestigio y larga historia.

Lo que resulta realmente alentador es que *Medicina Interna de México* se encuentre en el catálogo de SJR, ocupa el lugar número 13 entre todas las revistas publicadas en nuestro país, todavía lejos de las metas y los anhelos que los que nos dedicamos al esfuerzo de publicarla, pero ya con algunos resultados que motivan nuestro trabajo, lo que seguramente hará que lo realicemos con mayor entusiasmo.

La revista mexicana con más alta calificación por la SJR es *Annals of Hepatology* con 0.526, es sorprendente y motivador que haya logrado tan buenos resultados y en tampoco tiempo. *Archives of Medical Research* y *Salud Pública de México* están catalogadas en el segundo cuartil de las publicaciones, *Salud Mental*, *Revista de Investigación Clínica*, *Revista Alergia de México*, *Ginecología y Obstetricia de México*, *Archivos de Cardiología de México* y *Acta Ortopédica Mexicana* se ubican en el tercer cuartil, las demás en el cuarto.

Habrá que realizar un mayor esfuerzo en todos los aspectos editoriales con el fin de seguir siendo tomados en cuenta por los índices, ir mejorando en los niveles de clasificación, al ir ascendiendo seguramente iremos recibiendo trabajos que puedan ser mayormente citados, más trabajos clasificables en los diferentes aspectos. No perdiendo de vista que las revistas tienen un nicho, están dirigidas a un grupo particular entre el que difunde o trata de difundir el conocimiento, no se debe dejar de lado que *Medicina Interna de México* está dirigida a los internistas. Otro aspecto muy importante es el que corresponde al financiamiento de las publicaciones, muchas son subvencionadas por organismos que, afortunadamente, hacen una

inversión muy costosa, otras cobran sumas importantes a los autores para poder revisar sus artículos y publicarlos o, bien, tienen un largo y tradicional sistema de suscripciones. Es de hacer notar que si bien *Medicina Interna de México* es patrocinada y avalada por el Colegio de Medicina Interna de México, hace muchos años que es autosuficiente y no representa ninguna carga financiera para el Colegio.

REFERENCIAS

1. www.scimagojr.com/journalsearch.php
2. <http://www.scimagojr.com/countryrank.php>

El ancho de distribución de glóbulos rojos como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva agudizada

César de Jesús Ballesteros-Arévalo

RESUMEN

Antecedentes: el ancho de distribución de glóbulos rojos forma parte del reporte rutinario de la biometría hemática completa. Este parámetro suele estar elevado en pacientes con eritropoyesis infecciosa, cuando aumenta la destrucción de los eritrocitos o posterior a transfusiones sanguíneas. El ancho de distribución de glóbulos rojos también se incrementa en otros procesos patológicos, como: desnutrición, enfermedad hepática, cáncer de colon oculto y metástasis a la médula ósea.

Objetivo: determinar la asociación entre el ancho de distribución elevado de glóbulos rojos y la muerte hospitalaria por cualquier causa.

Material y método: estudio retrolectivo de casos y controles. Se midió el ancho de distribución de glóbulos rojos al ingreso de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva agudizada.

Resultados: se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico al ingreso de insuficiencia cardiaca congestiva agudizada. Sólo hubo tres defunciones. Diecinueve pacientes tuvieron un ancho de distribución de glóbulos rojos elevado al ingreso; sin embargo, ninguno de ellos falleció. Sólo en 13 pacientes la estancia hospitalaria fue larga, siete de ellos con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado.

Conclusiones: se descartó la hipótesis de que los pacientes con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado tienen mayor mortalidad hospitalaria, debido a que todos los que fallecieron tenían un ancho de distribución de glóbulos rojos en los límites normales.

Palabras clave: ancho de distribución de glóbulos rojos, insuficiencia cardiaca congestiva agudizada.

ABSTRACT

Background: Red cell distribution width is part of the routine report of complete hematic biometry. This parameter usually is high in patients with ineffective erythropoiesis, when there is increased erythrocytes destruction or after blood transfusions. Red cell distribution width is also increased in other pathological processes, such as malnutrition, liver disease, colon cancer and bone marrow metastasis.

Objective: To determine the association between high red cell distribution width and intrahospitalary death due to any cause.

Material and method: A case-control retrospective study was done in which red cell distribution width was measured at entering of patients with acute congestive heart failure.

Results: Thirty-two patients with entering diagnosis of acute congestive heart failure were included in the study. There were only three deaths. Nineteen patients had increased red cell distribution width at entering; however, none of them died. Only 13 patients had a long intrahospitalary stay, seven of them with increased red cell distribution width.

Conclusions: Hypothesis of patients with increased red cell distribution width have higher intrahospitalary mortality was discarded, because all patients who died had a red cell distribution width into the normal ranges.

Key words: red cell distribution width, acute congestive heart failure.

Residente de segundo año de Medicina Interna, Departamento de Educación e Investigación en Salud, Hospital Christus Muguerza de Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. César de Jesús Ballesteros Arévalo, cesar_ballesteros@hotmail.com

Recibido: 7 de enero 2013.
Aceptado: marzo 2013.

Este artículo debe citarse como: Ballesteros-Arévalo CJ. El ancho de distribución de glóbulos rojos como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva agudizada. Med Int Mex 2013;29:347-350.

www.nietoeditores.com.mx

El ancho de distribución de glóbulos rojos (*red cell distribution width* o RDW) forma parte del reporte rutinario de la biometría hemática completa. Se calcula con la desviación estándar del volumen eritrocitario entre el volumen corpuscular medio; el resultado se multiplica por 100.¹ Este parámetro se utiliza frecuentemente como coadyuvante en el diagnóstico diferencial de anemia. El ancho de distribución de glóbulos rojos suele estar elevado en pacientes con eritropoyesis infecciosa (deficiencia de hierro, folato o vitamina B₁₂) cuando se incrementa la destrucción de los eritrocitos (hemólisis) o posterior a transfusiones sanguíneas. El ancho de distribución de glóbulos rojos también se incrementa en otros procesos patológicos, como desnutrición, enfermedad hepática, cáncer de colon oculto y metástasis a la médula ósea.²

Kushang y su grupo encontraron que el ancho de distribución de glóbulos rojos elevado se asoció con mayor mortalidad de adultos mayores de 45 años.³ Felker y colaboradores fueron los primeros en identificar al ancho de distribución de glóbulos rojos elevado como predictor independiente de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva del estudio CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*).²

El mecanismo por el que el ancho de distribución de glóbulos rojos se eleva en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva se desconoce. Varios estudios sugieren que el ancho de distribución de glóbulos rojos puede relacionarse con el grado de inflamación, el estado nutricional y la producción inadecuada de eritropoyetina.^{4,5} La insuficiencia cardiaca se asocia con un estado inflamatorio crónico, por lo que el incremento de citocinas inflamatorias ejerce un efecto en la función de la médula ósea y el metabolismo del hierro y se eleva el ancho de distribución de glóbulos rojos.

En varios estudios prospectivos y retrospectivos se observó que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y ancho de distribución de glóbulos rojos elevado tienen más morbilidad y mortalidad.⁶⁻⁸ En estos estudios se les dio seguimiento a los pacientes durante meses o años y se observó la mortalidad por cualquier causa y la tasa de rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.⁹ El ancho de distribución de glóbulos rojos se mide en una sola ocasión o se analiza su cambio durante la hospitalización del paciente. En este estudio se analiza si existe

relación entre el ancho de distribución de glóbulos rojos y el número de días de estancia y muerte intrahospitalaria en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca congestiva agudizada.

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca congestiva agudizada es motivo común de internamiento de pacientes adultos. A medida que aumente la población de adultos mayores en los próximos años, se incrementará la prevalencia de la enfermedad y se necesitarán más recursos en salud para su atención. Existen varios estudios de imagen o de laboratorio (por ejemplo, el péptido natriurético tipo B) para establecer el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva; sin embargo, suelen tener un costo elevado. El ancho de distribución de glóbulos rojos es un parámetro que se obtiene a menor costo y está ampliamente disponible, por lo que con su uso se optimizan los recursos hospitalarios.

El objetivo primario de esta investigación fue determinar la asociación entre el ancho de distribución de glóbulos rojos elevado y la muerte hospitalaria por cualquier causa. El objetivo secundario fue observar la asociación entre el ancho de distribución de glóbulos rojos y los días de estancia hospitalaria. Esta se consideró prolongada cuando fue de siete o más días. El ancho de distribución de glóbulos rojos se consideró elevado cuando fue mayor de 14.5%.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrolectivo de casos y controles en el que se revisó la base de datos de la residencia de Medicina Interna del Hospital Christus Muguerza de Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México, en la que se registraron pacientes hospitalizados de mayo de 2011 a octubre de 2012. Se obtuvo una muestra por conveniencia. Se seleccionaron los pacientes ingresados al hospital con insuficiencia cardiaca congestiva agudizada e insuficiencia cardiaca congestiva conocida o con diagnóstico nuevo de insuficiencia cardiaca congestiva agudizada. El diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva se realizó con los criterios de Framingham.¹⁰

Ética

El trabajo se realizó con previa autorización del Centro de Investigación y del Comité de Bioética y Bioseguridad del

grupo Christus Muguerza. Puesto que los datos se obtuvieron únicamente del expediente clínico de los pacientes no se requirió el consentimiento informado.

Diseño

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva agudizada con al menos una medición del ancho de distribución de glóbulos rojos durante su estancia hospitalaria.

Criterios de exclusión: pacientes con neoplasias malignas activas, enfermedades reumatológicas, transfusiones en los últimos tres meses, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal o hipotiroidismo.

Criterios de eliminación: pacientes con expediente clínico incompleto o en quienes no estuviera permitido hacer uso de sus datos para fines de investigación.

Variables: sexo (hombre, mujer), edad (años), hemoglobina (g/dL), ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW, %), tasa de filtración glomerular (mL/min/m²) calculada por la ecuación MDRD, peso (kg), hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular.

Análisis estadístico: se utilizaron tablas de 2 x 2 para obtener la razón de momios y para la comprobación se aplicó χ^2 .

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 32 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y con el diagnóstico de ingreso de insuficiencia cardiaca congestiva agudizada. Todos tenían expediente clínico completo. La mayoría eran pacientes mayores de 65 años, de sexo masculino, con sobrepeso (Cuadro 1). Hubo sólo tres defunciones (Cuadro 2). Diecinueve pacientes tuvieron un ancho de distribución de glóbulos rojos elevado al ingreso. Sin embargo, ninguno de ellos falleció ($p = 0.057$). Sólo 13 pacientes tuvieron estancia intrahospitalaria larga, siete de ellos con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado (53.8%, $p = 0.59$). Se obtuvo una razón de momios de 0.68 para los pacientes con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado y estancia hospitalaria prolongada (IC 95%: 0.12-3.5). Se observó también que los pacientes con índice de masa corporal normal tenían el ancho de distribución de glóbulos rojos elevado (61.5%, $p = 0.83$).

Cuadro 1. Datos de los pacientes estudiados

Variables	Media-proporción
Edad	73 años
Mujeres	23 (71.8%)
Hombres	9 (28.1%)
Hemoglobina	11.89 g/dL
Tasa de filtración glomerular	47.21 mL/min/m ²
Hipertensión arterial sistémica	16 (50%)
Diabetes mellitus	15 (46.8%)
Fibrilación auricular	8 (25%)
Cardiopatía isquémica	18 (56.2%)
Días de estancia hospitalaria	5.84
Muerte	3 (9.3%)
Ancho de distribución de glóbulos rojos	15.13%
Índice de masa corporal	28.4 kg/m ²

Cuadro 2. Muerte y estancia hospitalaria prolongada según el ancho de distribución de glóbulos rojos

Grupos	Ancho de distribución de glóbulos rojos elevado	Ancho de distribución de glóbulos rojos normal	p
Muerte	0	3 (100%)	0.057 (Fisher)
Estancia hospitalaria prolongada	7 (53.8%)	6 (46.1%)	0.59 (c)
Índice de masa corporal normal	8 (61.5%)	5 (38.4%)	0.83 (c)

CONCLUSIÓN

Se descartó la hipótesis de que los pacientes con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado tienen mayor mortalidad intrahospitalaria, debido a que todos los pacientes que fallecieron tuvieron un ancho de distribución de glóbulos rojos en los límites normales. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.057$). En cuanto a la estancia hospitalaria, esperábamos que los pacientes con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado estuvieran hospitalizados más días que los sujetos con ancho de distribución de glóbulos rojos normal; sin embargo, observamos una relación inversa: en los pacientes con ancho de distribución de glóbulos rojos elevado la estancia hospitalaria fue corta (RM 0.68). Igualmente, este resultado no es significativo debido a que los límites del intervalo de confianza rebasan la línea del 1.

Limitaciones del estudio: la muestra estudiada fue pequeña porque se incluyeron pacientes de un solo hospital en sólo un año. Además, se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles. Sería ideal realizar un estudio de cohorte en esta población con seguimiento de un año y observar la relación entre el ancho de distribución de glóbulos rojos elevado y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1155-1162.
2. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-47.
3. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:515-523.
4. Makhoul BF, Hourieh A, Kaplan M, Bahouth F, et al. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2012.
5. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:840-846.
6. van Kimmenade RRJ, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:129-136.
7. OH J, Kang SM, Won H, Hong N, et al. Prognostic value of change in red cell distribution width 1 month after discharge in acute decompensated heart failure patients. *Circulation Journal* 2012;76:1:109-116.
8. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 2012;51:2271-2276.
9. Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1355-1361.
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.

Relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en pacientes con preeclampsia

Jesús Duarte-Mote,¹ Miguel Jiménez AJ,² Víctor Lee-Eng C,³ Socorro Romero F,⁴ Rogelio F Espinosa L,⁵ Mari Carmen Jiménez A,⁶ Graciela Sánchez R,⁷ Julio Verduzco P,⁸ Jesús Calvo C⁸

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad la preeclampsia es una de las causas de morbilidad y mortalidad materna más importantes. La disfunción renal es una de las principales complicaciones en las pacientes con preeclampsia y un marcador de gravedad del proceso. La hemólisis intravascular microangiopática es una manifestación de disfunción endotelial grave y se relaciona con los problemas de perfusión sistémicos en las pacientes con preeclampsia. La hemólisis intravascular microangiopática puede ser un marcador de disfunción renal.

Objetivo: determinar si la hemólisis intravascular trombótica microangiopática es un marcador de mala evolución en el posparto inmediato en las pacientes con preeclampsia.

Material y método: estudio observacional que incluyó a pacientes con preeclampsia ingresadas a la Unidad de Tococirugía. Las pacientes se dividieron en dos grupos: con disfunción renal (concentraciones séricas de creatinina ≥ 0.9 mg/dL) o con función renal normal. Se analizó la hemólisis intravascular microangiopática si las pacientes tenían frotis de sangre periférica positivo, hemoglobinuria, elevación de las concentraciones de deshidrogenasa láctica y trombocitopenia.

Resultados: se incluyeron 81 pacientes con preeclampsia; al ingreso a la Unidad de Tococirugía, 23 (28.3%) tenían disfunción renal y 58 (71.7%) función renal normal. A las 24 horas 35 pacientes (43.2%) tenían disfunción renal y 46 (56.8%) función renal normal. La hemólisis intravascular microangiopática afectó a seis pacientes (7.4%) al ingreso y a las 24 horas del parto. Al ingreso 17.3 y 3.4% de las pacientes con disfunción renal y función renal normal, respectivamente, tuvieron hemólisis intravascular microangiopática (IC 95 0.9-34.7) $p = 0.031$. A las 24 horas, 11.4% tenía disfunción renal y 4.3% función renal normal, razón de momios de 2.83 (IC 95 0.4-16.4) $p = 0.2$. Con respecto al frotis de sangre periférica, al ingreso de las pacientes 60.8% tenía disfunción renal y 36.2% función renal normal, razón de momios de 2.74 (IC 95 1.01-7.40) $p = 0.0043$. A las 24 horas, 60% tenía disfunción renal y 30.4% función renal normal, razón de momios de 3.42 (IC 95 1.36-8.62) $p = 0.008$.

Conclusiones: la hemólisis intravascular microangiopática se comporta de manera inconsistente en relación con la disfunción renal, a diferencia de la existencia de esquizocitos en el frotis de sangre periférica.

Palabras clave: preeclampsia, disfunción renal, hemólisis intravascular microangiopática, frotis de sangre periférica.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is today one of the most important causes of maternal morbidity and mortality. Renal dysfunction is one of the main complications in such patients and is a marker of severity of the process. The microangiopathic intravascular hemolysis is a manifestation of severe endothelial dysfunction and is related to perfusorious systemic problems in patients with preeclampsia. Microangiopathic intravascular hemolysis may be a marker associated with renal dysfunction.

Objective: To determine if thrombotic intravascular hemolysis is a marker of bad evolution in patients with preeclampsia in the immediate postpartum.

Material and method: An observational study included patients with preeclampsia admitted to the Obstetric Unit. Patients were classified into two groups: with renal dysfunction (serum creatinine levels ≥ 0.9 mg/dL) or normal renal function. Microangiopathic intravascular hemolysis was analyzed if patients presented positive peripheral blood smear, hemoglobinuria, elevated levels of lactic acid dehydrogenase and thrombocytopenia.

Results: 81 patients with preeclampsia were included, at entering to Obstetric Unit 23 (28.3%) had renal dysfunction and 58 (71.7%) had normal renal function. At the 24 hours after partum 35 patients (43.2%) had renal dysfunction and 46 (56.8%) had normal renal function. Microangiopathic intravascular hemolysis was presented in six patients at entering and after 24 hours (7.4%). At entering 17.3% and 3.4% of patients with renal dysfunction and normal renal function, respectively, presented microangiopathic intravascular hemolysis, OR 5.89 (95 CI 0.9-34.7) $p = 0.031$. At the 24 hours after partum 11.4% had renal dysfunction and 4.3% had normal renal function, OR 2.83 (95 CI 0.4-16.4) $p = 0.2$. In regard to peripheral blood smear, to the admission of the patients, 60.8% had renal dysfunction and 36.2% had normal renal function, OR 2.74 (CI 1.01-7.40) $p = 0.0043$. To 24 hours, 60% had renal dysfunction and 30.4% had normal renal function, OR 3.42 (95 CI 1.36-8.62) $p = 0.008$.

Conclusion: Microangiopathic intravascular hemolysis has an inconsistent behavior in relation to renal dysfunction, in contrast to the presence of blurred cells on the peripheral blood smear.

Key words: preeclampsia, kidney dysfunction, microangiopathic intravascular hemolysis, peripheral blood smear.

La preeclampsia complica alrededor de 2 a 7% de todos los embarazos en países industrializados. En naciones en vías de desarrollo es posible que este porcentaje sea aún mayor. La mortalidad materna por esta causa se calcula en alrededor de 18% en Estados Unidos.^{1,2}

El Estado de México ocupa uno de los primeros lugares en mortalidad materna en todo el país. Gómez Bravo y colaboradores, en una revisión publicada en 2003, reportaron que la media de muertes maternas en el lapso de 1999 a 2001 en el Estado de México fue de 66.2 muertes por 100,000 nacidos vivos, mientras que la media de mortalidad nacional fue de 49.8 muertes por 100,000 nacidos vivos.³

Las diferentes rutas fisiopatológicas demostradas en la génesis de la preeclampsia tienen como común denominador a la disfunción endotelial y, con ella, los problemas sistémicos de perfusión; el riñón es uno de los órganos que se afectan de manera temprana.^{4,7} En las pacientes con preeclampsia las funciones del endotelio se afectan de forma importante. La disfunción endotelial genera un estado proinflamatorio y protrombogénico. La síntesis

de óxido nítrico se deteriora y la generación de radicales libres de oxígeno se incrementa sustancialmente. El estado protrombogénico altera el sistema de coagulación, el depósito de mallas de fibrina en la microcirculación con la destrucción eritrocitaria observada en los casos graves de preeclampsia y explica los problemas funcionales en la microcirculación y la relación con la isquemia órgano-específica.⁷⁻⁹

La preeclampsia debe interpretarse como un síndrome clínico y de laboratorio, en el que la hipertensión arterial es uno de sus componentes; hasta el momento ninguna medida terapéutica, excepto el alumbramiento, modifica las alteraciones subyacentes.^{4,10,11}

Secundario a una placentación anormal en la preeclampsia, los cambios hemodinámicos y endoteliales locales se hacen sistémicos. Hay problemas en la generación de óxido nítrico, se genera mayor cantidad de tromboxanos que de prostaciclina, el estado de óxido-reducción se altera y el antitrombogénico se pierde. Todo esto culmina en un estado de vasoconstricción sostenido, se crea un medio protrombogénico con alteraciones importantes en el sistema de óxido-reducción, lo que ocasiona diferentes lesiones órgano-terminal, principalmente por isquemia. El riñón es uno de los primeros órganos que se afectan en el curso de la preeclampsia.¹²⁻¹⁵

En la definición de preeclampsia severa se toman en cuenta datos compatibles con lesión endotelial que se distinguen, principalmente, por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

El grado de disfunción endotelial –representado indirectamente con el análisis cuantitativo del grado de hemólisis intravascular– puede ser útil para identificar a las pacientes con afección severa a fin de implementar de manera temprana un esquema terapéutico objetivo.

La disfunción endotelial de las pacientes con preeclampsia impide la generación adecuada de óxido nítrico local, lo que eleva la presión arterial sistémica que, a su vez, provoca problemas perfusorios órgano-terminales de diversos grados. El daño al endotelio favorece los procesos protrombogénicos. Al lesionarse la capa íntima, se desencadena el depósito de fibrina en la luz vascular que explica la hemólisis intravascular trombótica microangiopática.¹⁵

La hemólisis intravascular trombótica microangiopática es una complicación de la disfunción endotelial. Diversos autores estudiaron su relación con la gravedad de las pacientes con preeclampsia.^{5,16-20} Sin embargo, su compor-

¹ Jefe de la División de Medicina Interna. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

² Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Reynosa, Tamaulipas, México.

³ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

⁴ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación de Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

⁵ Director Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX. México, DF.

⁶ Residente del tercer año de la especialidad de Medicina Interna.

⁷ Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

⁸ Médico Internista. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Hospital General Dr. Nicolás San Juan. Privada Nicolás San Juan s/n, Toluca 50010 Estado de México; hgnsjduarte@yahoo.com.mx

Recibido: 20 de febrero 2013.

Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Duarte-Mote J, Jiménez AJM, Lee-Eng CV, Romero FS y col. Relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en pacientes con preeclampsia. *Med Int Mex* 2013;29:351-355.

www.nietoeditores.com.mx

tamiento se desconoce en el periodo posterior al término del embarazo. En todo el mundo se acepta la aparición de preeclampsia-eclampsia, incluso del síndrome HELLP, en el posparto. Esto sugiere un proceso evolutivo que no desaparece completamente después del alumbramiento, lo que hace necesario identificar a las pacientes cuyo proceso lesivo endotelial no se ha eliminado por completo. La hemólisis intravascular trombótica microangiopática es un marcador objetivo de lesión endotelial y de coagulopatía persistente y un marcador de mala evolución en el posparto inmediato de las pacientes con preeclampsia.²¹

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional efectuado en 81 pacientes del servicio de Tococirugía del Hospital General Dr. Nicolás San Juan del ISEM, de enero de 2009 a octubre de 2010. Se incluyeron todas las pacientes con preeclampsia que autorizaron su participación en el estudio, sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, especialmente diabetes mellitus de cualquier tipo o hipertensión arterial sistémica, que carecieran de antecedentes de discrasias sanguíneas, trastornos hemorrágicos o insuficiencia renal. Se cuantificaron las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinina sérica, se registró el número de plaquetas en la biometría hemática habitual, se determinó si había hemoglobinuria y se realizó frotis de sangre periférica. Las pacientes, una vez ingresadas al estudio, se dividieron en dos grupos: uno con disfunción renal determinada por concentraciones de creatinina sérica ≥ 0.9 mg/dL y el otro grupo con concentraciones normales de creatinina sérica. La hemólisis intravascular microangiopática se definió cuando se completaron los siguientes criterios:

1. Frotis de sangre positivo. Esquizocitos en el frotis de sangre periférica.
2. Concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica ≥ 221 mg/dL.
3. Hemoglobinuria. Hemoglobinuria de 2+ o más en una tira reactiva de Bililabstix®.
4. Plaquetopenia menor de 150 mil.

Lo anterior se determinó al ingreso y a las 24 h del término del embarazo. Además, se evaluó la relación entre el resultado del frotis de sangre periférica y la disfunción renal.

Se realizó estadística descriptiva, *t* de Student para las variables cuantitativas y las dicotómicas se analizaron me-

dante χ^2 y se calculó la razón de momios y los intervalos de confianza con el programa SPSS, versión 17.

RESULTADOS

Se incluyeron al estudio 81 pacientes, al ingreso 23 (28.3%) cursaban con disfunción renal y 58 (71.7%) tenían función renal normal. A las 24 h 25 (43.2%) tenían disfunción renal y 46 (56.8%) función renal normal.

La edad gestacional en el grupo de pacientes con disfunción renal fue de 36.7 semanas (± 2.81) y en el grupo con función renal normal 38 semanas (± 3.1), $p = 0.003$ (Figura 1).

La media de edad de las pacientes del grupo con disfunción renal fue de 22.17 años (± 6.6) y del grupo con función renal normal de 25.33 años (± 6.3), $p = 0.049$.

Completaron los criterios de hemólisis intravascular microangiopática seis pacientes (7.4%): cuatro (17.3%) del grupo con disfunción renal y dos (3.4%) del grupo con función renal normal, para una razón de momios de 5.89 (IC 95: 0.9-34.7), $p = 0.031$.

El frotis de sangre periférica fue positivo en 14 pacientes (60.8%) del grupo con disfunción renal y en 21 (36.2%) del grupo con función renal normal, para una razón de momios de 2.74 (IC 95: 1.01-7.40), $p = 0.0043$.

En el análisis a las 24 h, 35 pacientes (43.2%) tenían disfunción renal y 46 (56.8%) función renal normal. Seis pacientes (7.4%) cumplieron los criterios de hemólisis intravascular microangiopática, de ellas cuatro (11.4%)

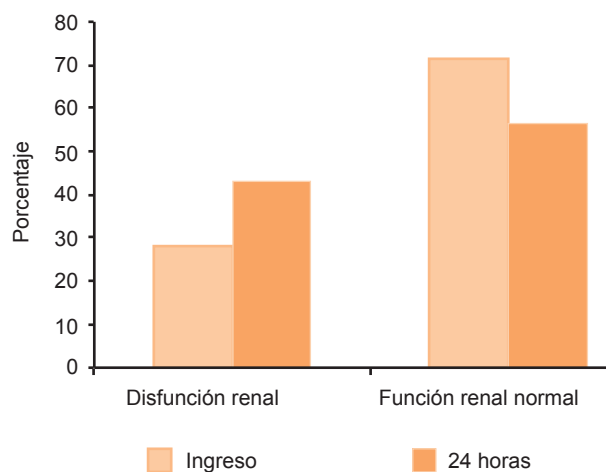


Figura 1. Función renal según el momento de la evaluación.

tenían disfunción renal y dos (4.3%) función renal normal, para una razón de momios de 2.83 (IC 95: 0.4-16.4), $p = 0.2$. En relación con el frotis positivo, 21 (60%) tenían disfunción renal y 14 (30.4%) función renal normal, para una razón de momios de 3.42 (IC 95: 1.36-8.62), $p = 0.008$ (Figura 2 y Cuadro 1).

CONCLUSIONES

La edad materna y gestacional fue menor en las pacientes con preeclampsia y disfunción renal que en las que tenían preeclampsia y función renal conservada.

La proporción de pacientes con preeclampsia y disfunción renal al ingreso fue de 23%, porcentaje que se incrementó hasta 43% a las 24 h, lo que sugiere que los problemas de perfusión, en particular los renales, no desaparecen con el alumbramiento y persisten al menos

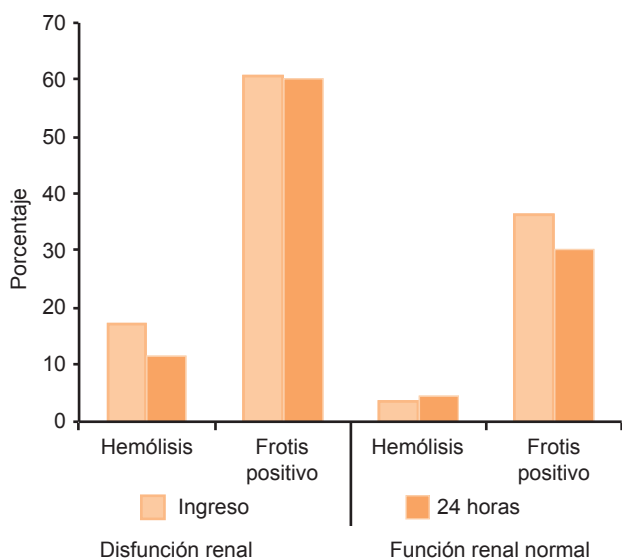


Figura 2. Hemólisis y frotis de sangre periférica positivo según el momento de la evaluación.

Cuadro 1. Razón de momios comparativa al ingreso y a las 24 horas del término del embarazo

	Razón de momios	Intervalo de confianza de 95%	p
Hemólisis al ingreso	5.89	0.9-34.7	0.031
Hemólisis a las 24 h	2.83	0.4-16.4	0.2
Frotis al ingreso	2.74	1.01-7.40	0.0043
Frotis a las 24 h	3.42	1.36-8.62	0.008

24 horas después del término del embarazo. De forma general se acepta que el alumbramiento constituye el único tratamiento efectivo de la preeclampsia; sin embargo, el proceso lesivo, sobre todo de afección endotelial, observado durante la evolución de la preeclampsia, no se detiene inmediatamente después del alumbramiento y la incidencia de complicaciones posteriores al parto es elevada.^{20,22-25}

Este trabajo sugiere que no existe relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en las pacientes con preeclampsia; sin embargo, la existencia de esquizocitos en el frotis de sangre periférica parece relacionarse con la disfunción renal.

El incremento en el porcentaje de pacientes con disfunción renal a las 24 h posparto se explica por un proceso patológico aún desconocido (la disfunción endotelial con la que cursa la paciente con preeclampsia) o porque el tratamiento no es el adecuado. El estudio fue observacional y, aunque no se planeó evaluar a las pacientes luego del periodo de observación de 24 horas, la incidencia de insuficiencia renal es baja en este hospital; sin embargo, no hay estudios al respecto en la bibliografía mundial.

La relación entre hemólisis intravascular microangiopática y disfunción renal a las 24 horas no es clara y es posible que no se cumplan por completo los criterios para determinar la hemólisis, porque aunque el proceso patológico sigue activo, es razonable pensar que disminuye con el tiempo, pues el frotis de sangre periférica positivo se relaciona con disfunción renal, lo que sugiere que es muy probable que los criterios de hemólisis intravascular microangiopática no se cumplan, aunque la destrucción microangiopática persiste, lo que sólo es comprobable por los eritrocitos fragmentados en la sangre periférica.

El proceso de lesión endotelial no se elimina con el alumbramiento, aunque es un proceso que tiende a disminuir. El incremento de la frecuencia de la disfunción renal a las 24 horas puede explicarse por cierto grado de hipoperfusión renal limitada, porque la incidencia de insuficiencia renal crónica en pacientes con preeclampsia es baja en este hospital. Sin embargo, no se midieron parámetros para determinar el estado prerrenal de la disfunción renal. No obstante, llama la atención que se mantuvo la relación entre la positividad del frotis de sangre periférica y la disfunción renal a las 24 horas de la finalización del embarazo, de alguna forma ambos aspectos pueden ser parte del espectro evolutivo de la preeclampsia en el posparto.^{26,27}

REFERENCIAS

1. Barton JR. Hypertension in pregnancy. *Ann Emerg Med* 2008;51:S16-S17.
2. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:598-618.
3. Gómez Bravo Topete E, Briones-Garduño JC, Morales-Esquivel JG, Rodríguez-Roldán M. Mortalidad materna en el Estado de México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2003;17:199-203.
4. Solomon C. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004;350:641-642.
5. Joey P, Alexander BT, Llimas MT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38:718-722.
6. McKeeman GC. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obst Gynecol* 2004;191:1240-1246.
7. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:801-820.
8. Paul DS. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:112.e1-112.e7
9. Acosta AH. Complicaciones, evolución y manejo postparto de la hipertensión arterial en un grupo de pacientes eclámpticas. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, Cuba, 2006.
10. Luttun A, Carmeliet P. Soluble EGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003;111:600-602.
11. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.
12. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lin KH, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.
13. Buhimschi CS. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734-741.
14. Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;377-394.
15. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607-1612.
16. Moore LE. Recurrent risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:459-471.
17. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-1423.
18. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-2351.
19. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-991
20. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1-481.e7.
21. Gómez Bravo-Topete E, Morales-Esquivel JG, Briones-Vega CG, Díaz-de León-Ponce M, Briones-Garduño JC. Dímero D en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2002;70:98-101.
22. Meher S, Duley L. Óxido nítrico para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
23. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:39-66.
24. O'Brien TE. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-374.
25. Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, Hollwitz B, et al. Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:317.e1-317.e5.
26. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003;110:1029-1031.
27. Peterson E. Risk factors for postpartum antihypertensive medication requirement in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:350-356.

Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad

Jorge Alberto Barragán-Garfias,¹ Mario Pérez-Cristóbal,² Adolfo Camargo-Coronel,² Miguel Ángel Vázquez-Zaragoza,² Leonor Barile-Fabris,³ Jesús Duarte-Mote,⁴ Mari Carmen Jiménez-Andrade,⁵ Graciela Sánchez-Rojas,⁶ Rogelio F Espinosa-López,⁷ Socorro Romero-Figueroa⁸

RESUMEN

Antecedentes: la principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia es la artropatía por hemartrosis de repetición, que ocasiona discapacidad y alteraciones en la calidad de vida. El ultrasonido músculo-esquelético detecta cambios tempranos y tardíos de la artropatía hemofílica.

Objetivo: determinar el papel del ultrasonido músculo-esquelético en la artropatía hemofílica en comparación con la evaluación clínica y radiográfica de las articulaciones afectadas.

Material y método: estudio prospectivo, observacional y descriptivo, efectuado en pacientes con hemofilia tipo A o B de junio de 2008 a abril de 2009. Se incluyeron 39 pacientes con hemofilia leve ($n = 6$, 15.3%), moderada ($n = 6$, 15.3%) y grave ($n = 27$, 69.2%). A todos los pacientes se les hizo evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica.

Resultados: en pacientes con hemofilia grave se observó en las rodillas: aumento de tejidos blandos en 53.7% con ultrasonido músculo-esquelético y en 20.4% con estudio radiográfico ($p = 0.0006$); disminución del espacio articular en 59.2% con ultrasonido músculo-esquelético y en 42.6% con estudio radiográfico; esclerosis subcondral en 9.2% con ultrasonido músculo-esquelético y en 3.7% con estudio radiográfico; se detectó limitación a la flexión y extensión en 44.4% de los pacientes. En los codos hubo aumento de tejidos blandos en 7.4% con ultrasonido músculo-esquelético y en 3.7% con radiografía, disminución del espacio articular en 25.9% con ultrasonido músculo-esquelético y en 16.6% con radiografía, esclerosis subcondral en 3.7% con ultrasonido músculo-esquelético y en ningún paciente con radiografía. En los pacientes con hemofilia moderada y leve ($n = 6$ cada grupo) sólo hubo antecedente de hemartrosis en las rodillas; con ultrasonido músculo-esquelético y radiografía se observó aumento de tejidos blandos en 33 y 0%, disminución del espacio articular en 33 y 16.6% y esclerosis subcondral en 33 y 0%, respectivamente.

Conclusiones: en las articulaciones estudiadas el ultrasonido músculo-esquelético demostró mayor daño articular en comparación con el estudio radiográfico y la exploración física, por lo que es una herramienta útil en la evaluación inicial de pacientes con artropatía hemofílica.

Palabras clave: artropatía hemofílica, evaluación clínica, evaluación radiográfica, evaluación ultrasonográfica.

ABSTRACT

Background: The main reason of morbidity in haemophilic patients is recurrent haemarthrosis arthropathy, causing disability and life quality impairment. Musculoskeletal ultrasound helps detect early and later changes in patients with haemophilic arthropathy.

Objective: To determine the role of the musculoskeletal ultrasound in haemophilic arthropathy compared to clinic and radiographic features of the affected joints.

Material and method: A prospective observational and descriptive study was done with type A or B haemophilic patients from June 2008 to April 2009. Thirty-nine patients with mild haemophilia ($n = 6$, 15.3%), moderate haemophilia ($n = 6$, 15.3%) and severe haemophilia ($n = 27$, 69.2%) were included. Clinical, radiographic and ultrasonographic assessment was done to all patients.

Results: In the knees of patients with severe haemophilia we observed: increased soft tissue in 53.7% and 20.4% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study, respectively ($p = 0.0006$), decreased joint space in 59.2% and 42.6% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study, subchondral sclerosis in 9.2% and 3.7% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study, noting flexion and extension restriction in 44.4% of patients. In the elbow, increased soft tissue was seen in 7.4% and 3.7% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study; decreased joint space occurred in 25.9% and 16.6% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study; subchondral sclerosis in 3.7% with musculoskeletal ultrasound and 0% with radiographic study. Among patients with moderate and mild haemophilia (six patients each group), there was history of haemarthrosis only in knees, and the following was observed by musculoskeletal ultrasound and radiographic studies, respectively: increased soft tissue: 33% and 0%, decreased joint space: 33% and 16.6%, subchondral sclerosis: 33% and 0%.

Conclusions: In the studied joints, musculoskeletal ultrasound showed a higher joint pathology compared to X-ray study and physical examination, so, it is a useful tool in the initial assessment of patients with haemophilic arthropathy.

Key words: haemophilic arthropathy, clinical assessment, radiographic assessment, ultrasonographic assessment.

La hemofilia es un trastorno genético ligado al cromosoma X debido a la deficiencia del factor VIII o IX de la coagulación (tipo A y B, respectivamente); 85% de los pacientes padecen el tipo A con incidencia de 1 por cada 5,000 hombres.¹

Las articulaciones son el lugar más frecuente de sangrado en pacientes con hemofilia de ambos tipos, principalmente las rodillas, los hombros y los tobillos. La artropatía es la causa de morbilidad más frecuente que altera de manera significativa la capacidad funcional.²

El primer episodio de hemartrosis entre los 2.2 y 4.4 años de edad se reporta, incluso, en 90% de los pacientes.^{3,4} Los eventos de hemartrosis en pacientes con hemofilia suelen ser espontáneos o secundarios a traumatismos menores, lo que depende de la edad y del grado de deficiencia del factor (actividad del factor VIII o IX: grave <1%, moderado de 1 a 5% y leve >5%).⁵ Un episodio de hemartrosis aislado tiene pocos efectos en el cartílago articular; sin embargo, los episodios de repetición (como se observa en estos pacientes) causan sinovitis importante que evolucionará a daño articular y secuelas, como la osteoartritis degenerativa.⁶

El sangrado intraarticular afecta directamente el metabolismo de los condrocitos,⁷ lo que lleva a la proliferación

de fibroblastos sinoviales e infiltración de células inflamatorias; sin embargo, la causa de estos eventos aún no es bien entendida,⁸ hay hipótesis de que los componentes de la sangre (como las citocinas y enzimas liberadas por leucocitos, productos de degradación eritrocitaria, como el hierro u otros componentes séricos, como la protrombina o el factor VII de la coagulación) son los causantes de esta cascada de eventos que destruyen el cartílago y el hueso.⁹ Los estudios de imagen pueden ayudar a detectar cambios articulares, estadificar la gravedad y evaluar el seguimiento de los efectos terapéuticos. Tradicionalmente la radiografía simple se ha usado para estos fines y para establecer el tratamiento, como la administración de factores de la coagulación, terapia física o radiosinovectomía.¹⁰ Se han propuesto distintas clasificaciones para evaluar la progresión radiográfica de la enfermedad, como la de Arnold y Hildgartner y la de Pettersson y Luck; en esta última se toman en cuenta las siguientes características: osteoporosis, engrosamiento epifisario, irregularidades subcondrales, disminución del espacio articular, formación de quistes subcondrales, erosiones articulares, irregularidades en el espacio articular o deformidades.¹¹

En etapas iniciales, el daño articular no se aprecia con estudios radiográficos simples, pero sí con la resonancia magnética y el ultrasonido musculoesquelético que permiten detectar cambios que no son visibles aun con estudios radiográficos,¹² como la hipertrofia sinovial, la disminución del tamaño del cartílago articular o lesiones ocupativas, quísticas o sólidas.

La resonancia magnética es un excelente estudio para analizar tejidos blandos y alteraciones osteocondrales que se observan en etapas tempranas de la artropatía hemofílica; sin embargo, su limitante es el costo. Hay escalas que clasifican a la hemofilia por imágenes de resonancia magnética, como la escala de Denver y la escala Europea, en las que se incluyen características, como hiperplasia sinovial, depósitos de hemosiderina (en etapas agudas del evento [dos a siete días] se observan cambios por la metahemoglobina intracelular que se detectan como lesiones hiperintensitas en T1 e hipointensidad en T2; en etapas subagudas [una a cuatro semanas] estas imágenes se observan por la metahemoglobina extracelular proyectadas como hiperintensidades en T1 y en T2, y en etapas tardías se observan hipointensidades en T1 y en T2), erosiones subcondrales, quistes subcondrales y pérdida de cartílago focal.¹³

¹ Médico reumatólogo adscrito al Hospital General de Zona 48, IMSS, México, DF.

² Médico reumatólogo adscrito.

³ Jefa del Departamento de Reumatología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

⁴ Jefe de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

⁵ Residente de tercer año del Hospital Juárez de México, México, DF.

⁶ Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

⁷ Director Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, México, DF.

⁸ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional, Coordinación de Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote; jesusdm3@yahoo.com.mx

Recibido: 5 de marzo 2013.

Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Barragán-Garfías JA, Pérez-Cristóbal M, Camargo-Coronel A, Vázquez-Zaragoza MA y col. Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad. *Med Int Mex* 2013;29:356-362.

www.nietoeditores.com.mx

Con el ultrasonido músculo-esquelético se observan cambios articulares dependientes de varios factores, como: edad del paciente al momento del sangrado articular, cantidad de episodios y gravedad o cronicidad de la enfermedad. Los cambios que se observan son: osteopenia, quistes subcondrales, pérdida del espacio articular o el depósito de hemosiderina en el tejido sinovial.¹⁴ En un estudio en el que se utilizó el ultrasonido músculo-esquelético en las articulaciones afectadas de niños con hemofilia A y B se observaron cambios, como adelgazamiento del cartílago articular y depósitos de hemosiderina, por lo que es un estudio útil, reproducible a bajo costo y no es invasivo.¹⁵

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo, efectuado en pacientes con hemofilia tipo A o B atendidos entre junio de 2008 y abril de 2009. Se incluyeron pacientes del servicio de Hematología-Banco de Sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de hemofilia tipo A y B, mayores de 18 años. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la gravedad de la hemofilia, determinada por el porcentaje de actividad del factor VIII o IX (A o B, respectivamente): leve >5%, moderada de 1 a 5% y grave <1%.

Previa autorización de los pacientes, con base en los principios de la Declaración de Helsinki, se realizó la evaluación clínica y el estudio radiográfico y ultrasonográfico de las articulaciones afectadas por hemartrosis en cada paciente; los resultados se compararon con la gravedad de la hemofilia.

Las radiografías de las articulaciones afectadas en posición anteroposterior y lateral las analizaron médicos radiólogos. Los parámetros radiográficos evaluados se tomaron de la escala radiográfica de Petterson y Luck para artropatía hemofílica: disminución del espacio articular (medida en la radiografía anteroposterior sin carga, con valor de referencia del compartimiento medial de 5.3 mm),¹⁶ esclerosis subcondral, aumento de tejidos blandos y pérdida de la cortical.¹¹

El ultrasonido músculo-esquelético se realizó con un aparato marca Diasus con una sonda de 5 a 10 MHz, en dos planos ortogonales de acuerdo con las guías de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para ultrasonido músculo-esquelético; se tomaron en cuenta los siguientes cambios: proliferación sinovial, disminución del espacio

articular, derrame articular, hiperecogenicidad en los meniscos, hiperecogenicidad en el cartílago articular y erosiones.

En la evaluación clínica se midieron los arcos de movilidad con un goniómetro convencional que midió la flexión y la extensión de las articulaciones de un eje de movimiento y la flexión, la extensión, pronación y supinación de las articulaciones de más de un eje de movimiento.

Como arcos de movilidad normales se establecieron los siguientes parámetros: rodilla: flexión 130° y extensión 0°, y codo: flexión 150°, extensión 0°, pronación 90° y supinación 90°.

Los hallazgos radiográficos, ultrasonográficos y de la evaluación clínica de las articulaciones afectadas se reportaron en una base de datos en hoja de cálculo de Excel y después se realizó el análisis estadístico.

Análisis estadístico: se utilizó estadística analítica y prueba exacta de Fisher para los hallazgos clínicos, radiográficos y ultrasonográficos de las articulaciones afectadas por hemartrosis. Se utilizó el programa SPSS 15.

RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes con hemofilia (33 pacientes con la tipo A y 6 con la tipo B) que, según su gravedad, se clasificó como leve en seis pacientes (15.3%), moderada en seis (15.3%) y grave en 27 (69.2%). La edad promedio de los pacientes fue de 36 años (límites de 16 y 62).

En los pacientes con hemofilia grave se evaluaron la rodilla y el codo, en los pacientes con hemofilia leve y moderada sólo se evaluaron las rodillas porque estos subgrupos de pacientes no habían tenido eventos hemartrosicos en otra articulación.

En la evaluación clínica de las rodillas de los pacientes con hemofilia grave se observó: limitación para la flexión en 12 pacientes (44.4%) y para la extensión en 12 pacientes (44.4%) en ambas rodillas.

En el estudio radiográfico de la rodilla izquierda se observó: aumento de tejidos blandos en cinco pacientes (18.5%), disminución del espacio articular en 15 (55.5%), esclerosis subcondral en dos (7.4%) y pérdida de la cortical en uno (3.7%).

En el estudio radiográfico de la rodilla derecha se observó: aumento de tejidos blandos en seis pacientes (22.2%), disminución del espacio articular en ocho (29.6%), esclerosis subcondral en tres (11.1%) y pérdida de la cortical en uno (3.7%). Cuadro 1

Cuadro 1. Cambios radiográficos y ultrasonográficos de las rodillas y los codos de pacientes con hemofilia grave

Daño articular	Rodillas			Codos		
	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)	p	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)	p
Disminución del espacio articular	42.6	59.2	0.12	16.6	25.9	0.06
Esclerosis subcondral	9.2	25.9	0.009	0	3.7	NS
Pérdida de la cortical	3.7	9.2	0.43	0	1.8	NS

NS: no significativo.

Los hallazgos del ultrasonido músculo-esquelético de la rodilla izquierda fueron: disminución del espacio articular en 19 pacientes (70.4%), proliferación sinovial en 13 (48.1%), derrame articular en 13 (48.1%), hiperecogenicidad en los meniscos en seis (22.2%), hiperecogenicidad en el cartílago articular en dos (7.4%) y erosiones en dos (7.4%). Figura 1

El ultrasonido músculo-esquelético de la rodilla derecha mostró: disminución del espacio articular en 13 pacientes (48.1%), proliferación sinovial en 16 (59.2%), derrame articular en 14 (51.8%), hiperecogenicidad en los meniscos en ocho (29.6%) y erosiones en tres (11.1%). Figura 2

En la evaluación clínica del codo se observó: limitación para la flexión en dos pacientes (7.4%), para la extensión en dos (7.4%), supinación en dos (7.4%) y pronación en un paciente (3.7%) en ambos codos.

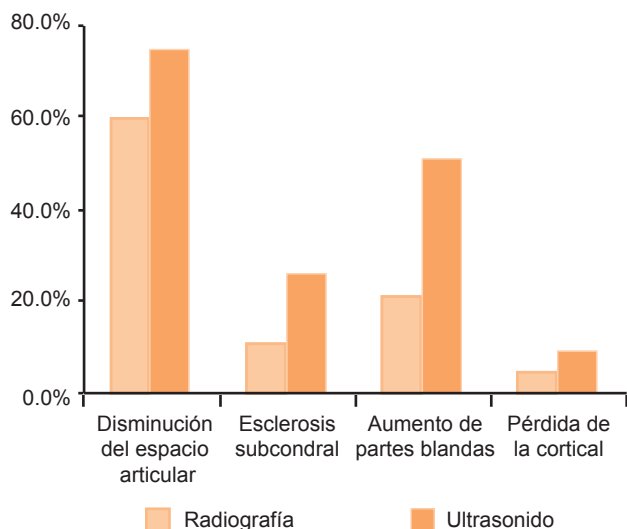


Figura 1. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de la rodilla izquierda de pacientes con hemofilia grave.

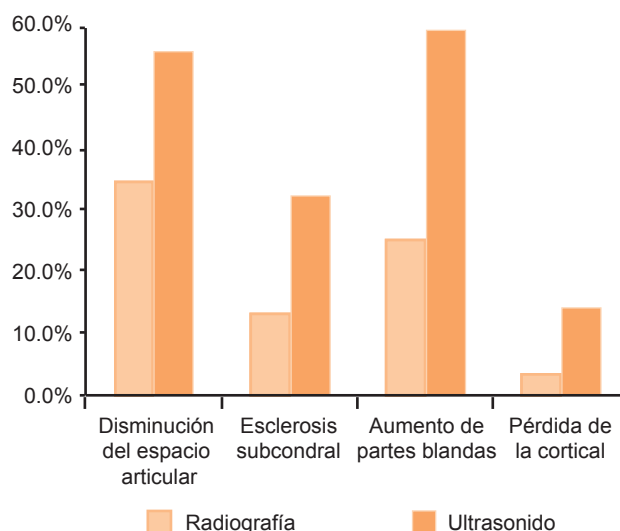


Figura 2. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de la rodilla derecha de pacientes con hemofilia grave.

En el estudio radiográfico del codo izquierdo se detectó: disminución del espacio articular en cinco pacientes (18.5%) y aumento de tejidos blandos en uno (3.7%), no hubo pacientes con esclerosis subcondral ni alteraciones de la cortical (Figura 3).

Las radiografías del codo derecho mostraron: disminución del espacio articular en cuatro pacientes (14.8%) y aumento de tejidos blandos en uno (3.7%), tampoco hubo pacientes con esclerosis subcondral ni alteraciones de la cortical (Figura 4).

Los hallazgos ultrasonográficos del codo izquierdo fueron: disminución del espacio articular en ocho pacientes (29.6%), proliferación sinovial en dos (7.4%), derrame articular en uno (3.7%), hiperecogenicidad en el cartílago articular en uno (3.7%) y erosiones en un paciente (3.7%). En el codo derecho fueron: disminución del

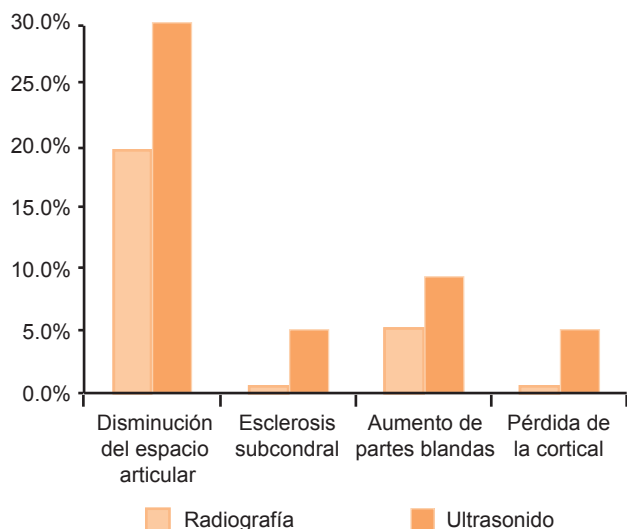


Figura 3. Comparación radiográfica y ultrasonográfica del codo izquierdo de pacientes con hemofilia grave.

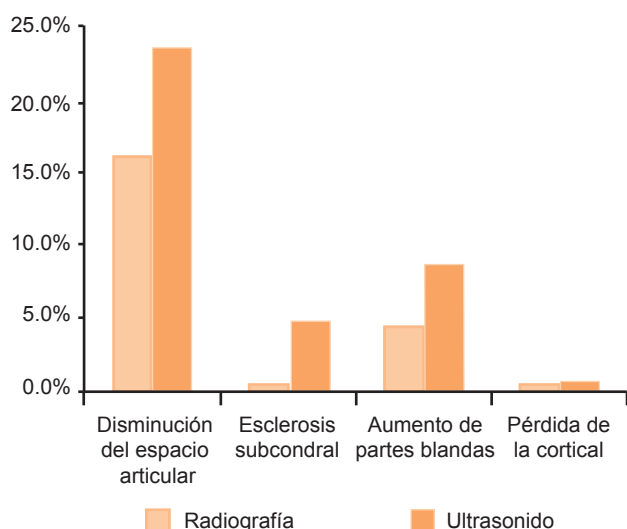


Figura 4. Comparación radiográfica y ultrasonográfica del codo derecho de pacientes con hemofilia grave.

espacio articular en seis pacientes (22.2%), proliferación sinovial en dos (7.4%), derrame articular en dos (7.4%) e hiperecogenicidad en el cartilago articular en un paciente (3.7%); no se observaron erosiones.

En los pacientes con hemofilia moderada ($n = 6$), únicamente se analizaron las rodillas (porque no habían tenido eventos hemartrosicos en los codos) en donde se observó disminución de los arcos de movilidad a la flexión y a la extensión en dos pacientes (33%).

En el estudio radiográfico se observó disminución del espacio articular en dos pacientes (33%), sin aumento de tejidos blandos ni esclerosis subcondral en los meniscos. Con el ultrasonido músculo-esquelético se observó: disminución del espacio articular en cuatro pacientes (66%), proliferación sinovial en dos (33%) e hiperecogenicidad en los meniscos en cuatro (66%). Figura 5

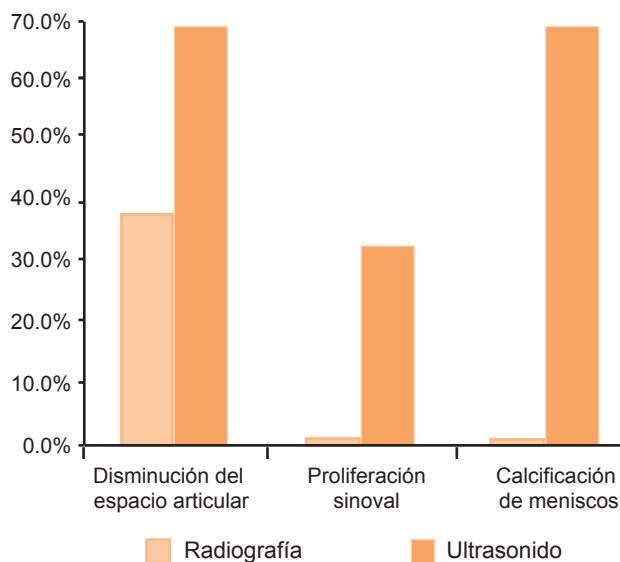


Figura 5. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de las rodillas de pacientes con hemofilia moderada.

En la evaluación clínica de los pacientes con hemofilia leve ($n = 6$) también se analizaron únicamente las rodillas y se observaron arcos de movilidad normales. En el estudio radiográfico en ningún paciente se observó disminución del espacio articular, aumento de tejidos blandos ni hiperecogenicidad en los meniscos, pero con el ultrasonido músculo-esquelético se observó: disminución del espacio articular, proliferación sinovial e hiperecogenicidad en los meniscos en dos pacientes (33%). Figura 6

DISCUSIÓN

Se analizó el papel del ultrasonido músculo-esquelético en comparación con las características clínicas y radiográficas de las rodillas y los codos afectados por hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B de acuerdo con su gravedad. Con el ultrasonido músculo-esquelético se encontró más proliferación sinovial, disminución de los

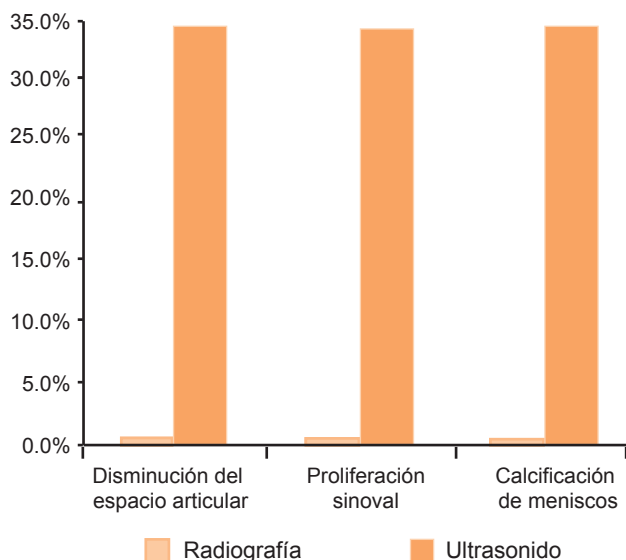


Figura 6. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de las rodillas de pacientes con hemofilia leve.

espacios articulares e imágenes hiperecogénicas en el cartílago articular y los meniscos (que pueden corresponder a depósitos de hemosiderina) que con el estudio radiográfico en los tres subgrupos de pacientes con hemofilia (leve, moderada y grave). La rodilla izquierda fue la afectada con más frecuencia, seguida de la rodilla derecha, el codo izquierdo y el codo derecho.

Se observaron cambios radiográficos y ultrasonográficos en pacientes aún con arcos de movilidad conservados (Cuadro 2).

Los cambios patológicos articulares observados con el ultrasonido músculo-esquelético y las radiografías fueron mayores en el grupo de hemofilia grave que en los grupos de hemofilia moderada y leve, lo que explica una relación con la cantidad de factor VIII o IX, según el tipo de hemofilia y, por ende, mayores eventos hemartrosicos.

La escala de Arnold-Hilgartner y Pettersson clasifica a la artropatía hemofílica según los hallazgos radiográficos

de alteración de tejidos blandos, osteoporosis, sobrecrecimiento epifisiario, quistes subcondrales, erosiones, disminución del espacio articular e incluso pérdida del mismo;¹⁰ sin embargo, recientemente se introdujeron nuevos métodos diagnósticos para establecer etapas más tempranas de la artropatía, como el ultrasonido músculo-esquelético y la resonancia magnética.^{10,15}

El ultrasonido músculo-esquelético es útil para detectar sinovitis, hipertrofia sinovial, imágenes hiperecoicas (probables depósitos de hemosiderina) y pérdida del cartílago articular; sin embargo, los estudios generalmente se han realizado en población infantil.^{14,15}

Este estudio se enfocó en población mayor de 16 años que había sufrido más eventos hemartrosicos, por tanto, había más probabilidad de detectar cambios crónicos en las articulaciones según la gravedad de la hemofilia. Hubo diferencia significativa con el ultrasonido músculo-esquelético en lo que respecta a aumento de tejidos blandos y esclerosis subcondral en las rodillas afectadas por hemartrosis comparado con estudios radiográficos (Figuras 1 a 6).

Las ventajas del ultrasonido músculo-esquelético en el estudio de la artropatía hemofílica son: bajo costo, mayor facilidad de uso y que no es un estudio invasivo. Sin embargo, su desventaja es que depende del operador.

Las limitantes del estudio son: tamaño de la muestra, necesidad de ingresar a más pacientes con hemofilia moderada y leve, falta de estudio de otras articulaciones no tan infrecuentes, como el hombro y el tobillo, y falta de cuantificación de los eventos hemartrosicos, aunque según la gravedad de la enfermedad puede ser poco práctico por la cantidad de eventos que llegan a padecer los pacientes.

Este estudio puede dar pauta al conocimiento de la utilidad del ultrasonido músculo-esquelético en la artropatía hemofílica con respecto al estudio radiográfico y la exploración física para valorar la evolución de la afección articular que, al parecer, se correlaciona con la gravedad de

Cuadro 2. Cambios radiográficos y ultrasonográficos de las rodillas de pacientes con hemofilia leve y moderada

Daño articular	Hemofilia moderada		Hemofilia leve	
	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)
Aumento de tejidos blandos	0	33	0	16.6
Disminución del espacio articular	16.6	33	0	16.6
Esclerosis subcondral	0	33	0	16.6
Pérdida de la cortical	0	0	0	0

la enfermedad; sin embargo, sólo se demostró significación estadística en el aumento de tejidos blandos y esclerosis subcondral de las rodillas afectadas por hemartrosis en pacientes con hemofilia grave, esto probablemente se deba al tamaño de la muestra, por lo que se requieren más estudios para comprobar si hay diferencia entre el estudio ultrasonográfico y el radiográfico.

CONCLUSIONES

El ultrasonido músculo-esquelético demostró más daño articular de las rodillas y los codos en los pacientes con hemofilia (leve, moderada y grave) que el estudio radiográfico y la exploración física.

El ultrasonido músculo-esquelético demostró daño articular incluso en pacientes con exploración física y estudio radiográfico normales, por lo que es una herramienta útil en la evaluación inicial de los pacientes con artropatía hemofílica.

REFERENCIAS

- Rakel RE, Bope ET, editors. *Conn's Current Therapy*. 58th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006;510-517.
- Krenn V, Morawietz L, Haupl T, Neidel J, et al. Grading of chronic synovitis—a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. *Pathol Res Pract* 2002;198:317-325.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;149:153-159.
- Manco-Johnson MM, Abshire TC, Brown D, et al. Initial results of a randomized, prospective trial of prophylaxis to prevent joint disease in young children with factor VIII (FVIII) deficiency. In: 47th Annual ASH Meeting and Exposition. Atlanta, GA: American Society of Hematology, 2005.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg* 1977;59A:287-305.
- Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992;22:251-258.
- Tan AH, Mitra AK, Chang PC, Tay BK, et al. Assessment of blood-induced cartilage damage in rabbit knees using scanning electron microscopy. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2004;12:199-204.
- Rodríguez-Merchan EC. Effects of haemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996;328:7-13.
- Hooiveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood induced joint damage: an *in vitro* study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:784-790.
- Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:565-570.
- Silva M, Luck J, Quon D, Young CR, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic score commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:504-512.
- Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, et al. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographic image of knee joints in children with haemophilia. *Hemophilia* 2001;7:286-292.
- Fotiadis N, Ekonomou I, Haritanti A, Tsatra I, et al. The compatible MRI scoring system for staging of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:866-867.
- Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *AJR* 1992;158:119-123.
- Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, et al. Sonography for assessment of hemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007;13:294-304.
- Dacre JE, Scott DL, Da Silva JAP, Welsh G, Huskisson C. Joint space in the radiologically normal knees. *Br J Rheumatol* 1991;30:426-428.

Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JAK-1 y JAK-2 ruxolitinib

Pablo Vargas-Viveros, Rafael Hurtado-Monroy, Myrna Gloria Candelaria-Hernández

RESUMEN

Antecedentes: las neoplasias mieloproliferativas afectan de manera importante la calidad de vida como resultado de los síntomas generales de desgaste mediados por citocinas y los derivados de la esplenomegalia masiva característica de estas enfermedades. La medición objetiva de los síntomas de la mielofibrosis es de valor pronóstico para la supervivencia y la evaluación del resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2.

Objetivo: evaluar el efecto en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas tratados con el inhibidor de JAK-1 y 2 ruxolitinib.

Material y método: estudio observacional en el que se aplicó el cuestionario *Forma de Evaluación de Síntomas en Mielofibrosis* a 16 pacientes incluidos en el Programa de Uso Compasivo de Ruxolitinib: ocho hombres y ocho mujeres con mediana de edad de 63 años. Cuatro pacientes tenían mielofibrosis primaria, tres mielofibrosis pospolicitemia vera y nueve mielofibrosis posttrombocitemia esencial. Los pacientes iniciaron con una dosis de ruxolitinib de 20 mg por vía oral cada 12 horas.

Resultados: el cuestionario se aplicó a todos los pacientes en cada visita. Las diferencias de cada parámetro medido entre el inicio y a los 3, 6 y 12 meses resultaron estadísticamente significativas para todas las variables estudiadas ($p < 0.001$, IC 95%). Los cambios más evidentes se observaron al comparar los datos al inicio con los del tiempo máximo de seguimiento; sin embargo, fueron obvios desde el primer trimestre de observación en la fatiga y los síntomas dependientes de la esplenomegalia en la mayor parte de los síntomas generales, que desaparecieron por completo después de tres meses de tratamiento. Las variables con menor cambio proporcional fueron la actividad general, el estado de ánimo, la tolerancia a la caminata y el trabajo cotidiano.

Conclusiones: el ruxolitinib representa un gran avance en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos malignos y logra excelente control de los síntomas generales de desgaste y la esplenomegalia y mejora la percepción general de la calidad de vida de estos pacientes. La medición objetiva de los

ABSTRACT

Background: Myeloproliferative neoplasms can shorten the life of patients and affect severely their quality of life as a result of the severe constitutional symptoms mediated by cytokines resulting from massive splenomegaly characteristic of these diseases. The objective measurement of symptoms of myelofibrosis is essential for the presence of general constitutional symptoms and for assessing the outcome of treatment with JAK-2 inhibitors.

Objective: To assess the impact on quality of life in patients with myeloproliferative neoplasms treated with the inhibitor of JAK-1 and JAK-2 ruxolitinib.

Material and method: There was applied the questionnaire Myelofibrosis Symptom Assessment Form to 16 patients included in the Compassionate Use of Ruxolitinib Program: eight men and eight women were included with a median age of 63 years; four patients had primary myelofibrosis, three had postpolycythemia vera myelofibrosis and nine essential post-trombocytopenia myelofibrosis. The patients started with a dose of 20 mg ruxolitinib orally every 12 hours.

Results: The questionnaire was administered to all patients at each visit. By comparing the differences of each parameter measured between the start and at 3, 6 and 12 months were statistically significant for all variables ($p < 0.001$, 95%). The most significant changes were observed when comparing data at baseline and follow-up to the maximum time; however, were obvious from the first quarter of observation on fatigue and symptoms of splenomegaly in most general symptoms, which disappeared completely after three months of treatment. The variables with lower proportional change recorded were general activity, mood, walking tolerance and everyday work.

Conclusions: The treatment of myeloproliferative neoplasms with ruxolitinib represents a major advance in the management of myeloproliferative diseases and achieved excellent improvement in overall constitutional symptom control, splenomegaly and the general perception of the quality of life of these patients. The objective measurement of symptoms

síntomas de la mielofibrosis es fundamental para la evaluación del resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2.

Palabras clave: mielofibrosis, neoplasias mieloproliferativas, esplenomegalia, calidad de vida, ruxolitinib.

Las neoplasias mieloproliferativas –que incluyen la mielofibrosis primaria, pospolicitemia vera y posttrombocitemia esencial– además de acortar la vida de los pacientes,¹ afectan de manera severa su calidad de vida como resultado de los síntomas generales de desgaste mediados por citocinas y la anemia (fatiga, sudoración nocturna, pérdida de peso, fiebre, prurito, dolor óseo, tos y disnea) y los derivados de la esplenomegalia masiva característica de estas enfermedades.² Su incidencia acumulada es de aproximadamente 2 a 3 por cada 100,000 habitantes al año, la mediana de edad al diagnóstico es de aproximadamente 65 años³ y pueden causar muerte temprana.⁴ La mediana de supervivencia global de los pacientes con mielofibrosis varía entre 2.2 y más de 11.2 años, según los factores de riesgo específicos del paciente.⁵

La mutación en el gen que codifica la cinasa Janus (JAK) 2 (JAK-2 V617F) se encuentra en aproximadamente 50% de los pacientes con mielofibrosis primaria; los amplios estudios de otros mecanismos de activación directa o indirecta del transductor de la señal intracelular JAK y activador de la vía de transcripción (STAT) sugieren que la desregulación de esta ruta es un componente patogénico central en la mielofibrosis, independientemente del estado

of myelofibrosis is essential for assessing the outcome of treatment with inhibitors JAK-2.

Key words: myelofibrosis, myeloproliferative neoplasms, splenomegaly, quality of life, ruxolitinib.

mutacional de JAK-2.⁶ Además, las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante en la mielofibrosis mediante JAK-1 y JAK-2.⁷ La desregulación en la señalización de JAK-STAT se asocia con mielofibrosis.

Una nueva clase de opciones terapéuticas, los inhibidores de JAK-2, ofrecen el potencial para abrogar esta vía de señalización patológica. En ensayos clínicos de pacientes con riesgo intermedio y alto de mielofibrosis, los inhibidores de JAK-2 han demostrado eficacia en la reducción de la esplenomegalia y los síntomas asociados con este padecimiento.⁸

La medición objetiva de los síntomas de la mielofibrosis es fundamental porque, según el Grupo Internacional de Trabajo para la Investigación y el Tratamiento de la Mielofibrosis (*IWG-MRT*, por sus siglas en inglés), los síntomas generales de desgaste (constitucionales) son de valor pronóstico adverso para la supervivencia.⁹ Además, la medición sistemática de los síntomas de la mielofibrosis es fundamental para evaluar el resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2. El ruxolitinib, un inhibidor de la janus cinasa, desempeña un papel importante en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis.¹⁰

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del inhibidor de JAK-1 y JAK-2, ruxolitinib, en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional en el que se aplicó el cuestionario *Forma de Evaluación de Síntomas en Mielofibrosis (MFSAF*, por sus siglas en inglés)¹¹ [Cuadro 1], a 16 pacientes incluidos en el Programa de Uso Compasivo de Ruxolitinib. Se incluyeron ocho hombres (50%) y ocho mujeres (50%) con mediana de edad de 63 años (límites de 34 y 83). Cuatro pacientes (25%) tenían mielofibrosis primaria, tres (19%) mielofibrosis pospolicitemia vera y nueve (56%) mielofibrosis posttrombocitemia esencial. El Índice Pronóstico Internacional fue alto en tres pacientes

Hemato-Oncología y Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Pablo Vargas Viveros. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055-243, México 10700 DF; dr.pablovargas.1@gmail.com

Recibido: 5 de marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Viveros P, Hurtado-Monroy R, Candelaria-Hernández MG. Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis pos-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JAK-1 y JAK-2 ruxolitinib. *Med Int Mex* 2013;29:363-369.

www.nietoeditores.com.mx

Cuadro 1. Forma de evaluación de síntomas en mielofibrosis

	<i>Síntoma</i>	<i>Evaluación</i>
Fatiga	Indique la fatiga (cansancio) señalando el número que mejor la describa en este momento	0 (sin fatiga), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Señale el número que mejor describa la fatiga habitual o cotidiana durante las últimas 24 horas	0 (sin fatiga), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Indique la fatiga (cansancio) señalando el número que mejor describa la peor durante las últimas 24 horas	0 (sin fatiga), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Indique el número que mejor describa cómo lo ha afectado la fatiga durante las últimas 24 horas en su:	
	Actividad general	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Estado de ánimo	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Habilidad para caminar	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Trabajo normal (dentro y fuera de casa y labores del hogar)	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Convivencia con otras personas	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Disfrutar la vida	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
Síntomas de esplenomegalia y sus efectos mecánicos	Se llena muy rápido cuando come (saciedad temprana)	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Malestar o dolor abdominal	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Inactividad	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Tos	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Sudores nocturnos	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Comezón (prurito)	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Dolor de huesos (no dolor de articulaciones o artritis)	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Fiebre, al menos una vez a la semana	Sí _____ No _____ Si hubo fiebre, ¿de cuantos grados fue? _____ °C
	Pérdida de peso no intencional (no como resultado de una dieta o ejercicio) en los últimos seis meses	Sí _____ No _____ Si hubo, ¿cuantos kg perdió en los últimos seis meses? _____ kg
	¿Qué promedio le otorga a su actual calidad de vida?	0 (tan buena como puede ser), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor que puede ser)

Modificado de: Leukemia Research 2009;33:1199-1203.

(18.7%), intermedio 2 en ocho (50%) e intermedio 1 en cinco (31.3%). Se reportó mutación en JAK-2 (V617F) positiva en 12 pacientes, negativa en tres y desconocida en uno. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de nueve meses (límites de 3 y 14). Los pacientes iniciaron con una dosis de ruxolitinib de 20 mg cada 12 horas por vía oral.

RESULTADOS

El cuestionario se aplicó a todos los pacientes en cada visita y los resultados de las calificaciones de los pacientes

se presentan como mediana de cada respuesta del cuestionario al inicio, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento (Cuadro 2). Se obtuvieron los siguientes resultados que corresponden al inicio y a los tres, seis y doce meses de seguimiento: fatiga al momento de la aplicación del cuestionario: 7 (3-10), 3 (0-7), 2 (0-3) y 1 (0-3); fatiga habitual: 7 (3-10), 3 (0-8), 2 (0-3) y 1 (0-3); fatiga peor: 8 (3-10), 3 (0-5), 2 (0-3) y 1 (0-3); actividad general: 5 (3-10), 2 (0-5), 2 (0-3) y 1 (0-2); estado de ánimo: 5 (3-10), 2 (0-4), 2 (0-4) y 2 (0-3); caminata: 6 (1-10), 3 (0-5), 2 (0-4) y 2 (0-3); trabajo normal: 5 (0-10), 3 (0-6), 2 (0-3) y 1 (0-2);

Cuadro 2. Síntomas al inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. $n = 16$ (Continúa en la siguiente página)

Síntoma	Mediana	Límites	Incidencia (%)	$p < 0.001^*$ IC = 95%
Fatiga al momento				Sí
Inicio	7	3-10	100	
3 meses	3	0-7	56	
6 meses	3	0-3	12.5	
12 meses	1	0-3	6.25	
Fatiga habitual				Sí
Inicio	7	3-10	100	
3 meses	3	0-8	56	
6 meses	2	0-3	6.25	
12 meses	1	0-3	6.25	
Peor fatiga				Sí
Inicio	8	3-10	100	
3 meses	3	0-5	75	
6 meses	2	0-3	62.5	
12 meses	1	0-3	50	
Actividad general				Sí
Inicio	5	3-10	100	
3 meses	2	0-5	81.25	
6 meses	2	0-3	68.7	
12 meses	1	0-2	56.25	
Estado de ánimo				Sí
Inicio	5	3-10	100	
3 meses	2	0-4	68.75	
6 meses	2	0-4	68.75	
12 meses	2	0-3	50	
Caminata				Sí
Inicio	6	1-10	100	
3 meses	3	0-5	87.5	
6 meses	2	0-4	87.5	Sí
12 meses	2	0-3	56.25	
Trabajo normal				Sí
Inicio	5	0-10	93	
3 meses	3	0-6	75	
6 meses	2	0-3	62.5	
12 meses	1	0-2	62.5	
Convivencia				Sí
Inicio	5	1-10	100	
3 meses	1	0-4	62.5	
6 meses	1	0-3	50	
12 meses	1	0-3	37.5	
Disfrutar la vida				Sí
Inicio	5	0-10	93	
3 meses	3	0-5	81.25	
6 meses	2	0-3	75	
12 meses	1	0-3	56.25	
Saciedad temprana				Sí
Inicio	8	3-10	100	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	Sí
12 meses	0	0	0	

Cuadro 2. Síntomas al inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. *n* = 16 (Continuación)

Síntoma	Mediana	Límites	Incidencia (%)	<i>p</i> < 0.001* IC = 95%
Malestar abdominal				Sí
Inicio	8	4-10	100	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Inactividad				Sí
Inicio	6	4-10	100	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Tos				Sí
Inicio	1	0-9	68	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Diaforesis				Sí
Inicio	7	0-10	87	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Prurito				Sí
Inicio	5	0-10	87	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Dolor óseo				Sí
Inicio	8	0-10	93	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Fiebre	9/16		56	Sí
Pérdida de peso	6 kg	3-12 kg	100	Sí
Calidad de vida promedio			100	Sí
Inicio	8	3-10		
3 meses	2	0-4		
6 meses	2	0-3		
12 meses	2	0-3		

*El valor de *p* es el resultado de la comparación de los valores al inicio del tratamiento y al tiempo máximo de tratamiento y seguimiento (mediana de nueve meses, límites de 3 y 14).

convivencia: 5 (1-10), 1 (0-4), 1 (0-3) y 1 (0-3); disfrutar de la vida: 5 (0-10), 3 (0-5), 2 (0-3) y 1 (0-3); saciedad temprana: 8 (3-10), 0, 0 y 0; malestar abdominal: 8 (4-10), 0, 0 y 0; inactividad: 6 (4-10), 0, 0 y 0; tos: 1 (0-9), 0, 0 y 0; diaforesis: 7 (0-10), 0, 0 y 0; prurito: 5 (0-10), 0, 0 y 0; dolor óseo: 8 (0-10), 0, 0 y 0; fiebre: 9 de 16 pacientes

al inicio, después 0 de 16; pérdida de peso: 6 kg (3-12). Calidad de vida actual: 8 (3-10), 2 (0-4), 2 (0-3) y 2 (0-3).

Las diferencias de cada parámetro entre el inicio y a los 3, 6 y 12 meses fueron estadísticamente significativas para todas las variables estudiadas (*p* < 0.001, IC 95%). Los cambios más evidentes se observaron al comparar los

datos al inicio y al tiempo máximo de seguimiento (mediana: nueve meses); sin embargo, fueron obvios desde el primer trimestre de observación en la fatiga, los síntomas dependientes de la esplenomegalia (saciedad temprana y malestar abdominal), la mayor parte de los síntomas generales (que desaparecieron por completo después de tres meses de tratamiento y no volvieron a manifestarse en el transcurso del seguimiento) y la percepción de la calidad de vida por parte de los pacientes (Figura 1).

Al inicio del tratamiento hubo fiebre (37.9-39°C, con mediana de 38.4°C) en 9 de los 16 pacientes (56.2%) que desapareció en todos al tercer mes de seguimiento. Todos los pacientes habían perdido peso (mediana de 6 kg, límites de 3 y 12 kg). Hubo ganancia de peso durante el tratamiento en todos los pacientes que alcanzó una mediana de 5 kg (2-12 kg) y coincidió con la disminución de la esplenomegalia y la mejoría del estado general. Las variables que menor cambio proporcional tuvieron fueron: la actividad general, el estado de ánimo, la tolerancia a la caminata y el trabajo cotidiano; sin embargo, el cambio en la intensidad

de todos los parámetros fue estadísticamente significativo al comparar los valores iniciales con los finales.

DISCUSIÓN

El ruxolitinib representa un gran avance en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos malignos y logra excelente control de los síntomas generales de desgaste y la esplenomegalia y mejora la percepción general de la calidad de vida de estos pacientes.

En un estudio clínico Mesa y colaboradores¹² identificaron a la fatiga como el principal contribuyente de la mala calidad de vida en pacientes con neoplasias mieloproliferativas, lo que subraya la necesidad de evaluar la calidad de vida en ensayos clínicos. En estudios clínicos se ha demostrado que ruxolitinib, en comparación con el placebo, proporciona importantes beneficios clínicos en pacientes con mielofibrosis, como la reducción del tamaño del bazo, el alivio de los síntomas debilitantes relacionados con mielofibrosis y la mejoría de la supervivencia global.¹³

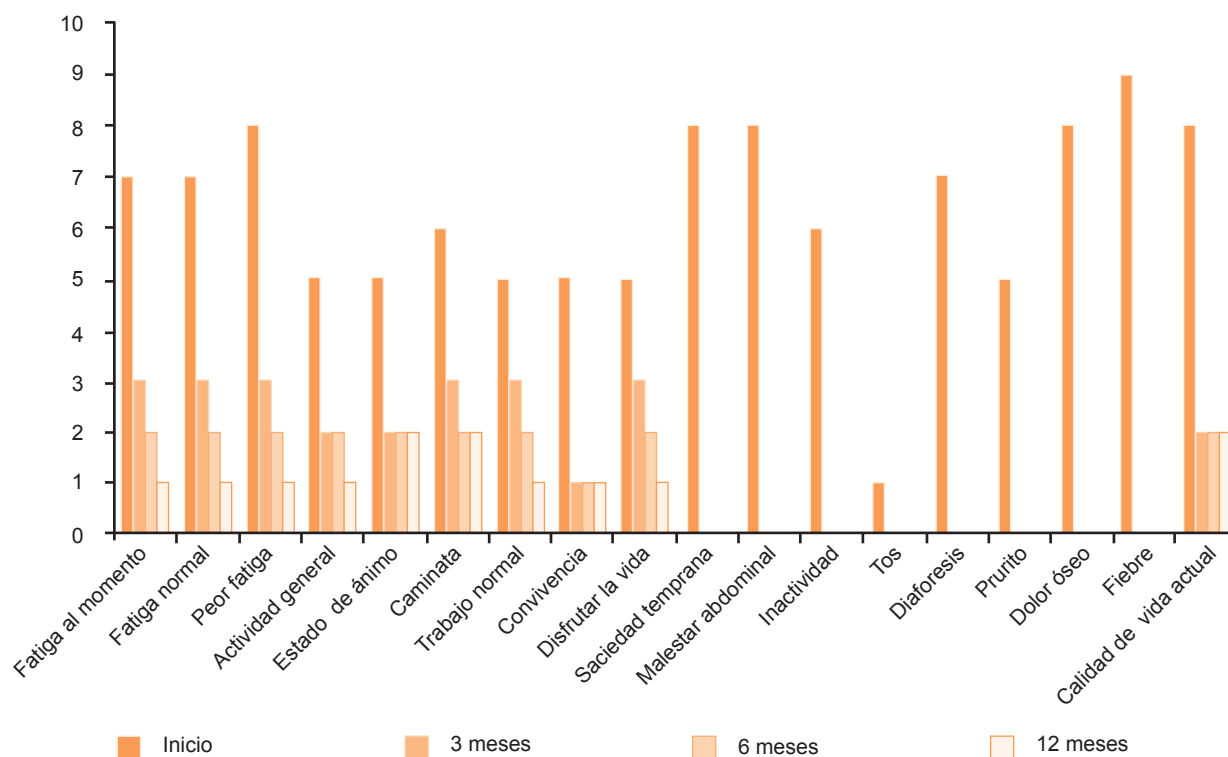


Figura 1. Evolución mediana de cada parámetro medido en todos los pacientes al inicio del tratamiento y hasta el tiempo máximo de seguimiento.

El 16 de noviembre de 2011, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el ruxolitinib para el tratamiento de los pacientes con riesgo intermedio o alto de mielofibrosis, incluida la mielofibrosis primaria, la postpolicitemia vera y la posttrombocitemia esencial. Esta aprobación se basó en los resultados de dos grandes ensayos con distribución al azar de fase III que incluyeron pacientes con riesgo intermedio o alto de mielofibrosis y compararon a ruxolitinib con placebo o ruxolitinib con el mejor tratamiento disponible.¹⁴

La medición objetiva de los síntomas de la mielofibrosis es fundamental, porque los síntomas generales de desgaste (constitucionales) son de valor pronóstico adverso para la supervivencia y la medición sistemática de los síntomas de mielofibrosis es fundamental para evaluar el resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2.

Éste es el primer trabajo mexicano que mide de manera objetiva y con herramientas validadas los cambios en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas que reciben tratamiento con ruxolitinib y, aunque se requiere incluir a más pacientes para que los resultados estadísticos tengan mayor valor, en este estudio se ilustra el cambio en la calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis.

REFERENCIAS

1. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Strand JS, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2^{V617F} in polycythemia vera. *Cancer* 2006;106:631-635.
2. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006;81:159-166.
3. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-15.
4. Dingli D, Schwager SM, Mesa RA, Li CY, Tefferi A. Prognosis in transplant-eligible patients with agnogenic myeloid metaplasia: a simple CBC-based scoring system. *Cancer* 2006;106:623-630.
5. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Leuk Res* 2007;31:737-740.
6. Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol* 2010;91:165-173.
7. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:385-393.
8. Komrokji R, Verstovsek S. Assessing efficacy in myelofibrosis treatment: a focus on JAK inhibition. *Expert Rev Hematol* 2012;5:631-641.
9. Tefferi A, Barosi G, Ruben A, Cervantes F, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-1503.
10. Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:95-103.
11. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res* 2009;33:1199-1203.
12. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, et al. The burden of fatigue and quality of life in Myeloproliferative Disorders (MPDs). An international internet-based survey of 1179 MPD Patients. *Cancer* 2007;109:68-76.
13. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
14. Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res* 2012;18:3212-3217.

Factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos laborales

Leticia Arenas-Ortiz,¹ Óscar Cantú-Gómez²

RESUMEN

Antecedentes: los trastornos músculo-esqueléticos son algunos de los problemas más importantes de salud en el trabajo y causa de ausentismo laboral en la Unión Europea y países de América Latina con repercusiones económicas relevantes en el trabajador, la empresa, las instituciones de salud y el producto interno bruto. Son consecuencia de la sobrecarga muscular en actividades laborales por posturas, fuerza y movimientos repetitivos con intensidad, frecuencia y duración definidos; es relevante identificarlos con métodos ergonómicos predictivos que permitan implementar acciones para prevenir las consecuencias citadas.

Objetivo: determinar los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos.

Material y método: estudio descriptivo, transversal, observacional, efectuado en 90 trabajadores que se evaluaron con el método RULA (que identifica posturas, trabajo estático-dinámico y fuerza y traduce cuatro niveles de acción de acuerdo con el estrés ergonómico detectado) y el Cuestionario Nórdico Estandarizado de síntomas músculo-esqueléticos.

Resultados: la población estudiada tuvo síntomas sin lesión, los segmentos más afectados fueron: mano-muñeca derecha (65.5%), espalda (62.2%) y mano-muñeca izquierda (44.2%). El 87% de los trabajadores se automedican con antiinflamatorios no esteroides por dolor de moderado a fuerte, persistente durante 1 a 24 horas; 73% de la población se encuentra en nivel 3 del método RULA y 27% en nivel 4, por lo que requieren rediseño y cambios urgentes en la tarea, respectivamente.

Conclusiones: los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos en los sujetos estudiados fueron: intensidad, frecuencia y duración de los movimientos capaces de generar estos trastornos, que explican las molestias de los trabajadores, principalmente en el trabajo dinámico de los miembros superiores.

Palabras clave: factores de riesgo, trastornos músculo-esqueléticos, laboral.

ABSTRACT

Background: Musculoskeletal disorders, among the most important problems of occupational health and absenteeism in the United States and Latin American countries, generate significant economic consequences to workers, business, health institutions and gross domestic product, they are derived from muscle overload in work by postures, repetitive movements with strength and intensity, frequency and duration; it is relevant to identify them to generate actions to prevent the consequences mentioned.

Objective: To determine risk factors of chronic musculoskeletal disorders.

Material and methods: A descriptive, cross-sectional, observational study was done with a population of 90 workers, using RULA method (to identify postures, static-dynamic work force, translating four levels of action according to ergonomic stress detected), and standardized Nordic questionnaire of musculoskeletal symptoms.

Results: Population had not injury symptoms, the most affected segments were: right hand-wrist (65.5%), back (62.2%) and left hand-wrist (44.2%); 87% of workers required self-medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs for relieving moderate to severe pain, persistent during 1-24 hours; 73% of the population was at level 3 and 27% at level 4; requiring urgent redesign and changes in the task, respectively.

Conclusions: Risk factors of chronic musculoskeletal disorders in the subjects of the study were: intensity, frequency and duration of movements capable to generate such as disorders, which explain discomfort of workers, mainly in the dynamic work in upper limbs.

Key words: risk factors, musculoskeletal disorders, workplace.

Los trastornos músculo-esqueléticos son algunos de los problemas más importantes de salud en el trabajo en países industrializados y en vías de desarrollo. Afectan la calidad de vida de muchas personas. En países nórdicos se calcula un gasto de 2.7 y 5.2% del producto interno bruto (Hansen 1993; Hansen y Jensen 1993). Se cree que la proporción de enfermedades músculo-esqueléticas atribuibles al trabajo es de 30%, por tanto, su prevención sería muy rentable.¹

Los costos económicos de los trastornos músculo-esqueléticos, en términos de días perdidos de trabajo e invalidez resultante, se calculan en 215 mil millones de dólares al año en Estados Unidos. En la Unión Europea los costos económicos de todas las enfermedades y accidentes de trabajo representan 2.6 a 3.8% del producto interno bruto, 40 a 50% de esos costos se deben a los trastornos músculo-esqueléticos.²

Según la Agencia Europea para la Seguridad y Salud en el Trabajo, los trastornos músculo-esqueléticos afectan a una cuarta parte de la población europea (25% de los trabajadores sufren dolor de espalda y 23% dolores musculares). La VI Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (INSHT) muestra que 74.2% de los trabajadores sienten alguna molestia músculo-esquelética atribuida a posturas y esfuerzos derivados del trabajo –las de la zona baja de la espalda, nuca-cuello y la zona alta de la espalda son las más frecuentes (40.1, 27, y 26.6%, respectivamente). Los trastornos músculo-esqueléticos son la principal causa de ausentismo laboral en todos los países miembros de la Unión Europea, reducen la rentabilidad de las empresas y aumentan los costos sociales públicos.³

En España, 64% de los trabajadores manifiestan realizar movimientos repetitivos durante una parte de la jornada laboral; 45% de los trabajadores de la construcción, 35% de los industriales y 30% de los trabajadores de servicios declaran realizarlos durante más de media jornada.⁴

Las enfermedades profesionales reportadas con mayor frecuencia en España son los trastornos músculo-esqueléticos de origen laboral. Son la primera causa de baja relacionada con condiciones de trabajo, aunque no siempre se reconozca su origen laboral.⁵

En Colombia, un estudio epidemiológico realizado en 1998 por una administradora de riesgos profesionales encontró que en empresas de más de 60 trabajadores 29% estaba sometido a sobreesfuerzo y 51% a posturas inadecuadas durante el desempeño de sus labores. La incidencia de algunas enfermedades ocupacionales, entre ellas los trastornos músculo-esqueléticos, fue de 68,063 casos en 1985 y llegó a 101,645 casos en el año 2000.⁶

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud de 2003 demostró que 41% de la población mayor de 17 años reportó síntomas de trastornos músculo-esqueléticos de origen no traumático en los últimos siete días, con mayor prevalencia en mujeres de 45 a 65 años de edad.⁷

En México, las memorias estadísticas del Instituto Mexicano del Seguro Social muestran las enfermedades de trabajo según la naturaleza de la lesión (con base en la CIE-10); las sinovitis, tenosinovitis y bursitis ocupan el tercer lugar en frecuencia, 1.1% del total de casos calificados como enfermedad de trabajo en 2006, 2.2% en 2007, 3.2% en 2008, 2.8% en 2009, 6.4% en 2010 y 6.8% en 2011. En cuarto lugar se encuentran las entesopatías con 0.7% en 2006, 1% en 2007, 1.3% en 2008, 1.7% en 2009, 5.7% en 2010 y 6.7% en 2011. El sexto lugar lo ocupa el síndrome del túnel carpiano con 0.7% en 2006, 1.1% en 2007, 1.7% en 2008, 1.6% en 2009, 3.6% en 2010 y 3.9% en 2011. En séptimo lugar se encuentran las dorsopatías con 0.6% en 2006, 0.8% en 2007, 1.4% en 2008, 0.9% en 2009, 1.8% en 2010 y 3.0% en 2011.⁸

La Organización Internacional del Trabajo establece que las consecuencias de la sobrecarga muscular en las actividades laborales dependen del grado de carga física que experimenta un trabajador en el curso de un trabajo muscular, del tamaño de la masa muscular que interviene, del tipo de contracciones (estáticas o dinámicas), de la intensidad y de características individuales. Mientras la carga de trabajo muscular no supere la capacidad física del

¹ Especialista en Medicina del Trabajo, profesora adjunta.

² Residente de segundo año.
Hospital General Regional 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Leticia Arenas Ortiz. Avenida Central 80-4, Ciudad Granja, Zapopan 45010 Jalisco, México; letyarenaso@gmail.com, leticia.arenas@imss.gob.mx

Recibido: 28 de febrero 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Arenas-Ortiz L, Cantú-Gómez O. Factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos laborales. *Med Int Mex* 2013;29:370-379.

www.nietoeditores.com.mx

trabajador, el cuerpo se adaptará a la carga y se recuperará al terminar el trabajo. Si la carga muscular es elevada (aplicación de fuerzas, posturas inadecuadas, levantamiento de pesos y sobrecargas repentinas) se producirá fatiga por una determinada tarea o durante una jornada laboral, se reducirá la capacidad de trabajo y la recuperación será lenta. Las cargas elevadas o la sobrecarga prolongada pueden ocasionar daños físicos en forma de enfermedades profesionales o relacionadas con el trabajo.⁹

La Unidad de Salud Laboral de la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud considera seis categorías de factores de riesgo ergonómicos y no ergonómicos de los trastornos músculo-esqueléticos: 1) posturas forzadas (inadecuadas por estar cercanas a los límites de la articulación, exigentes al luchar contra la gravedad, mala posición). 2) Fuerza (del sistema músculo-esquelético al medio externo), esfuerzo (es el que aplica en forma individual cada trabajador) y carga músculo-esquelética (sobre estructuras músculo-esqueléticas, en el músculo, el tendón). 3) Trabajo muscular estático (contracción muscular mantenida sin interrupción, cuando el miembro debe mantenerse en posición luchando contra la gravedad, cuando las estructuras músculo-esqueléticas soportan el peso de un miembro, el trabajo por encima de los hombros, la intensidad del riesgo depende de la amplitud de la postura y de la duración del mantenimiento, puede ser responsable de la reducción del aporte de sangre a los músculos, lo que produce con rapidez fatiga muscular). 4) Trabajo muscular dinámico; repetición e invariabilidad en el trabajo (actúa como modulador de otros factores de riesgo, tiene efecto multiplicador, la invariabilidad se refiere a la actividad que sigue siendo la misma a lo largo del tiempo con las mismas estructuras músculo-esqueléticas), impide a las estructuras recuperarse e implica un riesgo más elevado de lesiones. 5) Agresores físicos (frío, vibraciones, impactos, presiones mecánicas). 6) Factores organizativos (organización en el trabajo, todo lo que determina en qué condiciones y modalidades se realizará el trabajo, tienen un efecto complejo en el riesgo de lesiones, no son fáciles de identificar en forma clara, determinan la intensidad de los otros factores de riesgo, como posturas, fuerza o repetición, ritmo, estrés, tipo de horario, cambios en tecnología, ambiente social, trabajar solo o en equipo, modo de remuneración, tipo de supervisión. Las relaciones de trabajo influyen en el riesgo de lesiones, trabajo diferente para responder a las exigencias del proceso de producción)¹⁰ que pueden

condicionar alteraciones músculo-esqueléticas en los miembros superiores, la columna lumbar¹¹ y cervical¹² y los miembros inferiores.¹³

Rodríguez y su grupo, en un estudio efectuado en 2004 con seis trabajadores que recibían bolsas y cajas con pedidos, las revisaban, registraban, embalaban y las llevaban a su destino de carga, utilizaron el método OWAS para valorar el riesgo provocado por posturas forzadas mantenidas y el método RULA (*Rapid Upper Limb Assessment*) para evaluar la exposición a factores de riesgo con movimientos repetitivos, trabajo muscular estático, uso de fuerza y posturas de trabajo. Encontraron que de las tres trabajadoras estudiadas, dos tenían dolor de espalda durante la jornada y tres sentían hormigueo en las manos o las piernas. Se definen dos fases del proceso: la fase 1 es de depósito y la fase 2 de escaneo. Respecto de las fases y la puntuación final con el método RULA, 71.7% tuvo una puntuación 3, que indica nivel de acción 2: necesidad de una evaluación más detallada y posibilidad de que se requieran cambios.¹⁴

Sáez y colaboradores, en el estudio Prevalencia de lesiones músculo-esqueléticas y factores de riesgo en trabajadores de plantas procesadoras de crustáceos en Chile, con actividad manual en todo el proceso, determinaron el riesgo de lesiones de la extremidad superior con herramientas ergonómicas, como Strain Index, RULA y OCRA y se reunió la evidencia clínica de riesgo por movimientos repetitivos con un examen físico y músculo-esquelético.¹⁷ Además, la percepción subjetiva de los trabajadores se registró con la aplicación de una encuesta basada en el Cuestionario Nórdico de síntomas músculo-esqueléticos. Los investigadores encontraron en el área de despate (14 personas en línea, en donde toman el ejemplar, le separaban las branquias, el cuerpo y las patas), que 33% de los trabajadores tenía alguna molestia en la extremidad superior, que fue más frecuente en las manos, los antebrazos y los codos; 25% necesitó tratamiento médico. En el área de extracción de carne de patas centollón (nueve personas en línea, en donde toman cada pata del ejemplar con la mano izquierda y la hacen pasar por rodillos que accionan de forma manual con la mano derecha con flexo-extensión del codo), 33% sufrió síntomas físicos, más frecuentes en las manos y los antebrazos, 20% requirió tratamiento médico contra el dolor. En el área de extracción de carne del cuerpo de centolla (seis personas en línea, en donde toman cada ejemplar y

le extraen la carne encontrada en la porción del cuerpo) 20% refirió dolor principalmente en la mano-muñeca y el antebrazo. Ninguno requirió tratamiento médico ni quirúrgico. En el área de despinado (21 personas en línea, en donde toman cada pata del ejemplar y extraen cada espina de la pata mediante instrumento hidráulico) ningún trabajador tuvo dolor en la extremidad superior. Al aplicar el método RULA en todas las áreas se obtuvo un índice 3. Pudo determinarse con todas las herramientas ergonómicas que las tareas evaluadas tienen riesgo bajo o moderado de dolencias de la extremidad superior. El bajo puntaje obtenido se debe, probablemente, a que existe muy baja fuerza al realizar estas tareas sin realizar posturas extremas de las articulaciones, muñeca, codo y hombro.¹⁵

Sáez y Troncoso realizaron un estudio comparativo de la prevalencia, la percepción de síntomas y factores de riesgo de lesiones músculo-esqueléticas de las extremidades superiores y dorso-lumbares en trabajadores expuestos y no expuestos a bajas temperaturas; incluyeron como expuestos a los empleados de tres empresas ($n = 101$ trabajadores): una procesadora de carne, una procesadora de hortalizas y una exportadora de productos congelados. El grupo comparativo fue una empresa de calzado con 111 trabajadores. Con el método RULA encontraron que los departamentos de costillas, preparación de lechuga, despate y extracción de carne pata centollón eran los de mayor riesgo con puntaje 5 y 6, nivel 3, y los departamentos de embalaje y zanahoria tenían puntaje 2, nivel 4. El grupo control obtuvo mayor puntaje que el grupo expuesto al frío con el método RULA: aparado puntaje 7 nivel 4, preparación de zuela puntaje 6 nivel 3, troquelado puntaje 5 nivel 3 y terminado puntaje 3 nivel 2. Encontraron que en el grupo expuesto y no expuesto los factores de riesgo más comunes observados en las diferentes tareas fueron: repetitividad, posturas fijas, duración y sobre-esfuerzos, sin diferencias significativas entre los factores de riesgo. Con el Cuestionario Nórdico tuvieron una percepción de dolencias similares en el cuello, los hombros, dorso-lumbares, el antebrazo y la muñeca, con diferencia significativa en los trabajadores expuestos al frío, quienes mostraron mayor percepción de molestias músculo-esqueléticas que los trabajadores sin exposición al frío.¹⁸

Los métodos de evaluación ergonómica permiten identificar y valorar factores de riesgo en puestos de trabajo para plantear opciones de rediseño que reduzcan el riesgo

y lo sitúen en niveles aceptables de exposición para el trabajador; se centran en el análisis de un determinado factor de riesgo y, hasta el momento, no hay consenso acerca del uso de escalas homogéneas para la clasificación del riesgo que permitan obtener un resultado global que considere todos los factores de riesgo. En la actualidad existe un gran número de métodos de evaluación que tratan de asistir al ergónomo en la identificación de diferentes riesgos ergonómicos,¹⁷ entre ellos, el método RULA evalúa el trabajo dinámico, estático y con posturas forzadas¹⁸ y el Cuestionario Nórdico Estandarizado evalúa los síntomas músculo-esqueléticos.^{19,21}

Debido a la creciente aparición de trastornos músculo-esqueléticos en el medio laboral y su repercusión social y económica, que representa una demanda asistencial importante en los servicios de salud por un daño establecido, es necesario encontrar instrumentos que permitan identificar los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos para generar acciones preventivas primarias que impidan que los trabajadores evolucionen a una enfermedad laboral por trastorno músculo-esquelético.

El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos en trabajadores de una planta de producción donde se elabora y empaqueta frijol para consumo instantáneo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal, cuyo universo de trabajo fueron todos los trabajadores de una planta de producción donde se elabora y empaqueta frijol para consumo instantáneo en Zapopan, Jalisco (90 trabajadores). No se incluyeron los trabajadores que al momento del estudio estuvieran incapacitados o no estuvieran laborando en la empresa por otras causas, así como los trabajadores con diagnóstico de enfermedad que afectara el sistema músculo-esquelético, como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, fibromialgia, lupus eritematoso sistémico o cirugías osteo-musculares recientes. Se les explicó el objetivo de la investigación y las actividades que se realizarían. El Comité de Investigación consideró a esta investigación carente de riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud; sin embargo, se solicitó el consentimiento informado verbal a cada uno de los trabajadores estudiados. A cada trabajador se le explicó, durante

su jornada laboral, en qué consistía el método RULA, el Cuestionario Nórdico y el cuestionario de variables demográficas. En el puesto específico de trabajo, sin importar el horario del empleado, cada trabajador se evaluó, desde el punto de vista ergonómico, con el método RULA para determinar la exposición a factores de riesgo que pudieran ocasionar trastornos músculo-esqueléticos en diferentes segmentos de la economía corporal, no se solicitaron cambios ni modificaciones de conducta o de trabajo. Cada trabajador se observó durante 15 minutos para determinar los ángulos de movilidad de los segmentos corporales, lo que se registró en la hoja de campo del método RULA. Se obtuvo, matemáticamente, el riesgo ergonómico según el método RULA. Se obtuvo un promedio del resultado del nivel de riesgo de cada trabajador. Después se aplicó el Cuestionario Nórdico de síntomas músculo-esqueléticos y otro que incluyó variables socio-demográficas y criterios de exclusión. Los resultados se recolectaron en una base de datos del programa Excel 2007, se utilizó análisis descriptivo para las variables demográficas y los resultados del método RULA y del Cuestionario Nórdico, con medidas de tendencia central (media, mediana, porcentajes) y frecuencias. Los resultados obtenidos se presentaron en gráficas.

RESULTADOS

Se estudiaron 90 trabajadores, 50% de la población estudiada correspondió al sexo masculino, 45.6% tenía entre 26 y 35 años de edad. El método RULA evaluó el riesgo dis-ergonómico como factor predictivo de trastornos músculo-esqueléticos, de acuerdo con los siguientes niveles: nivel 1 = puntuación 1 y 2, aceptable; nivel 2 = puntuación 3 y 4, ampliar estudio; nivel 3 = puntuación 5 y 6, ampliar estudio y modificar pronto; nivel 4 = puntuación 7, estudiar y modificar inmediatamente. El método se aplicó en los ocho departamentos de la planta empacadora de frijol (charolas, cocina, empaque, esterilizado, liberado, llenadora, secado, sellado), 73% de la población se encontró en nivel 3/4 y 27% en nivel 4/4, por lo que requirieron rediseño y cambios urgentes en la tarea, respectivamente (Figura 1). Los departamentos en que se estableció el mayor factor de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos fueron: charolas, en donde los 10 trabajadores del puesto (seis tuvieron RULA 3 y cuatro RULA 4) están de pie y toman cuatro paquetes de 200 g entre los dedos de cada mano de una banda transportadora y los trasladan de un

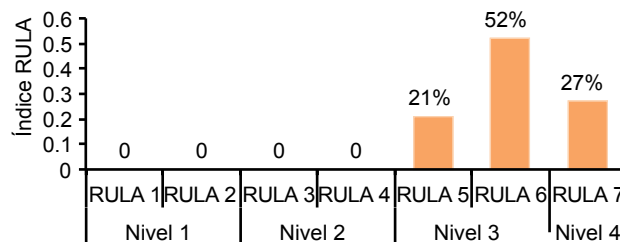


Figura 1. Calificación con el método RULA.

costado al otro a la altura del abdomen, colocándolos en otra charola; empaque: 10 trabajadores (cinco con RULA 3 y cinco con 4) están de pie frente a una banda transportadora, toman cuatro paquetes entre los dedos de cada mano y los introducen en una caja que está a la altura de la cadera; esterilizado: 11 trabajadores (ocho con RULA 3 y tres con 4) están de pie y programan con ambas manos un equipo de cómputo para definir el tiempo de esterilizado del paquete de frijol, elevando los miembros superiores 20 cm arriba de los hombros, y secado: 12 trabajadores (nueve con RULA 3 y tres con 4), al estar de pie frente a una banda transportadora, pasan de costado al frente de ellos cuatro paquetes de frijol que toman entre los dedos de cada mano de una charola a la banda transportadora a la altura del abdomen, todos con Cuestionario Nórdico positivo (Figura 2).

De los 90 trabajadores, 61 tuvieron Cuestionario Nórdico positivo en cuanto a los síntomas de trastornos músculo-esqueléticos (fatiga, alguna molestia, como cansancio o dolor) sin que todavía hayan constituido enfermedad y no han llevado a los trabajadores a consulta médica. Los segmentos más afectados que traducen respuestas positivas en el Cuestionario Nórdico fueron: mano-muñeca derecha (65.5%, 40 de 61 casos), espalda (62.2%, 38 de 61 casos) y mano-muñeca izquierda (44.2%, 27 de 61 casos). Figura 3

El 87% (53 de 61 trabajadores) requirió automedicación con antiinflamatorios no esteroideos para el alivio del dolor moderado a fuerte, persistente de 1 a 24 horas. El 11.4% de los trabajadores (7 de 61 con Cuestionario Nórdico positivo) requirió cambio de puesto. Un mismo trabajador tuvo dolor en diferentes segmentos (cuello, hombro derecho e izquierdo, espalda, codo derecho e izquierdo, mano derecha e izquierda). Figura 4

La duración de las molestias por segmento variaron, en los últimos tres meses 83 trabajadores tuvieron dolor

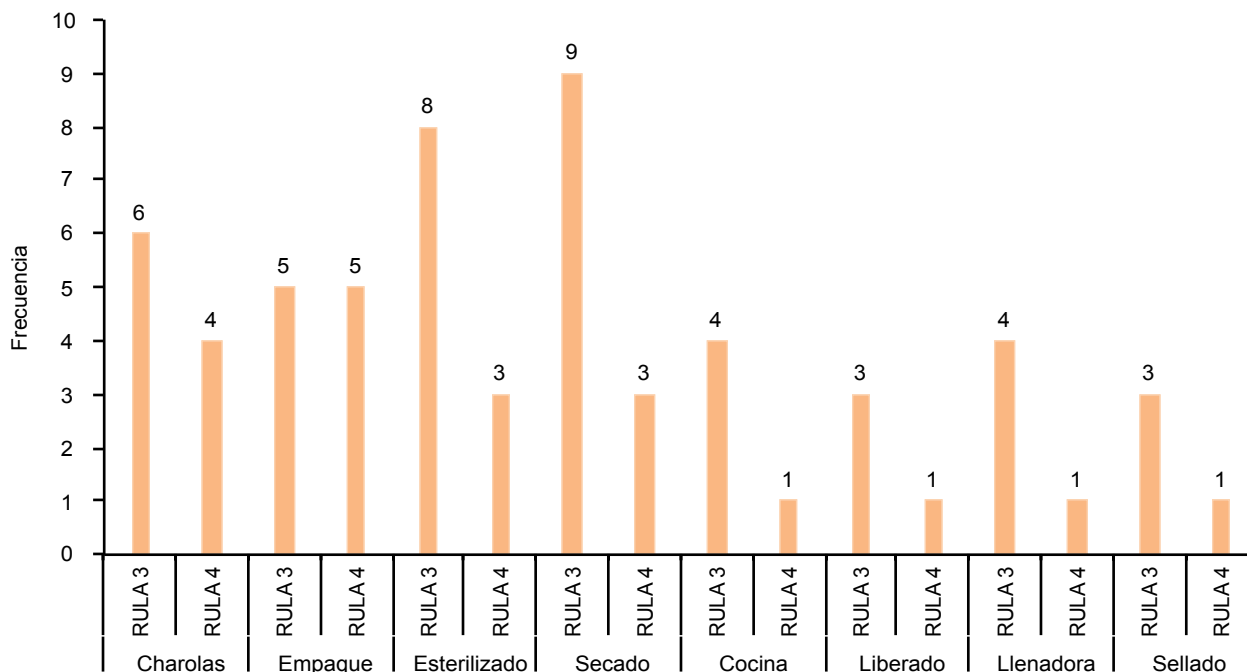


Figura 2. Distribución del índice RULA por departamento. $n = 61$ con Cuestionario Nórdico positivo.

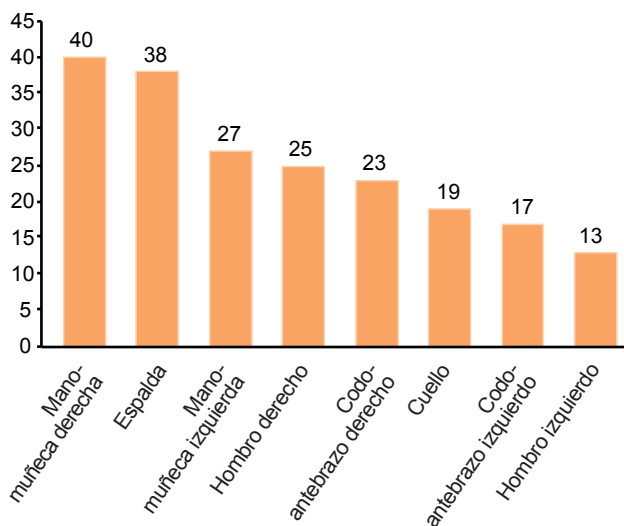


Figura 3. Segmentos afectados según el Cuestionario Nórdico positivo.

o molestia, como cansancio o fatiga, uno a siete días; 70 trabajadores de 8 a 30 días; 30 trabajadores más de 30 días y 17 de forma permanente. El episodio de molestias o dolor duró 1 a 24 horas (10 en el cuello, en el hombro

derecho, 14 en la muñeca izquierda, 16 en la espalda y 21 en la muñeca derecha) y uno a siete días (cinco en el cuello, ocho en el hombro derecho, 10 en la espalda, 10 en el codo-antebrazo derecho y 14 en la muñeca derecha), lo que quizá se relacione con el cambio de jornada (antes de la observación las jornadas eran de 12 horas al día cuatro días a la semana y partir de mayo de 2012 la jornada es de ocho horas al día de lunes a sábado). Asimismo, hubo recorte de personal que incrementó la productividad de los trabajadores estudiados. Ningún trabajador de los 61 con Cuestionario Nórdico positivo requirió incapacidad temporal para el trabajo. La intensidad de las molestias se definió según el Cuestionario Nórdico con el siguiente puntaje: 0 = leve, 1 = bajo, 2 = moderado, 3 = fuerte y 4 = muy fuerte. Se obtuvieron los siguientes resultados: puntaje 2: 21 (34.4%) trabajadores en la región mano-muñeca derecha y 15 (24.5%) en el hombro derecho, la espalda y la región mano-muñeca izquierda. Con puntaje 3: 12 (19.6%) casos en la espalda, 10 (16.3%) en la región mano-muñeca derecha y 7 (11.4%) en el codo-antebrazo derecho. Con puntaje 4: 8 (13.1%) casos en la región de la espalda y 4 (6.55%) casos en la mano-muñeca derecha y mano-muñeca izquierda (Figura 5).

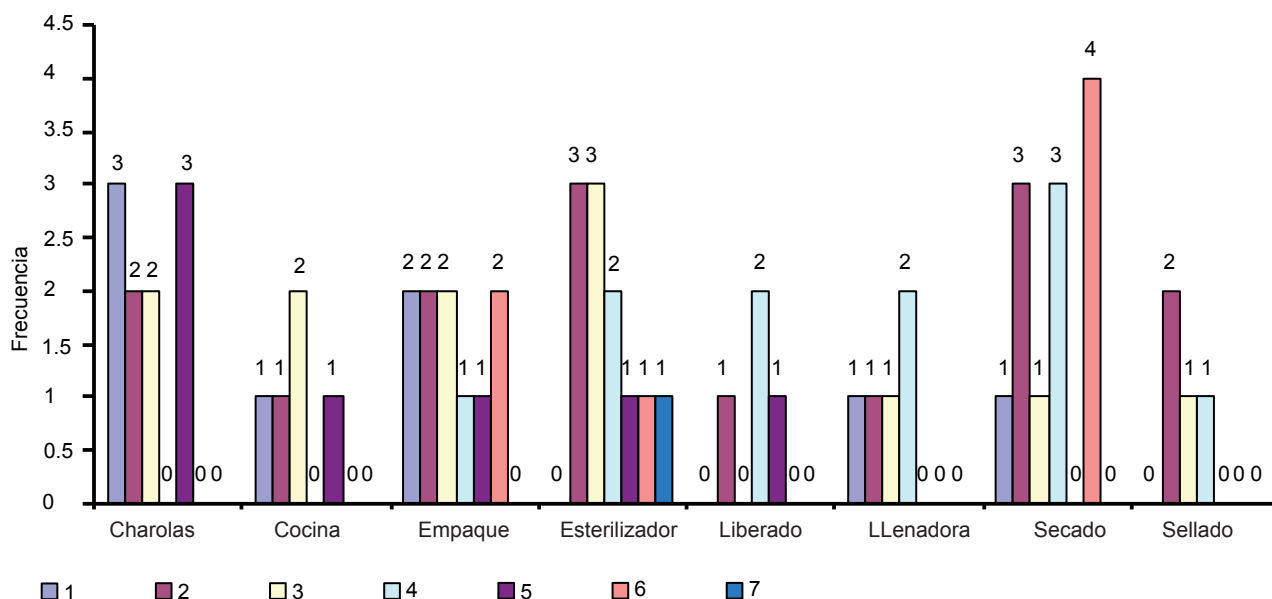


Figura 4. Número de segmentos afectados por departamento. n = 61.

DISCUSIÓN

La Agencia Europea para la Seguridad y Salud en el Trabajo (2005) refiere que los trastornos músculo-esqueléticos afectan el tronco, a diferencia de este estudio en el que los trabajadores con Cuestionario Nórdico positivo resultaron con molestias o dolor de algún segmento corporal (mano-muñeca derecha e izquierda, espalda, hombros, codo-antebrazo derecho e izquierdo y cuello), lo que indica que los trabajadores de este estudio tuvieron mejor aproximación para determinar factores de riesgo porque se evaluaron con un instrumento ergonómico de posturas estáticas del tronco y los miembros inferiores y dinámicas de los miembros superiores y otro de molestias músculo-esqueléticas relacionadas con el malestar ergonómico.

A diferencia de la Encuesta Nacional de Salud efectuada en Chile en 2003, en este estudio 45.6% de la población trabajadora tenía 26 a 35 años de edad (límites: 20 y 59); en la encuesta de Chile hubo mayor prevalencia de mujeres al igual que en este estudio. Desde hace varias décadas, en la población mexicana el sostén de la familia es el varón, por lo que es quien habitualmente se incorpora a laborar a los 18 años de edad, nuestra Ley Federal del Trabajo impide la incorporación laboral antes de esa edad y sólo

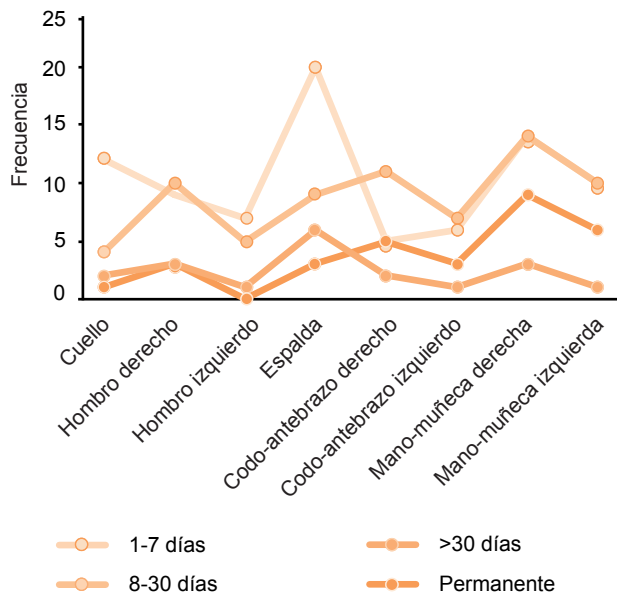


Figura 5. Duración de las molestias en los últimos tres meses.

por excepción, y con permiso de los padres, un varón puede trabajar antes de esa edad, por lo que suponemos que la población mexicana se expone más tardíamente a riesgos ergonómicos capaces de producir trastornos músculo-

esqueléticos. Asimismo, la incorporación laboral de la mujer mexicana se ha incrementado desde hace aproximadamente tres décadas, por lo que en ella se observan con mayor frecuencia trastornos músculo-esqueléticos que, suponemos, se deben a los diferentes roles que tiene en la sociedad (esposa, madre, ama de casa, trabajadora), en los que se expone cotidianamente y más de una jornada laboral a malestar ergonómico, supuesto que podría ser objeto de investigación en el futuro.

Al igual que Rodríguez y su grupo (2004) y Sáez y Troncoso, aplicamos el método RULA en una población con actividad manual al 100%, los investigadores obtuvieron un puntaje inferior al encontrado en este estudio, probablemente debido a que en los trabajadores de este estudio, a pesar de que no cargan, los movimientos repetitivos son más intensos, frecuentes y de mayor duración, combinados con posturas extremas de las articulaciones de las manos, las muñecas, los codos y los hombros, de predominio derecho, movimientos de rotación de columna lumbar en todos los puestos y elevación de las extremidades superiores en algunos puestos por arriba del hombro; todos tuvieron más molestias que los trabajadores de los autores citados y requirieron automedicación antes, durante y después de la jornada laboral para poder continuar con sus actividades de trabajo. Lo anterior se exacerba por otras condiciones de la organización del trabajo que incrementan el riesgo, como la supervisión estrecha, recorte de personal según la demanda de producción y la necesidad económica de los trabajadores de conservar un empleo a pesar del malestar ergonómico en que laboran, aspecto que requiere otro trabajo de investigación. Además, los trabajadores no manifiestan estas molestias al médico de la empresa por temor a ser despedidos; sin embargo, algunos requieren cambio urgente de puesto específico de trabajo.

Una limitante de este estudio es que para la aplicación del método RULA se requiere la subjetividad del investigador en su aplicación, por lo que puede haber algunas variantes en los resultados al ser aplicado por diversos investigadores; cada investigador debe observar el movimiento de una articulación considerando sus desviaciones y traducirlo, sin medición con goniómetro, en un ángulo de movimiento, con lo que se obtiene un puntaje de factor de riesgo ergonómico de trastornos músculo-esqueléticos y un nivel de acción a seguir para evitarlo, controlarlo o erradicarlo. Este método está validado y se utiliza internacionalmente para este fin.

Asimismo, los 90 trabajadores de este estudio son multifuncionales y, según las necesidades de la empresa, pueden realizar cada una de las tareas de los ocho departamentos estudiados con variación de la duración en cada puesto durante la semana, por lo que la interpretación del método RULA puede variar en diferentes momentos de estudio; es necesario buscar una forma de establecer un promedio de riesgo ergonómico, lo que es materia de otra investigación o propuesta de un método ergonómico que lo determine.

Una fortaleza de este estudio es que para determinar molestias o dolor relacionados con el trabajo dinámico, el trabajo estático y las posturas forzadas sin manejo de cargas utilizamos el Cuestionario Nórdico Estandarizado de síntomas músculo-esqueléticos, que es una herramienta de detección de posibles trastornos músculo-esqueléticos en programas de vigilancia epidemiológica, instrumento que se ha validado con los siguientes resultados: 0 a 20% de desacuerdo, sensibilidad entre 66 y 92% y especificidad de 71 a 88%, síntomas músculo-esqueléticos sumamente repetibles, por lo que nuestros resultados tienen validez.

CONCLUSIONES

Encontramos sobrecarga muscular que impide la recuperación progresiva del trabajador para el desempeño de sus actividades laborales como causa de fatiga, molestias y dolor en diferentes segmentos corporales (mano-muñeca derecha e izquierda, espalda, hombros, codo-antebrazo derecho e izquierdo y cuello). Se encontraron factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos con el método RULA con puntajes de 5, 6 y 7 y niveles de acción 3 y 4, por lo que suponemos que evolucionarán en poco tiempo a daños físicos en forma de enfermedades profesionales. Los resultados de este estudio se presentaron al departamento médico de la empresa estudiada para implementar las acciones pertinentes en un programa de vigilancia epidemiológica que se diseñó después del estudio, que incluye la realización de exámenes médicos de ingreso y periódicos, capacitación en promoción de la salud para sujetos expuestos a factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos y prevención de riesgos ergonómicos, capacitación en daños a la salud y autocuidado para prevenir trastornos músculo-esqueléticos, supervisión de la buena práctica de procesos, rotación programada por puestos, cambio de puesto, programa de ejercicios a

efectuarse antes, durante y después de la jornada laboral, además de plantear las situaciones de la organización de trabajo de la empresa que han incrementado los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos para su control.

Asimismo, encontramos los moduladores que definen a los trastornos músculo-esqueléticos mencionados por la Unidad de Salud Laboral de la Escuela Valenciana: intensidad, frecuencia y duración de los movimientos capaces de generar esos trastornos, que explican las molestias que actualmente tienen los trabajadores, principalmente en el trabajo dinámico de los miembros superiores. La misma fuente considera seis categorías de factores de riesgo ergonómicos y no ergonómicos de trastornos músculo-esqueléticos: 1) posturas forzadas, 2) fuerza y carga músculo-esquelética, 3) trabajo muscular estático, 4) trabajo muscular dinámico, repetición e invariabilidad en el trabajo, 5) agresores físicos y 6) factores organizativos; todos afectaron a los trabajadores del estudio, a excepción de los agresores físicos. Con respecto a los factores de organización en la empresa estudiada, las políticas que determinan la organización en el trabajo, sus condiciones y modalidades definen una exigencia alta de productividad, por lo que el ritmo y tiempo de producción son sumamente demandantes, lo que determina que a los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos se agregue un clima laboral en desarmonía generado por la supervisión estrecha que se realiza a los trabajadores para el cumplimiento de sus metas de productividad, además del temor a recorte de personal que depende de la demanda del mercado, por lo que los trabajadores pueden ser liquidados fácilmente con el sustento legal de la reforma laboral vigente en México a partir de noviembre de 2012. Por tanto, los trabajadores, al temer perder su trabajo, continúan laborando a pesar del alto riesgo ergonómico de trastornos músculo-esqueléticos al que están sometidos y de que padecen molestias y dolor en diferentes segmentos musculares, por lo que requieren automedicarse antes, durante y después de la jornada laboral sin mencionar sus molestias al servicio médico de la empresa. Asimismo, en los trabajadores, por querer conservar sus estímulos por productividad y tener recursos económicos derivados del tiempo extra, se incrementa la exposición a los factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos, análisis que invita a una nueva investigación.

Consideramos que en otras investigaciones que se realicen en la industria de la alimentación, en la que las actividades habitualmente son 100% manuales, con el mé-

todo RULA y el Cuestionario Nórdico podrían encontrarse resultados semejantes a los nuestros por las condiciones de organización similares que existen en las empresas en México y las políticas nacionales de trabajo; aunado a ello, en las empresas de nuestro país existe mucha maquinaria que no está diseñada ex profeso para mexicanos, lo que incrementa los factores disergonómicos, además de que en la micro y mediana empresa no existe educación en seguridad e, incluso, no se cuenta con un departamento específico para tal fin.

REFERENCIAS

1. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, OIT [en línea]. España: 1998 [Consulta: 8 de agosto, 2012]. Disponible en:
2. <<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/6.pdf>>.
3. Sierra OA, Pardo NA. Prevalencia de síntomas osteomusculares y factores asociados en los embaladores de leche de una pasteurizadora en Neumocón, Cundinamarca [en línea]. Rev Col Enf 2010;5(5) [Consulta: 5 de agosto, 2012]. Disponible en:
4. <http://www.uelbosque.edu.co/sites/default/files/publicaciones/revistas/revista_colombiana_enfermeria/volumen5/prevalencia_sintomas_osteomusculares_factores_asociados_embaladores_leche_pasteurizadora_nemocon_cundinamarca.pdf>.
5. Martínez Plaza CA. Estrés laboral y trastornos musculoesqueléticos. Gestión práctica de riesgos laborales [en línea] 2009(61) [Consulta: 5 de agosto, 2012]. Disponible en: <<http://pdfs.wke.es/1/3/4/9/pd0000031349.pdf>>.
6. Moncada S. Trabajo repetitivo y estrés. En: Foro ISTAS de salud laboral: lesiones musculoesqueléticas. Instituto Municipal de salud Pública de Barcelona [en línea]. Barcelona, 1999. [Consulta: 5 de agosto, 2012]. Disponible en: <<http://www.istas.ccoo.es/descargas/bajar/lforo5.pdf>>.
7. García AM, Gadea R, Sevilla MJ, Genís S, Ronda E. Ergonomía participativa: Empoderamiento de los trabajadores para la prevención de trastornos musculoesqueléticos [en línea]. Rev Esp Salud Publica 2009; 83(4). [Consulta: 5 de agosto de 2012]. Disponible en: <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol83/vol83_4/RS834C_509.pdf>.
8. Castillo JA, Ramírez BA. El análisis multifactorial del trabajo estático y repetitivo. Estudio del trabajo en actividades de servicio [en línea]. Rev Cienc Salud Bogota abril 2009; 7(1). [Consulta: 5 de agosto, 2012]. Disponible en: <<http://www.redalyc.com/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=56216303006>>.

9. Ministerio del Trabajo y Previsión Social. Guía Técnica para la evaluación y control de los riesgos asociados al manejo o manipulación manual de carga 2008 [en línea]. Chile: Ministerio de Trabajo y previsión Social, 2008. [Consulta: 10 de agosto de 2012] Disponible en: <<http://www.cec.uchile.cl/~com-parit/images/comite/guiacarga.pdf>>.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas institucionales 2011 [en línea]. México: Coordinación de Salud en el Trabajo. [Consulta: 8 de agosto de 2012]. Disponible en: <<http://www.imss.gob.mx/estadisticas/financieras/pages/memoriaestadistica.aspx>>.
11. Laurant W. Ergonomía, Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, OIT [en línea], 1998 [Consulta: 8 de Agosto, 2012]. Disponible en: <<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/6.pdf>>.
12. Lesiones por movimientos repetitivos. Comprenderlas para prevenirlas [en línea]. Canadá: publicaciones.san.gva.es, 2008. [Consulta: 5 de agosto, 2012]. Disponible en: <<http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4222-2008.pdf>>.
13. Programa para la prevención de desórdenes músculo-esqueléticos en el puesto de trabajo [en línea]. Bogotá: softwarearpbolivar.com, 2012. [Consulta: 5 de agosto de 2012]. Disponible en: <<http://www.softwarearpbolivar.com/ergonomia/forma/descargables/ergonomia/PROGRAMA%20ERGONOMIA%20Y%20VIDA%20COTIDIANA.pdf>>.
14. Bases de la medicina clínica. Cervicalgia y cervicobraquialgia [en línea]. Chile: Auladigital. [Consulta: 5 de agosto, 2012]. Disponible en: <http://www.basesmedicina.cl/reumatologia/14_12A_cervicalgia/14_12_cervicalgia.pdf>.
15. Lesiones músculo-esqueléticas: ¿cuáles se consideran de origen laboral? [en línea]. 2007. [Consulta: 19 de septiembre, 2012]. Disponible en: <<http://www.ergocupacional.com/4910/57873.html>>.
16. Evaluación de la carga física del puesto de trabajo de Chek-out de la Bodega Sublim en la Industria Textil de la Planta Caffarena [en línea]. Chile, 2008 [Consulta: 13 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.prevencionintegral.com/Articulos/@Datos/_ORP2008/1123.pdf>.
17. Sáez V, Arriagada C, Marco K, Manríquez O. Prevalencia de lesiones músculo-esqueléticas y factores de riesgo en trabajadores de plantas procesadoras de crustáceos en Chile. [en línea]. Ciencia y trabajo 2004; 6(13) [Consultado: 13 de septiembre, 2012]. Disponible en: <<http://www.cienciaytrabajo.cl/pdfs/13/Pagina%20100.pdf>>.
18. Sáez V, Troncoso Quijano C. Prevalencia, percepción de síntomas y factores de riesgo de lesiones músculo-esqueléticas en trabajadores expuestos y no expuestos a bajas temperaturas [en línea]. Ciencia y trabajo 2007; 9(25) [Consulta: 13 de septiembre, 2012]. Disponible en: <<http://www.fiso-web.org/imagenes/publicaciones/archivos/3071.pdf>>.
19. Selección de métodos de evaluación ergonómica [en línea]. Valencia, 2006. [Consulta: 23 de septiembre, 2012]. Disponible en: <<http://www.ergonautas.upv.es/herramientas/selector/select.php>>.
20. Evaluación rápida de la extremidad superior RULA [en línea]. Valencia, 2006. [Consulta: 23 de septiembre, 2012]. Disponible en: <<http://www.ergonautas.upv.es/metodos/rula/rula-ayuda.php>>.
21. The Nordic Musculoskeletal Questionnaire [en línea]. Canadá, 2007. [Consulta: 7 de agosto, 2012]. Disponible en: <<http://ocmed.oxfordjournals.org/content/57/4/300.full>>.

Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico

Raúl Carrillo-Esper,¹ Teresa de la Torre-León²

RESUMEN

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se activa en respuesta al estrés. La arginina-vasopresina es una hormona de estrés implicada en la respuesta hemodinámica y en la osmoregulación. La copeptina es un glucopéptido de 39 aminoácidos que incluye el segmento C-terminal de la arginina-vasopresina que se secreta conjuntamente con la arginina-vasopresina a partir del hipotálamo en respuesta al estrés. La copeptina es un biomarcador no específico de la respuesta al estrés. Se asocia directamente con la gravedad de la enfermedad, por lo que se ha propuesto como marcador pronóstico en diferentes escenarios clínicos, entre los que destacan: sepsis, neumonía, insuficiencia cardíaca, síndromes coronarios agudos, hemorragia subaracnoidea, evento vascular cerebral y otras enfermedades agudas. Las concentraciones de copeptina mejoran la información acerca del pronóstico, por lo que pueden guiar las intervenciones y optimizar el tratamiento de los pacientes. Esta revisión resume la evidencia actual relacionada con la copeptina como biomarcador pronóstico.

Palabras clave: copeptina, estrés, arginina-vasopresina, biomarcador.

ABSTRACT

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is activated in response to stress. Arginine vasopressin (AVP) is a key stress hormone involved in hemodynamics and osmoregulation. Copeptin is a 39-aminoacid glycopeptide that comprises the C-terminal segment of AVP that is co-released with AVP from hypothalamus in stress. Copeptin is a biomarker of non-specific stress response but due to the positive association of copeptin with the severity of illness and outcome has been proposed as a prognostic marker in sepsis, pneumonia, heart failure, acute coronary syndromes, stroke, subarachnoid hemorrhage and other acute illnesses. Copeptin improves the prognostic information provided by commonly used clinical scoring instruments and an accurate prognostic assessment has the potential to guide interventions, thus optimizing the management of patients. This review summarizes the recent evidence related to copeptin as a novel prognostic biomarker.

Key words: copeptin, stress, arginine vasopressin, biomarker.

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Residente de primer año de la especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.
Fundación Clínica Médica Sur, México DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Médica Sur. Puente de Piedra 150, México 14050 DF.

Recibido: 1 de febrero 2013.
Aceptado: marzo 2013.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, De la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. Med Int Mex 2013;29:380-387.

www.nietoeditores.com.mx

El término estrés se refiere al estado físico y mental producto de una reacción no específica ante ciertos factores de agresión. El estrés se desencadena cuando el cuerpo se expone a un factor que altera la homeostasia. En respuesta al estrés se activa el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario.¹ Cuando un factor de estrés inicia la cascada hormonal a través del tallo cerebral y de las vías límbicas, se involucra la liberación de hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, ésta favorece la secreción de la hormona adrenocorticotropa y la vasopresina. La arginina-vasopresina potencializa la acción de

la hormona liberadora de corticotropina y son los secretagogos de la hormona adrenocorticotropa que, a su vez, estimula la corteza suprarrenal para producir cortisol. La arginina-vasopresina parece ejercer una acción potenciadora de la hormona liberadora de corticotropina y estos dos agentes son los principales secretagogos de hormona adrenocorticotropa.² Por tanto, hay una gran variedad de biomarcadores en respuesta a las situaciones de estrés, entre los que destacan la arginina-vasopresina, la hormona liberadora de corticotropina, el cortisol, la noradrenalina, la orexina, la dopamina y la serotonina.²

En la práctica cotidiana de la Medicina Intensiva se han implementado diferentes biomarcadores, algunos de ellos hormonales, con el objetivo de orientar al diagnóstico y ayudar a la toma de decisiones y al seguimiento. Como ejemplo de éstos –y por su gran utilidad en enfermos con

infecciones internados en la unidad de terapia intensiva– están la procalcitonina, que se ha posicionado como una herramienta útil, y la copeptina, otro importante biomarcador hormonal, principalmente en escenarios donde impera el estrés como sustrato fisiopatológico.³

La hormona antidiurética, también conocida como arginina-vasopresina, es una de las principales hormonas liberadas durante situaciones de estrés por el eje hipotálamo-hipofisario. La copeptina es un péptido de 39 aminoácidos localizado en la parte C-terminal de la pro-arginina-vasopresina que se libera junto con arginina-vasopresina durante el procesamiento del péptido precursor (Figura 1).⁴

La copeptina y la arginina-vasopresina son secretadas a partir de la neurohipófisis en respuesta a estímulos hemodinámicos y a las alteraciones de la osmolari-

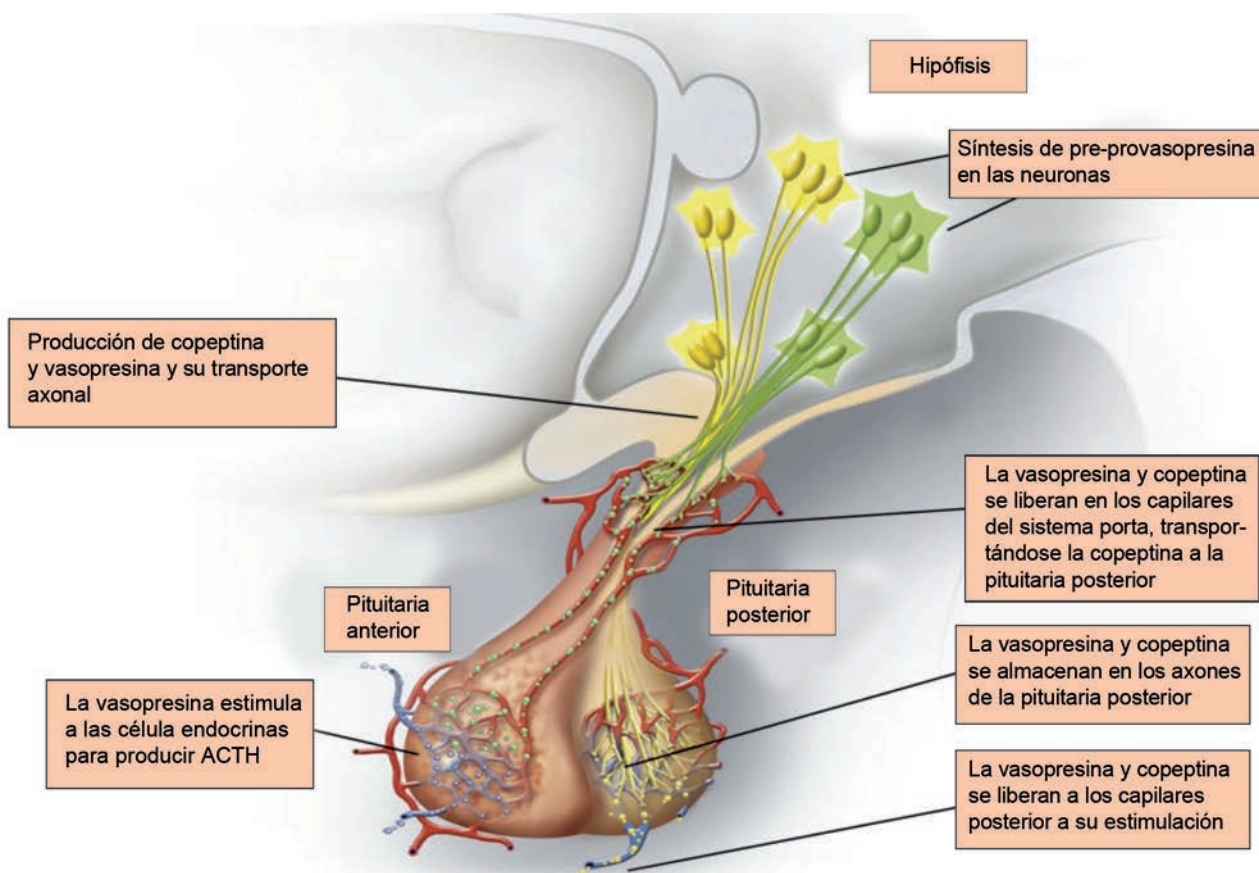


Figura 1. Esquema de la síntesis y liberación de arginina-vasopresina y copeptina en el hipotálamo y la hipófisis. La pro-arginina-vasopresina se procesa en el hipotálamo, seguido por dos distintos mecanismos de liberación de la hipófisis anterior y posterior. Durante el estrés, una caída en la presión arterial o un cambio en la presión osmótica, la arginina-vasopresina se libera en la circulación. ACTH: hormona adrenocorticotropa, AVP: arginina-vasopresina.

Tomada de: Nickel, et al. BMC Medicine 2012;10:1-7.

dad. El efecto sinérgico con la hormona liberadora de corticotropina resulta en liberación de cortisol y altas concentraciones de esta hormona reflejan mayor grado de estrés, pero dependen directamente de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario.⁵ El cortisol es la hormona de estrés clásica, es fácil de medir, pero para su interpretación se requiere evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario, que depende de la integridad de la glándula adrenal y de la hipófisis anterior. En comparación con el cortisol, la coceptina es superior a la determinación de los niveles de estrés por su estabilidad en el plasma a temperatura ambiente, por lo que puede medirse de manera efectiva como un fragmento de arginina-vasopresina.⁵

ESTRUCTURA

En 1972 Holwerdain describió a la arginina-vasopresina, también conocida como HAD. Es un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo, almacenado y liberado de la neurohipófisis al torrente sanguíneo, tiene varias propiedades, entre las que destacan la conservación de agua por el riñón, lo que contribuye a la regulación osmótica, la homeostasia cardiovascular y la vasoconstricción.⁶ Cuadro 1

La arginina-vasopresina proviene de la pre-provasopresina que está constituida por dos péptidos: la neurofisisina II y la coceptina. La neurofisisina II tiene una estructura compleja con numerosos enlaces disulfuro y la coceptina es la porción C-terminal de la provasopresina, es un glucopéptido ácido de 39 aminoácidos y tiene un papel primordial en el procesamiento intracelular de la provasopresina. La estructura de la coceptina es circular, con una masa molecular de 5 kDa (Figura 2).⁷

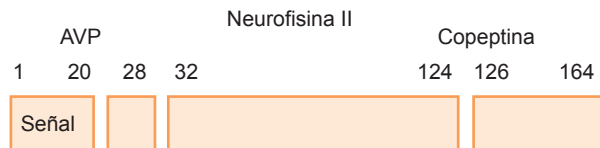


Figura 2. Estructura de la coceptina. Péptido precursor formado por 164 aminoácidos llamado pre-provasopresina. Del aminoácido 1 a 28 se conforma la vasopresina, del 32 al 124 neurofisisina II y la coceptina representa la parte C-terminal de la pro-arginina-vasopresina que comprende del aminoácido 126 al 164.

COPEPTINA COMO BIOMARCADOR

La coceptina es una hormona de estrés de importancia pronóstica y discriminadora de diagnóstico, lo que se sustenta en la correlación positiva entre el nivel de estrés individual y la magnitud del factor estresante o, en otras palabras, la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, las concentraciones séricas de coceptina están determinadas por diversos factores, entre los que destacan la enfermedad *per se* y factores epigenéticos que condicionan la elevación de las concentraciones de hormonas de estrés que reflejan el daño al que está sometido el individuo por la enfermedad preexistente y guardan una relación lineal con el proceso de recuperación. La coceptina es un biomarcador fácilmente medible que refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo.⁸

Las concentraciones de coceptina en pacientes sanos son de 1 a 12 pmol/L. Los hombres tienen valores ligeramente más altos que las mujeres, pero la diferencia sólo es de 1 pmol/L. A diferencia de muchos otros biomarcadores, la concentración plasmática de coceptina fue similar en los diferentes grupos de edad.⁸

Cuadro 1. Características de los receptores de vasopresina

Receptores	Tejidos	Efectos	Señales intracelulares
V1	Músculo liso vascular renal, vejiga, adipocitos, plaquetas, bazo, testículos	Vasoconstricción	Vía fosfoinositol
V2	Conducto colector renal, endotelio	Aumento de la permeabilidad al agua, vasodilatación	Aumento del AMPc mediado por óxido nítrico
V3	Hipófisis	Neurotrasmisor, liberación de ACTH	Aumento del AMPc
OTR	Útero, glándula mamaria, endotelio	Vasoconstricción, vasodilatación	Fosfolipasa C mediada por óxido nítrico

ACTH: hormona adrenocorticotropa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico.

COPEPTINA EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

La copeptina se ha evaluado en diferentes escenarios a los que se enfrenta el intensivista y se han determinado los puntos de corte para diagnóstico y pronóstico. De éstos destacan los que se señalan en el Cuadro 2.

Copeptina y sepsis

La sepsis y el choque séptico son causas comunes de ingreso a la sala de cuidados intensivos, con mortalidad de 30 a 70%. Durante la evolución del choque séptico el eje hipotálamo-hipofisario se modifica y la respuesta al estrés se altera, por lo que un porcentaje considerable de pacientes con choque séptico y sepsis cursan con insuficiencia suprarrenal relativa. La arginina-vasopresina aumenta la sensibilidad hipotalámica a corticotropina y se incrementa la liberación de hormona adrenocorticotropa, lo que aumenta la producción del cortisol y mejora la respuesta hemodinámica.⁹ La respuesta de estrés de los pacientes sépticos es uniforme independientemente de la causa. Para la evaluación y seguimiento de la sepsis se requieren biomarcadores específicos estables y con un patrón de respuesta específico. De éstos destaca la copeptina por su estabilidad en plasma.

Cuadro 2. Concentraciones de copeptina como factor pronóstico

<i>Enfermedad</i>	<i>Copeptina media (pmol/L)</i>
Evento vascular cerebral	
Supervivientes	9.5 (5.3-19.1)
No supervivientes	35.6 (19.4-93.7)
Infarto agudo de miocardio	
Supervivientes	6.5 (0.3-267)
No supervivientes	18.5 (0.6-441)
Neumonía adquirida en la comunidad	
Supervivientes	24.5 (10.8-43.8)
No supervivientes	70.0 (28.8-149)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Supervivientes	12.6 (5.4-27)
No supervivientes	42.0 (13.5-103)
Choque séptico	
Supervivientes	59.1 (8.45-386)
No supervivientes	144 (46.5-506)
Insuficiencia cardíaca crónica	
Supervivientes	21 (8-45)
No supervivientes	49 (19-126)

La copeptina es un marcador pronóstico en pacientes con sepsis. En las fases tempranas del choque séptico hay correlación con la elevación de las concentraciones de copeptina en pacientes con sepsis, pero no en los que tienen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa. La copeptina es mayor en pacientes que fallecieron a causa de sepsis que en los pacientes sépticos que sobrevivieron a este proceso. En los pacientes con choque séptico y sepsis las concentraciones de copeptina se incrementan 20 veces más de su valor basal en comparación con pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa. Este incremento en las concentraciones de copeptina es secundario a una respuesta hemodinámica insuficiente y a la activación directa del eje hipotálamo-hipofisario.¹⁰

Neumonía

Para el diagnóstico de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se utilizan criterios clínicos universalmente conocidos. Se requiere un sistema de puntuación basado en signos y síntomas clínicos, además de parámetros de inflamación, como la cuenta leucocitaria, fiebre, elevación de proteína C y hemocultivos, para determinar la causa y, de esta manera, administrar un tratamiento temprano que repercuta en el pronóstico. En este tipo de padecimientos se utilizan otros biomarcadores, como la procalcitonina, por la superioridad diagnóstica en los procesos infecciosos, además, es indicador de la gravedad de la enfermedad y guía en el inicio del tratamiento antimicrobiano. Existen otros biomarcadores, como la proteína C reactiva y la IL-6, pero su prescripción está limitada por la variabilidad y dificultad para su medición. La copeptina y el cortisol se relacionan de manera significativa con la mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.⁸

En pacientes con neumonía las concentraciones de copeptina son significativamente mayores que en sujetos sanos y se mantiene un incremento gradual a medida que se incrementa la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y hemocultivos positivos las concentraciones de copeptina son significativamente más altas que en los pacientes con hemocultivos negativos.¹¹

Las concentraciones de copeptina son superiores en los pacientes que fallecen a consecuencia del proceso infeccioso pulmonar, por tanto, la copeptina es un biomarcador cuantificable y confiable que refleja los distintos

mecanismos patogénicos de la enfermedad, puede predecir la evolución y la gravedad de la enfermedad y repercute en el pronóstico de los pacientes. Las concentraciones de coceptina reflejan la gravedad de la respuesta inflamatoria y, por tanto, la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, que es un reflejo directo del nivel de estrés al que está sometido el paciente con neumonía. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica las concentraciones elevadas de coceptina predicen fracaso del tratamiento, independientemente de las comorbilidades, la edad o la hipoxemia, por lo que en un paciente hospitalizado con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las concentraciones altas de coceptina tienen mal pronóstico.¹²

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca crónica tiene alta incidencia y prevalencia en la población. Es necesario contar con un sistema de clasificación exacta de su gravedad para poder decidir su tratamiento y reducir la morbilidad y mortalidad. La clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) se utiliza de manera universal para determinar la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardiaca crónica, esta clasificación consta de cuatro clases funcionales (I-IV) y es de gran valor en la predicción de eventos clínicos de insuficiencia cardiaca crónica.¹³ Su gran limitación es cuando los síntomas leves no son sinónimo de disfunción cardiaca leve y existe una escasa correlación entre la severidad de los síntomas y el grado de disfunción ventricular.¹³ Incluso 60% de los pacientes con disfunción ventricular permanecen asintomáticos, por lo que el diagnóstico es difícil. El uso de un biomarcador de disfunción temprana tiene efectos benéficos en el curso de la enfermedad con el inicio temprano del tratamiento. También se evalúa la combinación de la coceptina con el péptido natriurético cerebral, biomarcador de referencia para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y para mejorar la predicción de la enfermedad.¹⁴ Además de su utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, la exactitud pronóstica de la coceptina después de un infarto agudo de miocardio es más elevada en pacientes que fallecieron o que tuvieron un cuadro de descompensación de insuficiencia cardiaca crónica después del infarto agudo de miocardio que en pacientes supervivientes al evento.¹⁵ Por tanto, la coceptina es un predictor independiente de muerte en

insuficiencia cardiaca. La indicación concomitante con otros biomarcadores, en este caso troponina I-coceptina, en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio resulta en alta precisión diagnóstica, este algoritmo basado en la combinación de la troponina I y la coceptina descarta el infarto agudo de miocardio con sensibilidad de 98.8% y valor predictivo negativo de 99.7%.¹⁶

Asimismo, la determinación de coceptina en los enfermos que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo es de utilidad discriminativa, porque la coceptina, como hormona de estrés, se eleva en casos de isquemia cardiaca y no en otras afecciones, lo que la hace un excelente biomarcador para la toma de decisiones en los enfermos con sospecha de síndrome coronario agudo.

Copeptina y función renal

Una de las principales funciones de la arginina-vasopresina es regular la osmolaridad plasmática, con la secundaria eliminación de agua a través del riñón. Las alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a los cambios de osmolaridad son frecuentes y las concentraciones plasmáticas de coceptina tienen valor diagnóstico en los pacientes con alteraciones en las concentraciones de sodio. Incluso 15% de los pacientes hospitalizados tienen alteraciones electrolíticas y son un factor independiente de mal pronóstico.¹⁷ Para realizar el diagnóstico diferencial de esta afección se requiere la determinación de coceptina y de sodio urinario.

En pacientes con lesión renal aguda, la albuminuria es un poderoso indicador de insuficiencia progresiva. La microalbuminuria (30 mg/24 horas) fue aproximadamente dos veces más frecuente en individuos con concentraciones plasmáticas elevadas de coceptina (> 10.5 pmol/L). Las concentraciones elevadas de coceptina se asocian con el deterioro acelerado de la función renal en pacientes sometidos a trasplante renal.¹⁸

Copeptina e hiponatremia

La hiponatremia es el desequilibrio electrolítico más común y puede sobrevenir asintomática, el inicio del tratamiento es complejo debido a la variedad de trastornos que la causan. El diagnóstico debe ser oportuno y determinar la causa subyacente para tomar decisiones que repercutan en el tratamiento, porque si éste es mal llevado puede causar secuelas perjudiciales. Por tanto, se necesitan parámetros para el diagnóstico diferencial

de la hiponatremia que permitan planear una estrategia terapéutica oportuna.

En pacientes con hiponatremia las concentraciones de copeptina son significativamente más altas que en pacientes sanos; las concentraciones de copeptina se suprimen en la polidipsia primaria y su estimulación es más alta en trastornos con disminución del volumen efectivo.¹⁹

En pacientes con polidipsia primaria, con osmolaridad urinaria menor de 200 mOsm/kg, el valor de copeptina (3 pmol/L) tiene capacidad discriminatória para la identificación de estos pacientes, incluso en 100%.¹⁹

Sin embargo, el reto actual de diagnóstico en la práctica clínica es distinguir a los pacientes con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA) y los que tienen agotamiento de sodio, en éstos la mediana del valor de copeptina fue significativamente mayor que en los pacientes con secreción inapropiada de hormona antidiurética. La medición de la copeptina para el diagnóstico de hiponatremia debe utilizarse en conjunto con la determinación del sodio urinario, a fin de tener mayor sensibilidad en el diagnóstico.²⁰

Copeptina y evento vascular cerebral

La mortalidad por enfermedad cerebrovascular ha disminuido a partir del decenio de 1990, pero la incapacidad que sufren los pacientes a consecuencia de la misma es de importancia epidemiológica.²¹ Se han estudiado algunos biomarcadores para la evaluación primaria en pacientes con evento vascular cerebral: la proteína C reactiva, la metaloproteína 9, el péptido natriurético cerebral, pero sus concentraciones son muy variables y no tienen correlación con la gravedad del accidente cerebrovascular. En éste, como respuesta fisiológica, se activa el eje hipotálamo-hipofisario y se interrumpen la interrelaciones neuroendocrinas que sugieren un agravante de la isquemia cerebral.²² Algunos estudios demuestran que en los pacientes con evento vascular cerebral se incrementan las concentraciones de arginina-vasopresina; en correlación con la gravedad del accidente cerebrovascular, la copeptina es un nuevo marcador pronóstico independiente en el ictus isquémico. La exactitud pronóstica de la copeptina en pacientes con accidente cerebrovascular es superior a la de otros parámetros de laboratorio comúnmente medidos—como las concentraciones de glucosa, proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos— y a las mediciones clínicas (presión arterial, temperatura y la escala de NIHSS), pero

la determinación de copeptina con los parámetros clínicos anteriores predice de manera significativa el resultado funcional posterior a un evento vascular cerebral.²³

Otros escenarios

Las concentraciones plasmáticas de copeptina son significativamente mayores en pacientes con pancreatitis aguda y se incrementan de acuerdo con la gravedad de ésta. Las concentraciones elevadas de copeptina identifican a pacientes con riesgo de pancreatitis aguda grave y es un biomarcador en la fase inicial aguda.²⁴ En pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico las concentraciones de copeptina reflejan las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario y se incrementan porque estos individuos son expuestos a estrés psicosocial crónico. La disregulación neuroendocrina puede incrementar las concentraciones de cortisol, disminuir el gasto energético, aumentar el apetito y, como consecuencia, incrementar el consumo de alimentos, lo que aumenta la resistencia vascular periférica y las concentraciones de insulina. A su vez, esto podría causar obesidad visceral, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y síndrome metabólico. La copeptina es un nuevo marcador de resistencia a la insulina y puede utilizarse como predictor de diabetes mellitus.²⁵

La evaluación de la gravedad de la hemorragia subaracnoidea con la prueba de la Federación Mundial de Cirujanos Neurólogos (WFNS) es el patrón de referencia,²⁶ pero esta afección puede confundirse con otras, como convulsiones, hidrocefalia o pacientes en sedación; este efecto confusor complica la toma de decisiones. La copeptina que se libera en una relación equimolar con la vasopresina se utiliza como marcador de la enfermedad. Las concentraciones de copeptina reflejan la severidad de la hemorragia subaracnoidea, la media de copeptina en estos pacientes de 16.3 pmol/L y en individuos sanos de 3.7 a 4.2 pmol/L.^{4,7,12} En pacientes con hipertensión endocraneal y hemorragia subaracnoidea las concentraciones de copeptina fueron estadística y significativamente más altas que en los pacientes con hemorragia subaracnoidea sin hipertensión endocraneal, aunque, de acuerdo con el grado de la hemorragia subaracnoidea las concentraciones de copeptina también se incrementan.²³ Debido a que la mayoría de los pacientes con hemorragia subaracnoidea también tienen hipertensión endocraneal, los datos deben interpretarse con cautela. Este marcador no sólo refleja la gravedad de la hemorragia subaracnoidea

sino también –y de acuerdo con el grado de la hipertensión endocraneal– repercute en la gravedad del cuadro clínico y en la evolución de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Las concentraciones de copeptina tienden a ser mayores en los pacientes con mal pronóstico y son un marcador útil para evaluar el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea.²⁷

CONCLUSIONES

La vasopresina es una hormona determinante en la respuesta endocrina al estrés, lo que resulta en liberación de cortisol y de hormona adrenocorticotropa; cuando existe una enfermedad aguda se libera arginina-vasopresina y copeptina, esta última es un biomarcador que refleja el estrés individual. En el servicio de urgencias y en la unidad de terapia intensiva la medición de las concentraciones de copeptina es de gran utilidad como marcador pronóstico, que refleja la gravedad, morbilidad y mortalidad en diversos escenarios clínicos. La copeptina ayudará a la estratificación del riesgo, a la asignación de recursos y a la planificación del tratamiento.

REFERENCIAS

1. McEwen B. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
2. Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest* 2004;113:302-309.
3. Christ M, Jaccard D, Bingisser R, Gencay MM, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-607.
4. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D: Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982;295:299-303.
5. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26:2500-2504.
6. Singh G. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int J Clin Pract* 2002;56:777-782.
7. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;43:8191-8203.
8. Christ C, Opal M. The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2010;14:203-211.
9. Gallo-Payet N, Roussy J, Chagnon F, Roberge C, Lesur O. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and MODS in critical illness: special focus on arginine-vasopressin (AVP) and apelin (APL). *J Organ Dysfunction* 2008;4:216-229.
10. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219-226.
11. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-152.
12. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058-1067.
13. Ahmed A, Aronow W, Fleg J. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;151:444-450.
14. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36:771-778.
15. Khan S, Dhillon O, O'Brien R, Struck J, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115:2103-2110.
16. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116:99-109.
17. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005;98:529-540.
18. Meijer E, Bakker SJ, de Jong P, Homan van der Heide JJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;88:561-567.
19. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884-1890.
20. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.
21. Joynt RJ, Feibel JH, Sladek CM. Antidiuretic hormone levels in stroke patients. *Ann Neurol* 1981;9:182-184.

22. Barreca T, Gandolfo C, Corsini G, Del Sette M, et al. Evaluation of the secretory pattern of plasma arginine vasopressin in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:113-118.
23. Katan M, Fluri F, Morgenthaler N, Schuetz P, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66:799-808.
24. Isman F, Zulfikaroglu B, Isbilen B, Ozalp N, et al. Copeptin is a predictive biomarker of severity in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013;15:1016-1020.
25. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (Copeptin): A novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2558-2564.
26. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* 1998;68:985-986.
27. Fung C, De Marchis GM, Katan M, Seiler M, et al. Copeptin as a marker for severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One* 2013;8:e53191. doi: 10.1371.

Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio

José Fidencio Mata-Vicente

RESUMEN

La encefalopatía anoxo-isquémica es el síndrome producido por el desequilibrio entre la disminución del aporte de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral. Entre las causas de este fenómeno están: la hipoxemia sistémica (asfisia, insuficiencia respiratoria), alteraciones en el transporte de oxígeno (anemia aguda, intoxicación por monóxido de carbono) y la reducción global del flujo sanguíneo cerebral, como es el caso del paro cardíaco. Esta revisión considera como modelo el paro cardiorrespiratorio porque es la causa más frecuente de encefalopatía anoxo-isquémica en la práctica clínica del adulto.

Palabras clave: mortalidad, pronóstico, predictores, encefalopatía, paro cardíaco.

ABSTRACT

Anoxo-ischemic encephalopathy is a syndrome caused by an imbalance between two factors: the supply of oxygen (O_2) and the decreased cerebral blood flow (CBF). Causes that determine this phenomenon include: systemic hypoxia (asphyxia, respiratory failure), changes in the transport of O_2 (anemia, acute carbon monoxide poisoning) or a global reduction of cerebral blood flow, such as cardiac arrest. This paper reviews the model of the cardiopulmonary arrest since it is the most common cause of anoxo-ischemic encephalopathy in clinical practice in adults.

Key words: mortality, prognosis, predictors, encephalopathy, cardiac arrest.

La encefalopatía anoxo-isquémica es el síndrome producido por el desequilibrio entre dos factores: la disminución del aporte de oxígeno y la disminución del flujo sanguíneo cerebral. Entre las causas de este fenómeno están: hipoxemia sistémica (asfisia, insuficiencia respiratoria), alteraciones en el transporte de oxígeno (anemia aguda, intoxicación por monóxido de carbono)

o reducción global del flujo sanguíneo cerebral, como es el caso del paro cardíaco.

La disminución en la presión arterial media provoca baja en el flujo de la presión de perfusión tisular, con la consiguiente disminución de la presión arterial de oxígeno y acidosis metabólica. Este conjunto de factores condiciona disminución de la contractilidad miocárdica que redundará en menor perfusión tisular, con lo que se crea un círculo vicioso difícil de romper. Otras situaciones son la hipoxia intracelular debida a la intoxicación por cianuro (hipoxia histotóxica) y la insuficiencia placentaria en la asfisia perinatal.¹⁻⁴

Esta revisión toma como modelo el paro cardiorrespiratorio porque es la causa más frecuente de encefalopatía anoxo-isquémica en la práctica clínica del adulto.

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Fidencio Mata Vicente. Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Primer piso de Hospitalización. Puente de Piedra 150, México 14050 DF; gamma2001mx@yahoo.com.mx

Recibido: 6 de febrero 2013.
Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Mata-Vicente JF. Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio. Med Int Mex 2013;29:388-398.

www.nietoeditores.com.mx

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien en nuestro medio no existen datos estadísticos al respecto, la tendencia es el incremento de la supervivencia de pacientes con paro cardiorrespiratorio. Aun en las mejo-

res condiciones, la mortalidad inmediata de los pacientes con paro cardiorrespiratorio es, incluso, de 50%. De este porcentaje que sobrevive, cerca de 65% fallece antes del alta hospitalaria. Sólo alrededor de 15% de los pacientes que sufren un paro cardiorrespiratorio dentro del hospital son dados de alta. De éstos, 20% fallece a los seis meses y sólo 10% de los supervivientes, es decir, 1.4% de los que sufren un paro cardiorrespiratorio intrahospitalario, puede reasumir su estilo de vida previo.⁵ Otras series informan cifras de 20 a 30%.^{3,6} Si las maniobras de reanimación se inician antes de cuatro minutos, la probabilidad de supervivencia (si ésta se toma como alta hospitalaria) se duplica, con más posibilidades de éxito cuando el inicio del paro cardiorrespiratorio es observado por un testigo y es originado por fibrilación ventricular^{6,7} y se logra corregir el fenómeno que desencadenó esta última (trastorno de electrolitos, hipoxia, ácido-base, etcétera).

FISIOPATOLOGÍA

El encéfalo constituye aproximadamente 2% del peso corporal total; sin embargo, consume incluso 20% del gasto cardíaco, 60% de la glucosa y 20% del oxígeno. Asimismo, las células de la corteza cerebral (que representan 20% de la masa encefálica) consumen 75% de los requerimientos metabólicos encefálicos. Además, la capacidad para extraer más oxígeno (reserva de extracción) es sólo de 40%, comparado con 80% de otros tejidos. La simple maniobra de detener el flujo sanguíneo cerebral durante más de seis a ocho segundos provoca pérdida inmediata de la conciencia. Si el flujo sanguíneo cerebral se restablece rápidamente, la conciencia se recupera en segundos a minutos.⁸

En un adulto sano el flujo sanguíneo cerebral es de 60 mL/min/100 g de tejido.⁹ Cuando es menor de 20-25 mL/min/100 g el electroencefalograma se lentifica gradualmente. Entre 18 y 20 mL/min/100 g las descargas espontáneas neuronales desaparecen. Entre 16 y 18 mL/min/100 g se produce insuficiencia eléctrica, que consiste en la desaparición de las respuestas eléctricas evocadas (fenómeno de la “onda de despolarización propagada), es decir, despolarizaciones celulares espontáneas que causan aplanamiento eléctrico y cambios en el flujo sanguíneo regional y aumentan el área de penumbra isquémica por daño de membrana añadido. Si el flujo sanguíneo cerebral es menor de 6 a 8 mL/min/100 g se altera la homeostasia iónica, la insuficiencia del potencial de membrana y la liberación masiva de potasio, en ese

momento la viabilidad neuronal desaparece (umbral de la insuficiencia de membrana). Cuando es menor de 20 mL/min/100 g aparecen síntomas neurológicos clínicamente detectables.¹⁰

Las alteraciones metabólicas en la producción de energía resultan en incremento en la producción de radicales libres y cambios del pH. Todos estos cambios son nocivos para los componentes (ácidos grasos poliinsaturados) de la membrana celular. La liberación de ácido araquidónico incrementa su metabolismo, lo que aumenta la producción de prostaglandinas y leucotrienos y lesiona la membrana de los capilares, lo que a su vez produce más radicales libres. La despolarización de la membrana celular libera neurotransmisores (catecolaminas, 5HT, glutamato, gaba y opioides endógenos) que en altas concentraciones también son citotóxicos y abren más canales de calcio.^{10,11}

El flujo sanguíneo cerebral depende de la presión de perfusión cerebral, que puede calcularse restando la presión intracraneana a la presión arterial media sistémica. Sin embargo, en la clínica esto no es tan sencillo, porque la presión de perfusión cerebral depende de gran cantidad de factores, entre los que destacan los cambios en el diámetro de las arterias y arteriolas y de la longitud de las mismas. Además, estas estructuras responden a cambios en las concentraciones de pH, neurotransmisores, iones, etc. El reto de calcular la presión de perfusión cerebral se torna muy difícil, tomemos el ejemplo la concentración de CO₂ arterial, la hipercapnia (hipoventilación) se relaciona con vasodilatación, mientras que la hipocapnia (hiperventilación) se relaciona con vasoconstricción; esta reactividad se atribuye a la respuesta del músculo liso a los cambios en la concentración de hidrogeniones (pH), lo que incrementa el diámetro del vaso (vasodilatación) y disminuye la resistencia vascular cerebral con mayor flujo sanguíneo cerebral. Si la hipoperfusión se mantiene durante más de cinco minutos, se produce daño neuronal en las estructuras más sensibles.¹²

Desde el punto de vista tisular, se han descrito tres fases en el cambio del flujo sanguíneo cerebral de pacientes que han sufrido un paro cardiorrespiratorio:

Fase 1: inicia al momento del paro circulatorio y se extiende hasta 20 minutos después de las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Durante este periodo se observa la liberación intravascular de óxido nítrico. Esto resulta en hiperemia moderada no uniforme con daño endotelial secundario a la reperfusión, exposición de fos-

folípidos de membrana y generación de radicales libres que aumentan el daño endotelial y celular difuso.

Fase 2: sobreviene entre 2 y 12 horas después del paro cardiorrespiratorio. Es una “fase de hipoperfusión tardía”, durante la que ocurre vasoespasmo y edema tisular, que disminuyen incluso 50% el flujo sanguíneo cerebral normal.

Fase 3: durante ésta el flujo sanguíneo cerebral puede tomar uno de dos caminos: volver a valores normales o disminuir a un flujo mínimo.^{1-3,13}

Desde el punto de vista microscópico, se observa microvacuolización y eosinofilia citoplasmática neuronal a tan sólo una hora de haber sufrido un paro cardiorrespiratorio. En los pacientes supervivientes se reporta gliosis en reemplazo de las neuronas muertas.²⁻¹⁹ Los resultados de autopsias de este grupo de pacientes que han evolucionado a estado vegetativo persistente describen una extensa necrosis cortical laminar y múltiples microinfartos.²⁻²⁰ En el Cuadro 1 se enumeran los principales patrones de daño neuropatológico.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes que sufrieron un paro cardiorrespiratorio padecen una enfermedad subyacente,

por lo que hay que considerar los antecedentes y la causa del paro cardiorrespiratorio. En la evaluación inicial es importante determinar las características y calidad de la reanimación, los medicamentos administrados durante la reanimación y las características de la misma, en especial si se administraron fármacos sedantes o ciclopléjicos. En estos pacientes es indispensable realizar un examen minucioso neurológico y clínico porque ciertos signos orientarán acerca del padecimiento y el pronóstico.

Nivel de conciencia: debe hacerse una adecuada descripción evitando términos ambiguos o confusos, debemos apoyarnos en escalas diseñadas para tal fin, como la escala de coma de Glasgow (Cuadro 2).

Reflejos del tronco encefálico: deben examinarse los reflejos corneal, oculocefálicos, oculoestibulares y fotomotor. El reflejo fotomotor inmediatamente después de la recuperación de un paro cardiorrespiratorio es un dato de buen pronóstico; sin embargo, su ausencia no necesariamente es dato patológico (posparo inmediato). Si persiste la ausencia del reflejo fotomotor doce horas después del paro cardiorrespiratorio se considera un signo de mal pronóstico.

Respuesta motora: deben describirse y diferenciarse las respuestas motoras: localiza, retira, flexiona, hiperextiende, así como la ausencia de respuesta.

Cuadro 1. Grados del electroencefalograma en pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica

Grado I	Ritmo dominante alfa, con algo de actividad theta-delta, reactivo
Grado II	Actividad theta-delta con algo de actividad alfa normal, reactivo
Grado III	Actividad theta-delta predominante sin actividad alfa normal
Grado IV	Actividad delta de bajo voltaje, no reactiva. Coma alfa (actividad alfa generalizada no reactiva). Patrón de paroxismo-supresión
Grado V	Isoeléctrico

Modificado de la referencia 41.

Cuadro 2. Escala de resultados del sistema de puntuación de Glasgow

Puntos	Definición
1	Muerte
2	Estado vegetativo: despierto, pero no consciente, no tiene interacción cognitiva con el medio ambiente, no fija o sigue con los ojos, conserva las funciones vegetativas
3	Discapacidad severa, capaz de cumplir órdenes, pero no puede vivir de forma independiente; requiere apoyo a las actividades de la vida diaria
4	Moderada discapacidad, puede participar en las actividades de la vida diaria, pero el trabajo y la vida social están en peligro debido a la discapacidad física o mental
5	Buena recuperación, puede volver al trabajo o a la escuela

Modificado de la referencia 53.

Movimientos involuntarios: debe buscarse activamente la existencia de parpadeo, deglución, tos, etc. (tallo encefálico). Las mioclonías y el nistagmo sugieren un estado epiléptico no convulsivo.^{21,22}

SÍNDROMES CLÍNICOS

Todos los pacientes con paro cardiorrespiratorio tienen una evolución clínica variable, que se distingue por la aparición de diferentes síndromes, que se describen a continuación.

Déficit neurológico leve o transitorio

Los episodios breves de hipoxia-isquemia pueden provocar encefalopatía transitoria, generalmente precedida de coma de pocas horas de duración (< 12 horas). Pueden persistir algunos síntomas residuales, como confusión y amnesia. La amnesia habitualmente dura horas a días, aunque puede prolongarse semejando psicosis de Korsakoff, es decir, amnesia anterógrada con confabulación. Su base anatomopatológica es el daño permanente del hipocampo y afecta a quienes han persistido en coma durante más de 24 horas.²³

Daño encefálico difuso

Si la anoxia es prolongada, mueren todas las neuronas, lo que provoca la muerte encefálica. Alrededor de 5% de los pacientes recuperados de un paro cardiorrespiratorio avanzan a un estado de muerte encefálica.

Coma por lesión del tallo cerebral: por lo general, el paciente no es capaz de ventilar espontáneamente y su patrón de respuesta motora no es mejor que en casos de decorticación o descerebración. Su pronóstico es malo porque el paciente fallece o avanza a un estado vegetativo persistente.

Coma por lesión bihemisférica: se refiere a un paciente en coma con reflejos de tallo conservados e, incluso, hiperexaltados. Su respuesta motora es indiferente o de descerebración. En los casos más graves, puede producirse una necrosis cortical laminar, que clínicamente se asocia con desviación vertical ascendente y forzada de la mirada. No obstante, es habitual que este tipo de coma evolucione a niveles menores de daño cuantitativo de la conciencia y pase a sopor profundo o superficial. En estos casos pueden observarse respuestas motoras de retirada o localización e, incluso, movimientos voluntarios. El 20% de estos enfermos evoluciona a un estado vegetativo y aproximadamente 1% a estado vegetativo persistente.^{24,25}

Daño cerebral focal

Infarto límite anterior: se produce en pacientes que han sufrido hipotensión arterial intensa y prolongada, habitualmente asociada con estenosis carotídea significativa. Los infartos se localizan en los territorios límites entre las arterias cerebrales medias y cerebrales anteriores. Las áreas del hemículo motor más afectadas son los hombros y los brazos. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por paraparesia bíbraquial proximal, o síndrome del “hombre en el barril”, en el que los pacientes son incapaces de mover los hombros, con movilidad conservada de los antebrazos y las manos. La asimetría en el grado de enfermedad carotídea y las lesiones vasculares previas pueden explicar las variantes clínicas de este síndrome.²⁶

Infarto límite posterior: igualmente se observa en pacientes que han sufrido hipotensión arterial intensa y prolongada, afecta el territorio límite entre las arterias cerebrales medias y posteriores. Se ha sugerido que esta zona es la más sensible a la hipotensión arterial debido a su mayor lejanía del corazón. En términos fisiopatológicos, se produce una desconexión de la corteza visual primaria (lóbulo occipital), de centros anteriores que controlan la oculomotilidad. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por síndrome de Balint, que se distingue por la incapacidad de reconocer dos objetos mostrados simultáneamente (asimultagnosia), incoordinación ojo-mano (ataxia óptica) y la incapacidad de dirigir la mirada hacia donde se desea (apraxia de la mirada). También se ha descrito ceguera cortical secundaria a un extenso infarto de ambos lóbulos occipitales. Es frecuente la confusión mental.

Mioclonías postanoxia: se observan generalmente en pacientes con daño encefálico global y se clasifican en tres grupos:

1. Estado epiléptico mioclónico: consiste en mioclonías multifocales y sostenidas, frecuentemente existe una correlación con el electroencefalograma (EEG) de brote-supresión. Aparecen en un paciente en coma durante las primeras horas del paro cardiorrespiratorio. Pueden ser evocadas con estímulos táctiles, dolorosos o auditivos. Su persistencia durante más de 30 minutos es de mal pronóstico, con mortalidad reportada incluso de 100% en las series de Young y Wijdicks.^{27,28}
2. Mioclonías multifocales: son de menor amplitud que las causadas por el estado epiléptico miocló-

nico, son multifocales y no tienen correlación con el electroencefalograma. Se han vinculado con inestabilidad hemodinámica e hipotensión arterial con reducción de la presión de perfusión cerebral. Su pronóstico también es ominoso.

3. *Mioclónias de Lance-Adams*: aparecen días después del paro cardiorrespiratorio, se evocan al solicitar una postura al paciente, por ejemplo, mantener elevadas ambas extremidades superiores. Frecuentemente se acompañan de ataxia de la marcha. Su pronóstico es variable, pueden desaparecer en días a meses o invalidar al paciente.

Coma posanóxico tardío: es una condición infrecuente, desde el punto de vista histopatológico, corresponde a una leucoencefalopatía retardada. Generalmente afecta a pacientes jóvenes que han sufrido intoxicación por monóxido de carbono o han sido estrangulados. Desde el punto de vista clínico, se distingue por la recuperación de la conciencia en forma transitoria y luego de algunos días (4 a 14) vuelven a padecer afectación progresiva de la conciencia, pueden llegar al coma o fallecer. Su fisiopatología se desconoce, se le ha vinculado con deficiencia de la enzima arilsulfatasa A, lo que hace a estos pacientes más vulnerables a desmielinización tardía desencadenada por hipoxia.²⁹

Otros: en pacientes que han sufrido intoxicación por monóxido de carbono se ha descrito un síndrome extrapiramidal similar al parkinsonismo, que puede observarse aislado o asociado con otras secuelas neurológicas; se ha reportado buena respuesta a la levodopa.³⁰

EXÁMENES DE APOYO

El patrón de referencia para el diagnóstico es la adecuada anamnesis y la exploración física y neurológica exhaustiva, los estudios radiológicos y de laboratorio contribuyen a afinar el diagnóstico, pero lo más importante es que orienta para ajustar el tratamiento y establecer el pronóstico.

Estudios de imagen

TAC

La tomografía computada de cráneo es poco sensible durante la fase aguda de la encefalopatía anoxo-isquémica (menos de 24 horas), excepto en los casos catastróficos. El hallazgo temprano más habitual es el borramiento de

surcos debido a edema cerebral. A las 48 horas pueden evidenciarse hipodensidades en la corteza cerebral, cerebelosa y en los ganglios basales. Días después pueden hacerse evidentes infartos limítrofes y atrofia cerebral.^{31,32}

Resonancia magnética

La resonancia magnética es más sensible en la detección de infartos y edema cerebral.³³ Permite observar lesiones desde muy temprano en secuencias T1, T2 y FLAIR, que son compatibles con necrosis laminar cortical.^{33,34} La difusión con resonancia magnética (d-RM) es muy sensible en las etapas tempranas de la encefalopatía anoxo-isquémica. Estudios seriados con esta técnica evidencian alteraciones en la sustancia gris durante el periodo agudo, alteraciones en la sustancia blanca durante el periodo subagudo y retorno a la normalidad durante la fase crónica. Al parecer, la difusión con resonancia magnética participa en la evaluación pronóstica de estos enfermos.^{35,36} Otros estudios, como la espectroscopia por resonancia magnética, la disminución de la espiga de N-acetilaspártato (NAA), como indicador de pérdida neuronal, pueden contribuir a emitir un pronóstico.

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) puede mostrar cambios en el flujo sanguíneo cerebral después de un paro cardiorrespiratorio; sin embargo, estos cambios son inespecíficos.

Doppler transcraneal

Las características de la circulación sanguínea cerebral pueden estudiarse de forma no invasiva mediante los espectros del doppler transcraneal de las arterias del polígono de Willis que se obtienen a través de las diferentes ventanas acústicas craneales. Las imágenes se registran mediante máquinas de ultrasonido que están disponibles en cualquier hospital (doppler) y pueden llevarse fácilmente a la cabecera del paciente. El doppler transcraneal mide en cada latido de las arterias cerebrales la velocidad del flujo sanguíneo sistólica (VS) y diastólica (VD), y calcula la velocidad media ($V_m = [VS + 2VD]/3$) y el índice de pulsatilidad ($IP = [VS-VD]/V_m$).³⁷ Con la combinación de las velocidades medias y los índices de pulsatilidad registrados pueden identificarse cinco patrones de velocidad de flujo, que representan otras tantas posibilidades hemodinámicas, como se muestra en la Figura 1.³⁷⁻³⁹

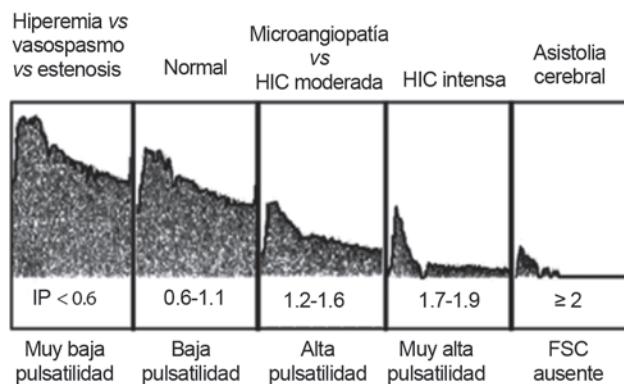


Figura 1. Posibilidades de espectros de velocidad del flujo sanguíneo cerebral con el doppler transcraneal. HIC: hipertensión intracraneal; IP: índice de pulsatilidad de Gosling y King; FSC: flujo sanguíneo cerebral. Modificada de: Álvarez-Fernández JA. Doppler transcraneal en el coma tras parada cardíaca. *Rev Neurol* 2011;55:545-554.

Electroencefalograma

Es un método tan sensible para la evaluación de pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica que se ha utilizado en forma de monitoreo continuo. No obstante, su especificidad se ve afectada por la acción de fármacos, particularmente benzodiazepinas y barbitúricos. La clasificación del electroencefalograma en pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica se muestra en el Cuadro 1. El grado I es de buen pronóstico, los grados IV y V se asocian consistentemente con mal pronóstico y los grados II y III carecen de valor pronóstico. Sin embargo, se han reportado casos de pacientes con grados IV y V que se han recuperado, por lo que la utilidad del electroencefalograma en el pronóstico es un tema en constante revisión. El electroencefalograma puede detectar actividad epiléptica concomitante, aun cuando su tratamiento no cambia el pronóstico del paciente.⁴⁰⁻⁴²

Potenciales evocados

Los potenciales evocados pueden dar información de la ubicación y gravedad de una disfunción en los trayectos sensitivos del sistema nervioso central. La mayor parte de los estudios utiliza los potenciales evocados somatosensitivos (PESS) de nervio mediano.⁴³⁻⁴⁵ Existe consenso en que el valor pronóstico de las respuestas de latencia tardía (N70), que representan la actividad de interacciones córtico-corticales, es mayor al de la medición de respuestas de latencia corta (N13, N19), que provienen de

la corteza somatosensitiva (Figura 2).^{44,45} Los estudios con pacientes con isquemia cerebral global apuntan a que si la respuesta somatosensitiva cortical bilateral está ausente en las primeras ocho horas de ocurrido el evento, la tasa de mortalidad es cercana a 98%.

Marcadores bioquímicos

La muerte neuronal es seguida de un incremento en el torrente de enzimas citosólicas al intersticio encefálico y de éste al líquido cefalorraquídeo. Recientemente, y con la intención de mejorar la evaluación pronóstica de los pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica, se estudiaron diversas proteínas en el líquido cefalorraquídeo y plasma como marcadores bioquímicos de daño neuronal.

El valor predictivo positivo entre el incremento de la isoenzima creatincinasa cerebral (CK-BB) en el líquido

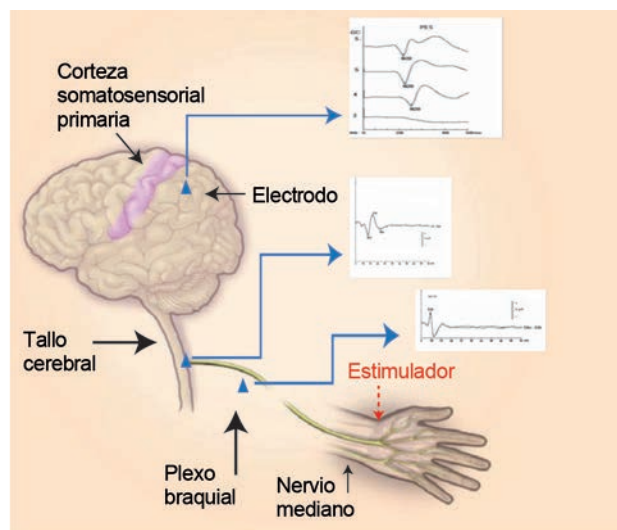


Figura 2. Respuesta evocada a la estimulación somatosensitiva del nervio mediano.

La medición de los potenciales evocados somatosensitivos predice la evolución de los pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica. La directriz pico es la respuesta N20 de la corteza somatosensitiva primaria que se evalúa en 20 milisegundos después de la estimulación eléctrica del nervio mediano en la muñeca. La colocación de un electrodo sobre las columnas posteriores da un alto número de resultados de la médula espinal cervical en el pico asociado N13, mientras que la colocación de un electrodo sobre el plexo braquial (el punto de Erb) resulta en las respuestas asociadas N9/10. N20 es la respuesta de la zona sensorial primaria y es la señal de interés. Cuando N20 está ausente, no hay arriba deflexión a 20 ± 2 ms de tiempo de los estímulos. Para asegurarse de que la vía sensorial en el cerebro está intacta también se registran las respuestas del plexo braquial (N9) y la médula espinal cervical (N13).

cefalorraquídeo y la persistencia del coma es cercano a 93%.⁴⁶ Esto correlaciona con daño histológico en la autopsia. Asimismo, las concentraciones de enolasa neuronal específica en el líquido cefalorraquídeo mayores de 24 ng/mL se correlacionan en 100% con coma prolongado y muerte.⁴⁷ Sin embargo, al realizarse una evaluación regresiva y multivariada no mostró ser un factor independiente en la evaluación pronóstica.⁴⁰ La elevación plasmática de la proteína S-100 de más de 0.2 mg/dL, en el segundo día del evento, se correlacionó con 100% de mortalidad; en cambio, si la concentración es inferior, la supervivencia alcanza 89%.⁴⁸ Por último, Böttinger y su grupo mostraron que la elevación de la proteína S-100 es de valor pronóstico desde los primeros 30 minutos después del paro cardíaco.⁴⁹ Si bien la utilización de estos marcadores parece promisoría, aún no se han incorporado a la práctica clínica habitual.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Muerte y muerte cerebral son equivalentes en la mayor parte de los países y su diagnóstico significa que las medidas de apoyo a la vida pueden suspenderse. Sin embargo, es necesario actuar con precaución en los pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica, mal pronóstico y que no cumplen con los criterios de muerte cerebral. En Estados Unidos, la Autodeterminación del Paciente (Ley de 1991) reconoce el derecho de éste a dejar instrucciones anticipadas con respecto a la reanimación cardiopulmonar o la limitación de los niveles de atención. En México la Ley de Voluntad Anticipada, publicada en la *Gaceta Oficial del Distrito Federal* el 7 de enero de 2008,⁵⁰ representa una función similar. Sin embargo, en la mayoría de los casos la decisión queda en manos de un familiar que en ocasiones actúa de forma contraria a la voluntad del paciente; además, esta ley no está vigente en todo el país, por tanto, desde el principio los miembros del equipo de salud deben identificar y reunirse con la persona encargada de la toma de decisiones para explicar el proceso con el que se evalúa al paciente y discutir el pronóstico y recomendaciones, incluido el retiro de los cuidados, según sea el caso.

Áreas de incertidumbre

Aun cuando el efecto de la hipotermia tiene un valor predictivo positivo en la supervivencia de los pacientes, las diversas evaluaciones siguen siendo inciertas. Los datos

disponibles son limitados, aunque sugieren que este tratamiento reduce el riesgo de muerte y mejora el pronóstico.⁵¹ No está claro si los hallazgos del electroencefalograma son de utilidad clínica para predecir un pronóstico malo, sobre todo en los grados II-IV,^{52,53} porque no son capaces de predecir la posibilidad de crisis convulsivas (estado epiléptico no convulsivo o mal epiléptico), situación frecuente en pacientes con daño anóxico-isquémico.^{54,55} Sin embargo, las convulsiones no excluyen un resultado favorable. Los reportes de estudios de electroencefalograma no examinan subcategorías específicas, como la supresión completa de la actividad cortical, que puede ser sumamente predictiva de un resultado adverso. Debe continuarse con el monitoreo con electroencefalograma cuando sea posible, incluso durante la hipotermia terapéutica, porque pueden observarse convulsiones en pacientes farmacológicamente paralizados. Este monitoreo ayudará a reconocer y tratar de forma oportuna y apropiada estos casos.⁵⁶⁻⁵⁹ Los movimientos intencionales, como el contacto con los ojos y ejecutar órdenes durante los primeros días posteriores al evento, proporcionan resultados alentadores. Los pacientes con reactividad en el electroencefalograma (cambios en los ritmos y amplitudes en respuesta a estímulos) evolucionan mejor que los que no tienen una respuesta.⁵³

Las respuestas evocadas distintas a la N20 y eventos relacionados con estas respuestas (las respuestas cerebrales a estímulos que requieren funciones discriminativas del cerebro) pueden ser de valor en predecir la recuperación de la conciencia.⁵⁴ Sin embargo, estos datos no se han estudiado lo suficiente. Los cambios relacionados con un evento novedoso de respuesta eléctrica durante la exploración de los potenciales evocados somatosensoriales, conocidos como “falta de coincidencia con negatividad”, en la que no hay respuesta negativa del cerebro en relación con un estímulo novedoso, predicen mejor resultado entre los pacientes en estado de coma con traumatismo craneal.^{58,60} En el estudio de Wijnen y colaboradores, en el que participaron 10 pacientes inicialmente comatosos después de un paro cardíaco, se evaluó la falta de respuesta o la intensidad de la misma en el área somatosensorial primaria y se encontró que con la recuperación de la conciencia se incrementó también la amplitud de la respuesta. Esto podría indicar la consolidación de las redes neurales que subyacen a la comunicación abierta, por lo que se sugiere que este tipo de estudios puede ser de utilidad para identificar la capacidad de recuperarse de un estado vegetativo.⁶¹ Aunque se han

hecho grandes progresos en la predicción de resultados favorables, las medidas que se utilizan hoy en día para la predicción no son lo suficientemente precisas ni concluyentes para poder aplicarse a todos los pacientes y deben valorarse en el paciente individual. Evaluar la función cerebral de los pacientes comatosos es aún más difícil. No obstante, los estudios de neuroimagen funcional pueden demostrar asociación entre el metabolismo de ciertas áreas del cerebro y el grado de conciencia, lo que puede

proporcionar mayor comprensión de la función cerebral en el paciente comatoso.⁶²

GUÍA CLÍNICA

En 2006, la Academia Americana de Neurología publicó un algoritmo para facilitar la determinación del pronóstico en las primeras 24 horas en pacientes que recibieron reanimación cardiopulmonar (Figura 3).⁵² Sin embargo,

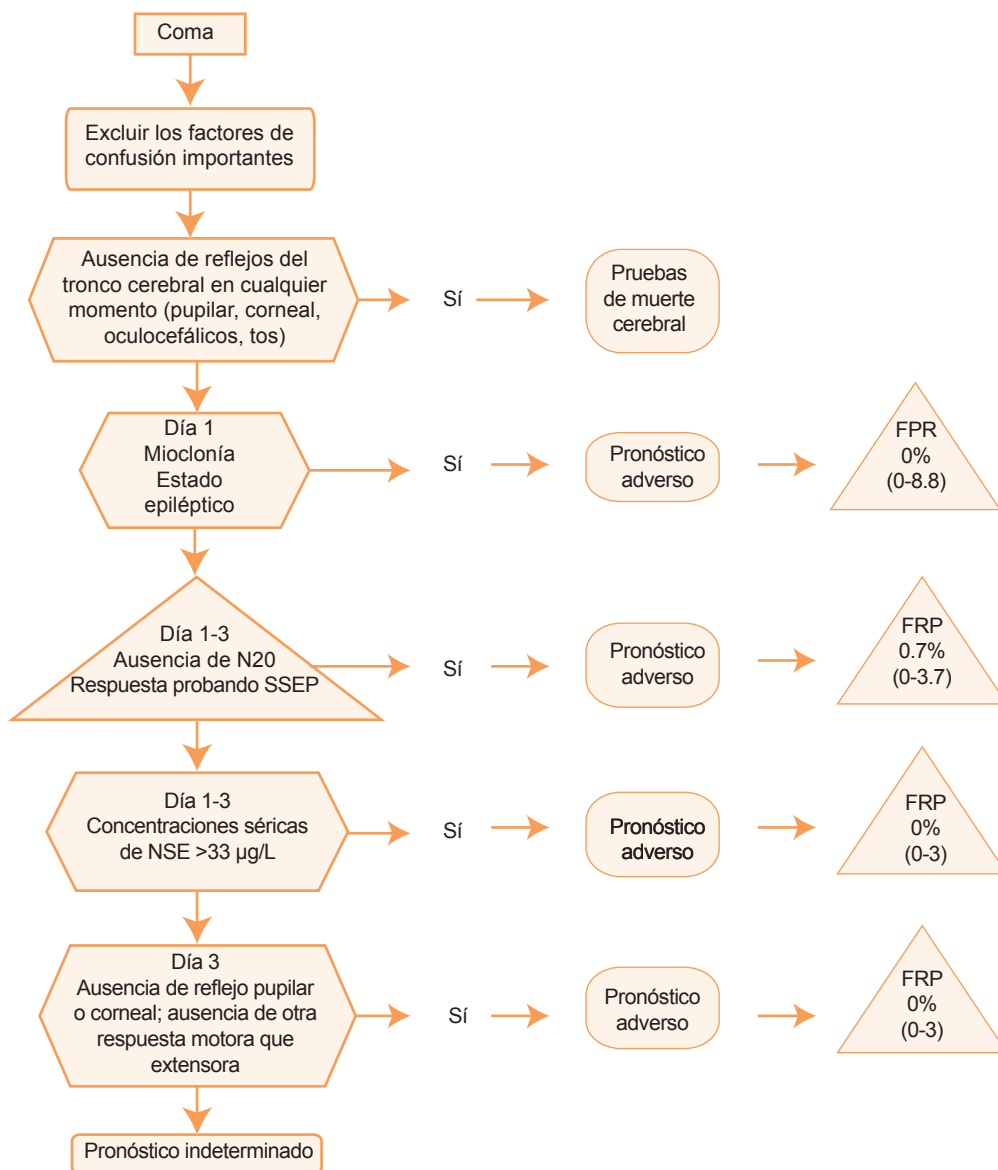


Figura 3. Algoritmo de decisiones para la predicción de resultados en supervivientes comatosos de un paro cardiaco.

el algoritmo puede requerir algunas modificaciones y adaptaciones a medida que la información se acumula en los ensayos que estudian los efectos de la hipotermia y con la validación de otras pruebas para los resultados favorables.

LEY

En 2008 se publicó en el Distrito Federal la Ley de Voluntad Anticipada; sin embargo, esta ley sólo es válida para esta entidad, pero no para el resto del país y, si bien representa un adelanto en materia de derecho, deja grandes huecos en su interpretación.⁵⁰

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN

Si un paciente permanece en estado de coma durante más de 24 horas después de la resucitación de un paro cardíaco o después de la hipotermia terapéutica, deben utilizarse las directrices de pronóstico desarrolladas por la Academia Americana de Neurología. Es probable que las características clínicas que predicen un resultado adverso sean confiables si se utilizó la hipotermia, pero la respuesta motora puede retrasarse incluso seis días o más en los pacientes tratados con hipotermia. Si las respuestas de los potenciales evocados somatosensitivos están ausentes en el día 1, pueden repetirse en el día 3 o después; si la respuesta N20 se pierde, el pronóstico es malo. La medición de suero de NSE, si se dispone inmediatamente, también puede ser útil en la predicción de un resultado adverso, a pesar de que se necesita validación. En los casos en que no puede darse un pronóstico definitivo debe realizarse un nuevo examen días después; si se pretende retirar el apoyo, es éticamente justificable. Los movimientos voluntarios y la reactividad en el electroencefalograma en los tres primeros días después del paro cardíaco sugieren un pronóstico más favorable, pero éstos y otros marcadores disponibles no pueden distinguir con eficacia entre los pacientes con probabilidades de excelente recuperación neurológica y los que son propensos a déficits persistentes.

REFERENCIAS

1. Caplan L. Hypoxic-ischemic encephalopathy and cardiac arrests. In: Caplan L, editors. *Caplan's Stroke*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000;283-294.
2. Maiese K, Caronna J. Coma after cardiac arrest: Clinical features, prognosis, and management. In: Ropper A, editor, *Neurological and neurosurgical intensive Care*. New York: Raven Press, 1993;331-349.
3. Wijdicks EFM. Neurologic complications of cardiac arrest. In: Wijdicks EFM, editor, *Neurologic complications of critical illness*. Oxford: Oxford University Press, 2002;123-142.
4. Young B. Anoxic and ischemic brain injury. In: Young B, Ropper A, Bolton CH, editors. *Coma and impaired consciousness*, New York: McGraw-Hill, 1998;409-456.
5. Wijdicks EFM. Anoxic-ischemic encephalopathy. In: Gilchrist J, editor. *Prognosis in neurology*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998;7-10.
6. Eisenberg M, Mengert T. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001;344:1304-1313.
7. Cummins R, Eisenberg M. Prehospital cardiopulmonary resuscitation: is it effective? *JAMA* 1985;253:2408-2412.
8. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984;60:37-41.
9. Gluckman P, Gunn A. Neuroprotection in hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Bär P, Beal F, editors. *Neuroprotection in CNS Diseases*. New York: Marcel Dekker, 1997;409-429.
10. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, et al. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978;234:H371-H383.
11. Astrup J. Cerebrovascular physiology. In: Carter LP, Spetzler RF, editors. *Neurovascular surgery*. New York: McGraw-Hill, 1994.
12. Cruz J, Gennarelli TA, Alves WM. Continuous monitoring of cerebral hemodynamic reserve in acute brain injury: Relationship to changes in brain swelling. *J Trauma* 1992;32:629-635.
13. Sokoloff L. Neurophysiology and neurochemistry of coma. *Exp Biol Med* 1971;4:15-33.
14. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989;70:222-230.
15. Buunk G, Van der Hoeven J, Meinders A. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569-1573.
16. Petito C, Feldmann E, Pulsinelli W, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cerebral cardiorespiratory arrest. *Neurology* 1987;37:1281-1286.
17. Miyamoto O, Auer R. Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis. *Neurology* 2000;54:362-371.
18. Pearigen P, Gwinn R, Simon R. The effects of in vivo hypoxia on brain injury. *Brain Res* 1996;725:184-191.
19. Kogure K, Scheinberg P, Fujishima M, et al. Effects of hypoxia on cerebral autorregulation. *Am J Physiol* 1967;23:183-9.

20. Romijn H. Preferential loss of GABAergic neurons in hypoxia-exposed neocortex slab cultures is attenuated by the NMDA receptor blocker D-2-amino-7-phosphonoheptanoate. *Brain Res* 1989;501:100-104.
21. Dougherty J, Rawlinson D, Levy D, Plum F. Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981;31:991-997.
22. Ropper A. Ocular dipping in anoxic coma. *Arch Neurol* 1981;38:297-299.
23. Volpe B, Holtzman J, Hirst W. Further characterization of patients with amnesia after cardiac arrest: Preserved recognition memory. *Neurology* 1986;36:408-411.
24. Keane J. Sustained upgaze in coma. *Ann Neurol* 1981;9:409-412.
25. Fisher CM. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand* 1969;45:S5-S56.
26. Sage J, Van Uitert R. Man-in-the-barrel syndrome. *Neurology* 1986;36:1102-1113.
27. Young G, Gilbert J, Zochodne D. The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990;40:1843-1844.
28. Wijdicks EFM, Parisi J, Sharbrough F. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994;35:239-243.
29. Gottfried J, Mayer S, Shungu D, Chang Y, Duyn J. Delayed posthypoxic demyelination: association with arylsulfatase-A deficiency and lactic acidosis on proton MR spectroscopy. *Neurology* 1997;49:1400-1404.
30. Ringel S, Klawans H. Carbon monoxide-induced parkinsonism. *J Neurol Sci* 1972;16:245-249.
31. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 1993;21:104-110.
32. Tippin J, Adams H, Smoker W. Early computed tomographic abnormalities following profound cerebral hypoxia. *Arch Neurol* 1984;41:1098.
33. Takahashi S, Higano S, Ishii K, Sakamoto K, et al. Hypoxic brain damage: cortical laminar and delayed changes in white matter at sequential MR imaging. *Radiology* 1993;189:449-456.
34. Serrano M, Ara J, Fayed N, et al. Encefalopatía hipóxica y necrosis laminar. *Rev Neurol* 2001;32:843-847.
35. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji S. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *AJNR* 1999;20:999-1007.
36. Wijdicks EFM, Campeau N, Miller G. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR* 2001;22:1561-1565.
37. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974;67:447-449.
38. Alexandrov AV, Neumyer MM. Intracranial cerebrovascular ultrasound examination techniques. In: Alexandrov AV, editor. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. New York: Blackwell Publishing, 2004;17-32.
39. Álvarez-Fernández JA, Lubillo-Motenegro S. Neuromonitorización. In Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Bonet A, editors. *Manual de medicina intensiva*. 3ª ed. Madrid: Elsevier, 2006;86-91.
40. Basetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological and biochemical study of 60 patients. *JNNP* 1996;6:610-615.
41. Chen R, Bolton Ch, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: A clinical electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24:672-678.
42. Zandbergen E, de Haan R, Soutenbeek CP, Koelman JH, et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-1812.
43. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;253:1420-1426.
44. Sherman A, Tirschwell D, Micklesen P, Longstreth WT Jr., Robinson LR. Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and awakening after cardiac arrest. *Neurology* 2000;54:889-94.
45. Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000;28:721-726.
46. Vaagenes P, Kjekshus J, Torvik A. The relationship between cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest. *Circulation* 1980;61:1194-1199.
47. Roine R, Somer H, Kaste M, Vinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989;46:753-756.
48. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998;29:473-477.
49. Böttinger B, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694-2698.
50. Gaceta oficial del DF el día 07 de enero del 2008.
51. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-1537.
52. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.

53. Wartenberg KE, Patsalides A, Yepes MS. Is magnetic resonance spectroscopy superior to conventional diagnostic tools in hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Neuroimaging* 2004;14:180-186.
54. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473-485.
55. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-749.
56. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34:S37-S53.
57. Bleck TP. Prognostication and management of patients who are comatose after cardiac arrest. *Neurology* 2006;67:556-557.
58. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxicischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* 2005;2:159-164.
59. Hovland A, Nielsen EW, Klüver J, Salvesen R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation* 2006;68:143-146.
60. Chausson N, Wassouf A, Pegado F, Willer JC, Naccache L. Electrophysiology: mismatch negativity and prognosis of coma. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164: F34-F35.
61. Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ, de Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007;118:597-605.
62. Gofton TE, Chouinard PA, Young GB, Sharpe MD, et al. Functional MRI study of the primary somatosensory cortex in comatose survivors of cardiac arrest. *Exp Neurol* 2009; 217:320-327.

Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria

Miguel Galindo-Campos,¹ Lizett Carrillo-Ocampo,¹ Fernando Cortázar-Benítez,¹ Alfredo Aisa-Álvarez,¹ Federico Rodríguez-Weber,² Enrique Díaz-Greene³

RESUMEN

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud pública con más relevancia en el mundo debido a su prevalencia y a sus complicaciones. Hay muchos medicamentos dirigidos a disminuir las cifras de glucosa en sangre (primer objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus), el grupo más novedoso son los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2. Los riñones normalmente filtran 180 g de glucosa al día, ésta es reabsorbida por una familia de proteínas transmembrana llamadas cotransportadores de sodio-glucosa, localizadas en el túbulo contorneado proximal. En 1970 se descubrió que la propiedad de glucosuria de la florzina se debe a su efecto inhibitorio del transportador de sodio-glucosa tipos 1 y 2. En la actualidad la dapagliflozina y otros medicamentos que se desarrollan para la inhibición selectiva del transportador de sodio-glucosa tipo 2 aparentemente ofrecen opciones terapéuticas a estos pacientes. La evidencia clínica actual revela el uso potencial de la dapagliflozina como tratamiento complementario en pacientes con diabetes mellitus, porque disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos, con pocos efectos adversos evidenciados hasta el momento. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa son un medicamento coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus, inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, SGLT2, control glucémico.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the public health problems with more relevance in the world because of its prevalence and its complications. There are many drugs that diminish glucose blood levels (principal aim in the treatment of diabetes mellitus), being the newest group the inhibitor of sodium-glucose transporter type 2 (SGLT2). The kidneys normally filter 180 g of glucose per day, this being reabsorbed by a family of transmembrane proteins called sodium-glucose transporters located in the proximal tubule. In 1970 it was discovered that the property of glucosuria of phlorizin is due to its inhibitory effect on SGLT 1 and 2. Currently dapagliflozin and other novel drugs are developed for selective inhibition of SGLT2 and apparently offer a therapeutic option for these patients. Current clinical evidence reveals the potential use of dapagliflozin as an auxiliary therapy in diabetes mellitus, as it has been shown to decrease levels of glycated hemoglobin with few adverse effects evidenced so far. Inhibitors sodium-glucose transporter is a drug adjuvant in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, inhibitor of sodium-glucose transporter type 2, SGLT2, glycemic control.

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Medicina Interna. Profesor adjunto del curso de especialidad en Medicina Interna.

³ Medicina Interna. Medicina Crítica. Profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber, fweber@saludangeles.com

Recibido: 14 de febrero 2013.

Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A y col. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. Med Int Mex 2013;29:399-403.

www.nietoeditores.com.mx

La diabetes mellitus constituye uno de los problemas de salud pública con más relevancia en el mundo debido a sus complicaciones a largo plazo que repercuten en la mortalidad. Actualmente afecta a 366 millones de personas en todo el mundo, con mayor prevalencia en países en vías de desarrollo. En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, la proporción de adultos con diagnóstico de diabetes fue de 9.2% de la población encuestada, con una marcada tendencia ascendente con respecto a la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 (5.8%) y la ENSANUT 2006 (7%);¹ asimismo, ocupa el segundo lugar como causa de muerte con 80,788 defunciones en 2011, según datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI).²

El diagnóstico, tratamiento, seguimiento, prevención y detección de las complicaciones de la diabetes mellitus le han correspondido al médico internista y al endocrinólogo. En la actualidad se cuenta con nueve grupos de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus (Cuadro 1), cada uno con indicaciones precisas de acuerdo con las características de cada paciente; sin embargo, en algunos casos, la terapia con fármacos hipoglucemiantes orales no es suficiente para alcanzar las metas de tratamiento establecidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), además de que tiene efectos adversos importantes, como riesgo de hipoglucemia y aumento de peso que perpetúan de manera fisiopatológica la resistencia a la insulina y el riesgo de comorbilidades.^{3,4}

De manera fisiológica, la glucosa de la sangre se filtra a través de la membrana glomerular y llega al

sistema colector renal. Para evitar pérdidas de recursos energéticos la glucosa se reabsorbe a la circulación por el túbulo renal proximal. Esta reabsorción de glucosa a la circulación se debe a la acción del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2 por sus siglas en inglés) presente en el borde en cepillo de las células tubulares. Actualmente se realizan estudios clínicos fase III de moléculas que inhiben la acción de este transportador, lo que permite la libre excreción de glucosa en orina en el contexto de hiperglucemia en pacientes diabéticos, por lo que se propone como un grupo farmacológico coadyuvante en el control de pacientes diabéticos que reciben tratamiento farmacológico con el que no se han alcanzado las metas.⁵⁻⁹

FISIOLOGÍA RENAL DE LA HOMEOSTASIA DE LA GLUCOSA

El riñón posee un papel importante en la homeostasia de la glucosa de dos formas: al ser un órgano responsable de la gluconeogénesis, además del hígado, y mediante la filtración y reabsorción de glucosa.¹⁰ En un adulto sano, los riñones filtran, aproximadamente, 180 g de glucosa al día, ésta es reabsorbida a la circulación casi en su totalidad y se excreta por la orina menos de 1% de la glucosa filtrada.^{10,11} Esta reabsorción es posible gracias a la acción de una familia de proteínas transmembrana llamadas co-transportadores de sodio-glucosa (SGLT [*sodium glucose co-transporter*]). Debido a la alta polaridad de la molécula de glucosa, ésta no es capaz de atravesar la doble capa lipídica en la membrana celular. Los transportadores de sodio-glucosa tienen la propiedad de reabsorber las molé-

Cuadro 1. Opciones terapéuticas actuales recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes para el control glucémico. Adaptado de la referencia 3.

Clase	Ejemplo	Mecanismo de acción
1 Biguanidas	Metformina	Activa la AMP-cinasa, aumenta la sensibilidad a la insulina
2 Sulfonilureas	Glibenclamida	Cierra los canales de K_{ATP} de las células β , aumenta la secreción de insulina
3 Meglitinidas	Repaglinida	Cierra los canales de K_{ATP} de las células β , aumenta la secreción de insulina
4 Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Activa el factor nuclear PPAR- γ , aumenta la secreción de insulina
5 Inhibidores de α -glucosidasa	Acarbosa	Inhibe la α -glucosidasa intestinal, aumenta la sensibilidad a la insulina
6 Agonistas del receptor GLP-1	Exenatida	Activa los receptores GLP-1 de las células β , aumenta la secreción de insulina
7 Inhibidores de DPP-4	Sitagliptina	Inhibe la actividad de DPP-4, aumenta la sobrevida de incretinas
8 Quelantes de ácidos biliares	Colesevelam	Se une a los ácidos biliares y colesterol, su mecanismo de acción en el control glucémico se desconoce
9 Agonistas de dopamina-2	Bromocriptina	Activa los receptores dopaminérgicos, aumenta la sensibilidad a la insulina

culas de glucosa a través de la membrana celular mediante el sodio como sustrato, por medio del transporte activo al acoplarse a este electrólito y transportarlo a favor de su gradiente electroquímico al interior de la célula epitelial. Este gradiente existe gracias a la acción de la bomba Na^+/K^+ ATPasa que utiliza trifosfato de adenosina (ATP) como sustrato energético, con lo que se diferencia del resto de los transportadores de glucosa (transportadores GLUT) localizados en otros tejidos del organismo (músculo esquelético y tejido adiposo) que realizan esta función por medio de difusión facilitada que no requiere energía; un ejemplo claro de esto es el transporte facilitado de la glucosa por la acción de la insulina a las células musculares por medio de GLUT4 (Figura 1).^{5,9}

Hasta ahora se han identificado siete tipos de transportadores de sodio-glucosa. El tipo 1 (SGLT1) es el más estudiado y se encuentra en mayor proporción en la porción luminal de las células del intestino delgado y en escasa cantidad en los riñones, el cerebro y el corazón. El tipo 2 (SGLT2) es el mayor responsable de la reabsorción renal de glucosa; la mayor parte se encuentra en las células del epitelio del túbulo contorneado proximal, aunque también se ha identificado en el cerebro, el hígado, la tiroides y el músculo esquelético y cardíaco.⁵

Existen modelos biológicos naturales en los que una mutación en los genes que codifican para estos transportadores de glucosa condiciona disfuncionalidad de los mismos, lo que clínicamente se traduce en

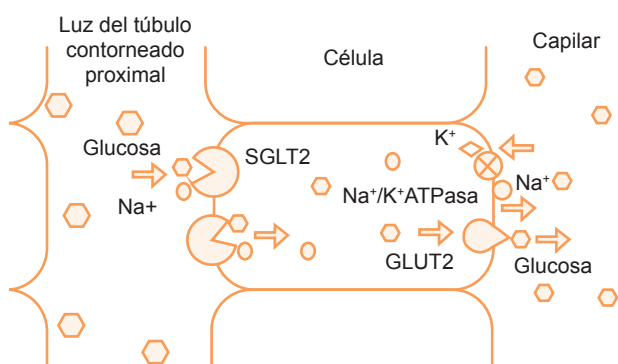


Figura 1. La glucosa filtrada a través del glomérulo a la luz del túbulo contorneado proximal es transportada de manera pasiva (difusión facilitada) al interior de la célula del urotelio, gracias al gradiente de sodio (Na^+) generado por el transporte activo de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa. Una vez dentro de la célula, la molécula de glucosa es transportada de manera activa por el transportador GLUT2, con lo que la glucosa filtrada se reabsorbe casi en su totalidad.

mala absorción intestinal de glucosa-galactosa cuando el transportador afectado es el tipo 1 y en glucosuria renal familiar cuando la mutación ocurre en el gen del transportador de sodio-glucosa tipo 2.⁶ La glucosuria de los pacientes con glucosuria renal familiar puede ser de 1 a 170 g/día, sin que esto condicione alteraciones en la funcionalidad renal o vesical, infecciones de las vías urinarias o hipoglucemia.^{1,7}

Se ha observado que los transportadores de glucosa tipo 2, como GLUT2, se sobreexpresan en las células renales de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.¹²

FÁRMACOS INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN DIABETES MELLITUS 2

La florizina es un compuesto aislado por primera vez en 1835 a partir de la raíz del manzano, inicialmente se propuso como tratamiento contra diversas enfermedades infecciosas. Años después se observó que los pacientes a los que se les administraba florizina tenían glucosuria. Entre los años 1970 y 1990 se descubrió que la glucosuria causada por la florizina se debía a la inhibición del transportador de sodio-glucosa tipo 2, entonces se inició el estudio de esta molécula como posible tratamiento contra la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la florizina no sólo inhibe al transportador de sodio-glucosa tipo 2, también tiene efecto en el tipo 1; su efecto adverso importante es la diarrea osmótica. Debido a esto se buscaron moléculas análogas a la florizina con selectividad de acción en los receptores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 y algunas comenzaron a estudiarse en poblaciones de sujetos sanos para averiguar su efecto en las cifras de glucosa y en la glucosuria.^{13,14} El uso terapéutico de algunas de estas moléculas tuvo que suspenderse en ensayos clínicos fase I; no obstante, existen cinco moléculas en fase II y una más, la dapagliflozina, en fase III (Figura 2).^{15,16}

En humanos, los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 inhiben sólo 30 a 50% de la reabsorción renal de glucosa. Esto posiblemente tenga un origen multifactorial, entre las causas que propuso DeFronzo están: la inhibición competitiva de las moléculas de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, la acción no conocida hasta ahora de otros transportadores de membrana de glucosa y la autorregulación de la expresión del transportador de sodio-glucosa tipo 2 en la membrana

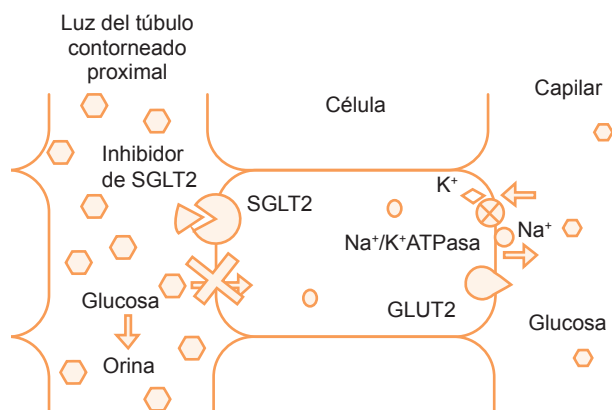


Figura 2. Los fármacos inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, como la dapagliflozina y la canagliflozina, disminuyen en 30 a 50% la reabsorción de glucosa a partir de la luz del túbulo contorneado proximal, de esta manera se induce glucosuria y disminuye la concentración sérica de glucosa.

de las células tubulares después de su inhibición con los fármacos administrados.¹⁶

EVIDENCIA CLÍNICA

La dapagliflozina contiene un C-glucósido que aumenta su estabilidad, lo que le da una vida media de 8.1 a 12.2 h, aproximadamente. En un estudio realizado en una población japonesa sana y otra con diagnóstico de diabetes mellitus se observó la farmacocinética y farmacodinamia de la dapagliflozina. Se reportó que es metabolizada por la uridin difosfato glucoronil transferasa (UGT) 1A9 a un metabolito glucurónico: dapagliflozin 3-O-glucurónico que no tiene eliminación renal.¹⁷

En 2010 se publicó el análisis de un estudio doble ciego, con distribución al azar, efectuado con grupos paralelos y con población multiétnica en Estados Unidos, Canadá, Argentina, Brasil y México. Se admitieron 546 pacientes de 18 a 77 años de edad, con hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 7 y 10%, que recibían tratamiento con al menos 1,500 mg al día de metformina en quienes no se había logrado un adecuado control y se asignaron a diferentes grupos de intervención: uno recibió tratamiento con 2.5 mg de dapagliflozina cada 24 horas en ayunas, otro recibió 5 mg, otro 10 mg y uno más recibió placebo. Todos los pacientes continuaron el tratamiento basal con metformina. Se analizaron los datos a las 24 semanas y se demostró una disminución significativa en la HbA1c en

los grupos que recibieron dapagliflozina 5 mg (0.84%) y 10 mg (0.78%) con respecto al grupo placebo (0.3%). Entre 33 y 40.6% de los pacientes tratados con el transportador de sodio-glucosa tipo 2 lograron una HbA1c menor a 7; en el grupo placebo la cifra fue de 25.9%.⁷

EFFECTOS ADVERSOS

En el estudio Single Ascending Dose, en el que se administró dapagliflozina a dosis de 2.5, 10, 20 o 50 mg en cada grupo, no se observaron efectos adversos severos ni muertes; sin embargo, el principal dato clínico fue la glucosa en la orina, que se reportó en 24 de los 27 pacientes con efectos adversos, el resto fue estomatitis, herpes zoster y eritema faríngeo que no se relacionaron con la ingestión de dapagliflozina. Otros efectos adversos son: proteinuria, poliuria, polidipsia y nicturia en menor cantidad de pacientes.¹³ Las infecciones de vías urinarias por dapagliflozina, al igual que la hipoglucemia, son similares a las reportadas con metformina y con placebo, que coincide con la frecuencia observada en pacientes con diabetes tipo 2.^{7,12,17}

CONCLUSIÓN

La glucosuria, que inicialmente se observó como un componente etiopatogénico de algunas complicaciones renales y urinarias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ha propuesto como un medio para disminuir las concentraciones de glucosa en pacientes con tratamiento farmacológico y persistencia de descontrol glucémico. Los fármacos inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 se han propuesto como coadyuvantes en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Los estudios clínicos multicéntricos, con distribución al azar, doble ciego, han demostrado que la dapagliflozina es un medicamento seguro que, en conjunto con el tratamiento farmacológico previo, insulina o metformina, disminuye las cifras de HbA1c en pacientes con descontrol metabólico, sin causar efectos adversos mayores a los de los hipoglucemiantes administrados y aprobados por las diferentes agencias de control de medicamentos en el mundo. Aparentemente se agrega un grupo de medicamentos a los prescritos para el control de los pacientes diabéticos; sin embargo, se necesitan resultados completos provenientes de ensayos clínicos con mayor tiempo en el seguimiento

de los pacientes para establecer el verdadero lugar que ocupa este recurso farmacológico.

REFERENCIAS

- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) [Base de datos en Internet]. México: 2012 [Acceso 28 de enero 2012]. [1 pagina]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=23587>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-S63.
- Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:510-516.
- Pérez-López G, González-Albarrán O, Cano-Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2010;30:618-625.
- Wilding JPH, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes Care* 2009;32:1656-1662.
- Bailey C, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-2233.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, on hemoglobin A1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35:1473-1478.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate Glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-2022.
- Neumiller J, White J, Campbell K. Sodium-glucose co-transport inhibitors. Progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010;70:377-385.
- Nair S, Wilding P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:e001007. doi:10.1136/bmjopen-2012-001007.
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-519.
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-526.
- Vallon V, Sharma K. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:425-431.
- List J, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
- Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, Liu X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:357-365.

Teléfonos inteligentes y tabletas. ¿Una herramienta o una barrera en la atención del paciente?

Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz

“El verdadero desafío es llegar a caminos inciertos y entonces decidir”.

Tony Blair

RESUMEN

La aplicación de las nuevas herramientas de comunicación e información (internet, computadoras, teléfonos inteligentes, tabletas) en los sistemas de salud es evidente. El potencial de la comunicación móvil para transformar la asistencia sanitaria y su intervención clínica en la comunidad es enorme. Varios estudios han evaluado el uso de estas herramientas de la tecnología de la comunicación para apoyar la asistencia sanitaria y las intervenciones en la salud pública, especialmente en la recopilación y cotejo de datos para la investigación médica y la práctica clínica en la comunidad. Algunos estudios han puesto de relieve la utilidad de los teléfonos inteligentes y tabletas en la telemedicina y la asistencia sanitaria a distancia en los países en desarrollo, incluido su uso en el diagnóstico médico y como soporte de información en el tratamiento de enfermos que viven en zonas de difícil acceso. Además, la acumulación de información, la publicación de nuevos conocimientos y tecnologías que pueden aplicarse en los diferentes escenarios (servicios de urgencias, unidades de terapia intensiva, quirófanos, consulta externa, etc.), con una sociedad cada vez más demandante de la calidad de su atención, hacen necesario contar con nuevas herramientas tecnológicas de apoyo para establecer diagnósticos, diagnósticos diferenciales, cálculos de riesgo, pronóstico y tratamientos, con indicaciones razonadas en los estudios de laboratorio y gabinete, prescribir adecuadamente los medicamentos, igualar o mejorar criterios médicos, mejorar la calidad de los expedientes clínicos e incidir en la disminución de las demandas médicas.

Palabras clave: teléfonos inteligentes, tabletas.

ABSTRACT

The application of new communication tools and information (internet, computers, smartphones and tablets) in health systems is evident. The potential of mobile communications to transform healthcare and clinical intervention in the community is enormous. Several studies have evaluated the use of these tools for communication technology to support health care and public health interventions, particularly in the collection of data for medical research and clinical practice in the community. Some studies have highlighted the successful use of smartphones and tablets in the support of telemedicine and remote healthcare in developing countries, including their use in medical diagnosis and information to support treatment diseases in remote areas. Moreover, the wealth of information, the publication of new knowledge and new technologies, which can be applied in different settings (emergency departments, intensive care units, operating rooms, outpatient, etc.), with a society increasingly applicant of the quality of care, requires the development of new technological tools support. Being of great value in establishing diagnosis, differential diagnosis, risk calculations, prognosis and treatment, with indications reasoned in the following laboratory studies indicated, appropriate use of medicines, meet or exceed the medical standards, improving the quality of medical records and decreasing influence on medical claims.

Key words: smartphones, tablets.

Médico certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Correspondencia: rokjose@hotmail.com

Recibido: 5 de marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Palencia-Vizcarra RJ, Palencia-Díaz R. Teléfonos inteligentes y tabletas. ¿Una herramienta o una barrera en la atención del paciente? Med Int Mex 2013;29:404-409.

www.nietoeditores.com.mx

La tecnología es el conjunto de conocimientos técnicos, ordenados científicamente, que permite diseñar y crear bienes y servicios que faciliten la adaptación al medio ambiente y satisfagan las necesidades esenciales y los deseos de la humanidad.

La informática médica se define como un campo científico de rápido desarrollo que se encarga de los dispositivos y los métodos para optimizar el almacenamiento, la recuperación y la administración de la información con miras a resolver problemas y tomar decisiones en las áreas biomédicas.

El teléfono fue inventado por Antonio Meucci en 1877. Durante mucho tiempo Alexander Graham Bell se consideró el inventor; sin embargo, Bell sólo fue el primero en patentarlo.

Radio: tecnología que permite la transmisión de señales mediante la modulación de ondas electromagnéticas. Es un medio de audio que en la actualidad está recobrando popularidad. La radio ha tenido, sobre todo por su naturaleza inmediata, un engranaje con un estilo de vida rápido. Es económico en relación con otros medios, pueden cambiarse mensajes con rapidez.

Televisión: busca entretener e informar con gran diversidad de programas, enlaza diversos anuncios que la población utiliza para mantenerse informada del acontecer de la vida diaria.

Computadoras: herramienta que aporta grandes beneficios para el trabajo de científicos para el almacenamiento y transmisión de datos a bajo costo y mínima infraestructura.

Internet: método de interconexión de redes de computadoras que apareció en 1969, cuando ARPAnet estableció su primera conexión entre dos universidades en California y una en Utah.

Teléfonos celulares: en 1983 se lanzó comercialmente el primer teléfono celular, cuya función era únicamente comunicar, a diferencia de los teléfonos inteligentes (*smartphone* en inglés), que son teléfonos móviles, pero contruidos sobre una plataforma de informática móvil, con mayor capacidad para almacenar datos y realizar actividades semejantes a las de una minicomputadora. El término “inteligente” hace referencia a la capacidad de usarse como una computadora de bolsillo, incluso, en algunos casos reemplaza a una computadora personal. El correo electrónico parece ser una característica indispensable encontrada en todos los modelos existentes y anunciados desde 2007, junto con el acceso a

internet vía WiFi o red 3G, función multimedia (cámara y reproductor de videos/mp3), programas de agenda, administración de contactos, navegación y capacidad de leer documentos.

Tabletas (del inglés: *tablet* o *tablet computer*): son computadoras portátiles, de mayor tamaño que un teléfono inteligente, son más ligeras y están más orientadas a la información multimedia, lectura de contenidos y a la navegación en la web, con mayor duración de la carga de la batería.

Con estos antecedentes podemos analizar que con la evolución de las herramientas de la comunicación, entre ellas el internet, las computadoras, los teléfonos inteligentes y las tabletas, se ha incrementado la posibilidad de agregar tecnología de la información a la comunicación, que ha facilitado la obtención de más datos (y con mayor velocidad) que ayudan en las diferentes áreas en la toma de decisiones, en el mismo sitio de las necesidades.

Situación actual de las nuevas herramientas de la tecnología de la comunicación-información (teléfonos inteligentes y tabletas)

En Estados Unidos, en 2001, se atendieron mil millones de consultas y 80% de los médicos usó teléfonos inteligentes y aplicaciones. El 78% de los consumidores reporta que les interesaban las aplicaciones referentes a temas de la salud y que los médicos tienen 240% más tendencia de adquirir una tableta o un teléfono inteligente (Guía About.com, marzo 2012).

En un estudio realizado también en Estados Unidos, publicado en “Tomando el Pulso” en 2010, la firma Manhattan Research menciona que 72% usaba las aplicaciones (*apps*), con tendencia a alcanzar 82% un año después; además, para el año 2015 se espera que las aplicaciones con temas de la salud para dispositivos móviles serán utilizadas por 500 millones de personas en todo el mundo.

El uso del teléfono móvil por los profesionales de la salud en el Reino Unido tiene las siguientes características:

- 99% de los profesionales de la salud usa teléfono móvil.
- 81% usa teléfonos inteligentes.
- 80% lo utiliza en su trabajo.
- 82% lo usa para comunicarse con sus colegas.
- 40% lo usa para acceder a información en internet.
- 18% usa aplicaciones relacionadas con su trabajo.

- 18% lo utiliza para comunicarse con sus pacientes.
- 84% estuvo de acuerdo en que serían más productivos si tuvieran un teléfono móvil para su uso en el trabajo.

La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) propone la regulación para ciertas aplicaciones médicas móviles (20 de julio de 2012). Propuso el alcance de las aplicaciones médicas móviles (apps), planea regular un pequeño subconjunto de las aplicaciones que afectan o pueden afectar el rendimiento o funcionalidad de los dispositivos médicos regulados actualmente. La FDA cree que el enfoque no cubre la mayoría de las aplicaciones médicas y seguirá promoviendo la innovación en este nuevo campo en expansión, según Bakul Patel, asesor político para el Centro de la FDA para dispositivos y salud radiológica.

En México los datos estadísticos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía en el Censo Poblacional 2010, en el apartado de uso de internet, se distribuyen por grupos etarios de la siguiente manera:

- 12-17 años: 26.5%
- 18-24 años: 23%
- 25-34 años: 17.3%
- 35-44 años: 28.1%.

La conexión a internet se distribuyó de la siguiente manera:

- Obtener información: 58.5%
- Comunicarse: 57.5%
- Educación o capacitación: 28.1%
- Entretenimiento: 28.1%

Dos décadas después de haber inventado el espacio, Barners Lee, el padre de la web, presentó la primera clasificación mundial para ubicar a cada una de las naciones que mejor aprovechan su uso en beneficio de la sociedad. México ocupó el lugar número 22 de 61 países, en el índice de la web (WEBINDEX 2012) en disponibilidad de conexión para los ciudadanos. El rubro más deficiente fue el uso de la tecnología de la información y eficiencia del gobierno. México tuvo un crecimiento de 117% en 2011 en relación con el año anterior del uso de la web en dispositivos móviles.

Los autores del artículo (datos aún no publicados) realizaron un estudio entre agosto y noviembre de 2012,

a través de encuestas personales, de correos electrónicos, aplicadas a 163 trabajadores de la salud de diversas instituciones en el país y en la medicina de práctica privada. En el Cuadro 1 se señalan los principales resultados obtenidos y en Cuadro 2 las aplicaciones usadas con más frecuencia.

La informática biomédica es el campo científico interdisciplinario que estudia y persigue el uso efectivo de los datos, la información y conocimientos para la investigación científica, la resolución de problemas, la toma de decisiones y la comunicación. La utilización de la tecnología de la información biomédica se aplica principalmente en reunir y generar datos, analizar e interpretar la información y, con ello, repercutir en la calidad de la atención.

La tecnología de la comunicación e informática en el sistema de salud

El médico con experiencia clínica se resiste al uso integral de estas nuevas herramientas. Existen además otras barreras, como el idioma y los costos.

Estas nuevas herramientas permiten enfrentar la atención del paciente en los diferentes escenarios, como los niveles de atención (primero, segundo y tercer nivel) y las diversas áreas (consulta externa, servicio de urgencias, unidades de cuidados intensivos, quirófanos, medicina

Cuadro 1. Características de las personas encuestadas, *n* = 163

Edad promedio	35 años
Sexo masculino	96 (58.8%)
Médicos internistas	59 (36.1%)
Residentes de medicina familiar	14 (8.5%)
Internos de pregrado	74 (45.3%)
Preinternos	8 (4.9%)
Enfermeras	4 (2.4%)
Con teléfono inteligente	111 (68%)
Con aplicaciones	109 (66.8%)
Utiliza con frecuencia aplicaciones	102 (62.5%)

Cuadro 2. Aplicaciones usadas con más frecuencia

Calculadoras médicas	89 (81.6%)
Interacciones de medicamentos	66 (60.5%)
Medscape	51 (46.7%)
Diagnóstico diferencial	45 (41.2%)
Epocrates	33 (30.2%)
Otras	38 (34.8%)

preventiva, información y capacitación en salud a los pacientes). Utilizar estas herramientas permite disminuir la diversidad de criterios médicos, mejorar la relación en comunicación en los tres niveles de atención con envíos oportunos y justificados, mejorar la calidad del expediente clínico (NOM 004), incrementar las medidas en medicina preventiva y disminuir los errores en la atención de los pacientes.

En el dominio de las competencias, a través de la tecnología de la informática, los puntos primordiales son:

- Proporcionar cuidados centrados en el paciente.
- Trabajar en equipo interdisciplinario.
- Emplear la práctica basada en la evidencia.
- Mejorar la calidad de la atención.
- Habilidades interpersonales y de comunicación.
- Profesionalismo.
- Sistemas basados en la práctica.

Los facilitadores que primordialmente nos ofrecen estas herramientas son:

- Reunir y generar datos.
- Analizar e interpretar información.
- Repercutir en la calidad de la atención.

Los apoyos que nos ofrecen estas herramientas son:

- Revistas de alto impacto.
- Medicina basada en pruebas.
- Libros.
- Guías.
- Calculadoras médicas.
- Diagnósticos diferenciales.
- Interacciones de medicamentos.
- Investigación.
- Educación y capacitación.
- Información a pacientes.
- Monitoreo a distancia.

Algunos riesgos potenciales de estas herramientas son:

- Privacidad de la información.
- Confidencialidad.
- Interrupción o barreras en la atención.
- Relaciones profesionales.
- Uso como medicina defensiva.
- No cumplimiento de normas.
- Vía de infección (fómite).
- Falta de conectividad a internet.

- Capacidad de la herramienta.
- Duración de la batería.

En México hay pocos estudios de estas nuevas herramientas y la salud; en un estudio reciente, donde se planteó el tema de si el teléfono celular era un distractor en la atención directa al paciente en un servicio de urgencias, en una muestra de 86 trabajadores de la salud, los principales resultados obtenidos fueron:

Sexo femenino: 55 (63.9%)

Médicos de base: 20 (23-25%)

Enfermeras: 39 (45.3%)

Residentes: 18 (20.9%)

Internos: 9 (10.4%)

Con teléfono inteligente: 28 (32.6%)

En ese estudio se encontró que esta herramienta actúa como distractor ocasional en 90.7% y moderado en 9.3%.

CONCLUSIONES

La tecnología de la comunicación e información, en su rápido y constante crecimiento por medio de herramientas como los teléfonos celulares y las tabletas, nos ha permitido tener información de manera continua y oportuna, que se utiliza en diferentes áreas de la salud, entre las

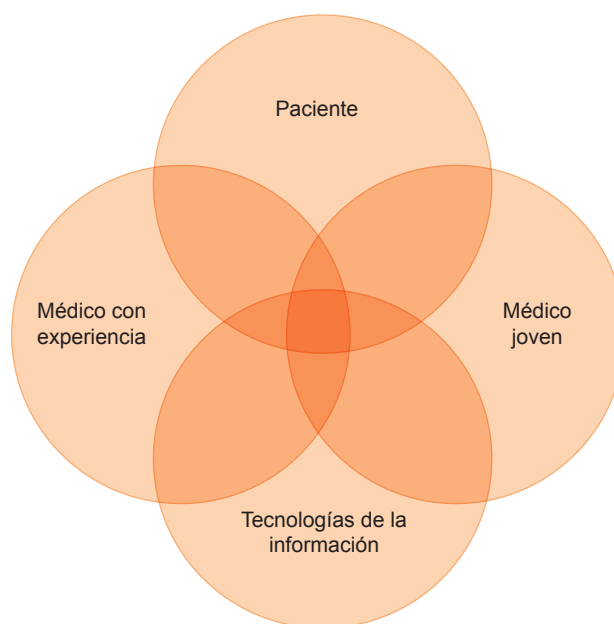


Figura 1. El nuevo paradigma de la tecnología de la información y el sistema de salud.

más importantes están la educación en la formación de personal en áreas de la salud, en la capacitación continua, en la investigación y en el momento mismo de la toma de decisiones en la atención de los pacientes. Estas herramientas no son un “cerebro externo” (los ojos no ven lo que el cerebro no conoce, W Osler), tampoco sustituyen el proceso de diagnóstico de los pacientes, como la relación médico-paciente, la historia clínica y la exploración física, el razonamiento y análisis de la información obtenida que se apoya en estudios de laboratorio y gabinete justificados, pero sí ayudan a establecer diagnósticos, pronóstico y tratamientos específicos con menos errores en la prescripción de medicamentos, practicando la medicina basada en evidencias con profesionalismo y humanismo.

La tecnología de la comunicación e información es una herramienta que apoya las diferentes áreas del proceso de la atención, con los inconvenientes que deben corregirse o evitarse, con base en la capacitación de estas herramientas. Se requerirá aprender de este nuevo paradigma y revertir la brecha generacional entre el médico joven y el médico con experiencia clínica. Por ello es necesario seguir capacitándonos e investigando en esta área, y validando la aparición de nuevas aplicaciones a través de la validación por los colegios, así como verter recomendaciones acerca de las mismas. Deberá insistirse en el uso adecuado de estas herramientas e integrarlas en la atención (Figura 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Elmer V, Bernstam, Jack W, Smith, Todd R, Johnson. What is biomedical informatics? *J Biomed Inform* 2010;43:104-110.
2. Kho A, Henderson LE, Dressler DD, Kripalani. Use of handheld computers in medical education. *J Gen Intern Med* 2006;21:531-537.
3. INEGI. Página del Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censo de Población y Vivienda 2010 [en línea]. México: INEGI, 2010. Disponible en: <<http://www.inegi.org>>.
4. Delichatsios H, Collahan M, Charlson M. Outcomes of telephone medical care. *J Gen Intern* 1998;13:579-585.
5. Silverman H, Cohen T, Fridsma D. The evolution of a novel biomedical informatics curriculum for medical students. *Acad Med* 2012;87:84-90.
6. Palencia-Díaz R. Tecnología de la Información en la capacitación médica continua en Medicina Interna. *Med Int Mex* 2011;27:470-478.
7. Jiménez-Pernett J, García-Gutiérrez JF, Martín-Jiménez JL, Bermúdez-Tamayo C. Tendencias en el uso de Internet como fuente de información sobre salud. *UOC-Papers* [en línea]. 2007, núm. 4, p. 44-50. Disponible en: <www.raco.cat/index.php/UOCpapers/article/download/58175/68267>. ISSN 1885-1541.
8. Flores-Arango JF. La Informática médica como disciplina formal para el apoyo de la formación y el ejercicio médico en Colombia. *Iatreia* 2002;15:111-113.
9. Frances GB, Kendall S. The effects of telephone consultation and triage on health care use and patient satisfaction. *Br J Gen Pract* 2005.
10. Bunn F, Byrne G, Kendall S. Telephone consultation and triage: effects on health care use and patient satisfaction (review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
11. Yu F, Houston TK, Ray MN, Garner DQ, Berner ES. Patterns of use of handheld clinical decision support tools in the clinical setting. *Med Decis Making* 2007;27:744.
12. Strayer SM, Semler MW, Kington ML, Tanabe KO. Patient attitudes toward physician use of tablet computers in the exam room. *Fam Med* 2010;42:643-647.
13. Beard KV, Greenfield S, Morote ES, Walter R. Mobile technology. *Nurse Educator* 2011;36:103-106.
14. Ruskin KJ. Mobile technologies for teaching and learning. *Int Anesthesiol Clin* 2010;48:53-60.
15. Sathanandam S. Mobile phones in healthcare: What is the evidence? *IDH Evidence for Innovation Workshop* 2012.
16. Bauldoff GS, Kirkpatrick B, Sheets DJ, Mays B, Curran CR. Implementation of Handheld Devices. *Nurse Educator* 2008;33:244-248.
17. Kamel MN, Wheeler S, Tavares C, Jone R. How smartphones are changing the face of mobile and participatory healthcare: an overview, with example from eCAALYX. *BioMedical Engineering OnLine* 2011;10:24.
18. Rao S, Brammer C, McKethan A, Buntin M. Health information technology transforming chronic disease management and care transitions. *Prim Care Clin Office Pract* 2012;39:327-344.
19. McAlearney A, Schweikhart S, Medow M. Doctors' experience with handheld computers in clinical practice: qualitative study. *BMJ* 2004; 328.
20. Park EJ, Mcdaniel A, Myun-Sook F. Computerized tailoring of health information. *Computers, Informatics, Nursing* 2009.
21. Torre D, Wright S. Clinical and Educational Uses of Handheld Computers. *Southern Medical Association* 2003.
22. FDA. Proposes Guidance for Certain Mobile Medical Apps [en línea]. EUA: FDA, 2013. Disponible en: <<http://www.regulations.gov>>.
23. Agámez-Luengas S, Aldana-Bolaño M, Barreto-Arcos V, Santana-Goenaga A, Caballero-Urbe C. Aplicación de nuevas tecnologías de la información en la enseñanza de la medicina. *Salud Uninorte* 2009;25:150-171.

24. Palencia Vizcarra RJ, Palencia Díaz R. Acercamiento de la tecnología de la información a la práctica clínica. *Med Int Mex* 2012;28:491-495.
25. Mohammad AS, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2012;12:67.
26. Prieto-Miranda SE, Gutiérrez-Ochoa F, Jiménez-Bernardino CA, Méndez-Cervantes D. El teléfono celular como distractor de la atención médica en un servicio de urgencias. *Med Int Mex* 2013;29:39-47.
27. Radley D, Wasserman M, Olsho L, Shoemaker S, et al. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J Am Med Inform Assoc* 2013:1-7.

Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con esfuerzo y revisión de la bibliografía

José Ramón Cacelín-Garza,¹ Susana Díaz-Gutiérrez²

RESUMEN

La rabdomiólisis es un síndrome clínico que resulta de una lesión muscular secundaria a la entrada de calcio al espacio intracelular, que provoca una interacción patológica entre la actina y la miosina y culmina en destrucción muscular. Sus causas son múltiples, la más frecuente es el traumatismo; puede provocar complicaciones graves que ponen en peligro la vida. El diagnóstico se establece con el aumento cuando menos cinco veces del valor normal de la creatincinasa. El tratamiento se enfoca a limitar el daño muscular y prevenir las complicaciones.

Palabras clave: rabdomiólisis, creatincinasa, calcio, insuficiencia renal aguda.

La rabdomiólisis es un síndrome clínico que resulta de la lesión muscular secundaria a la entrada de calcio al espacio intracelular, que provoca una interacción patológica entre la actina y la miosina y culmina en destrucción muscular. Sus causas son múltiples, la más frecuente es el traumatismo; puede provocar complicacio-

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a clinical syndrome resulting from muscle injury secondary to calcium entry to the intracellular space, causing a pathological interaction between actin and myosin, culminating in muscle destruction. Of multiple etiologies, such as trauma, which is the most frequent. It may cause severe complications endangering life. The diagnosis is established with the increase at least five times the normal value of creatine kinase. Treatment aims to limit muscle damage and prevent complications.

Key words: rhabdomyolysis, creatine kinase, calcium, acute renal failure.

nes graves que ponen en peligro la vida. El diagnóstico se establece con el aumento cuando menos cinco veces del valor normal de la creatincinasa. El tratamiento se enfoca a limitar el daño muscular y a prevenir las complicaciones.

La rabdomiólisis se ha descrito por milenios. La primera referencia de este síndrome probablemente se halla en el *Libro de los Números*. El *Viejo Testamento* refiere una plaga sufrida por los israelitas durante el éxodo de Egipto. La rabdomiólisis se reportó en 1881 en la bibliografía médica alemana. Los primeros casos de síndrome de aplastamiento e insuficiencia renal aguda se reportaron después de los sismos de Sicilia y Mesina. En la bibliografía médica inglesa, los autores de los primeros reportes detallados del síndrome de aplastamiento fueron Bywaters y Beall, quienes lo describieron en cuatro víctimas de los bombardeos de Londres, en la segunda Guerra Mundial. A principios del decenio de 1940 Bywaters y Stead inyectaron conejos con mioglobina y reportaron que esta toxina es la responsable de la insuficiencia renal aguda que sigue a la lesión muscular. En 1959 Korein y colaboradores dividieron a la rabdomiólisis en: de esfuerzo y no relacionada con el esfuerzo. En 1972 Rowland y Penn describieron una serie

¹ Internista, Unidad de Cuidados Intensivos.

² Residente del tercer año de la especialidad de Urgencias Médico-Quirúrgicas. Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Correspondencia. Dr. José Ramón Cacelín Garza. Cerrada Independencia 13-6, Puebla 72210 Pue.; rcacelin@hotmail.com o medintjoser@hotmail.com

Recibido: 27 de febrero 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Cacelín-Garza JR, Díaz-Gutiérrez S. Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con el esfuerzo y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:410-423.

www.nietoeditores.com.mx

de defectos enzimáticos hereditarios asociados con mioglobinuria. En esa misma década las causas no traumáticas de rabdomiólisis se reconocieron e identificaron como causa potencial de insuficiencia renal aguda.¹⁻⁴

COMUNICACIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino de 25 años de edad, arquitecto, originario y residente de Tlaxcala, con tabaquismo desde la edad de 20 años y alcoholismo social. Negó actividad física previa. Cinco días antes de su ingreso al hospital, el paciente inició actividad física con levantamiento de pesas, durante aproximadamente una hora; un día después tuvo dolor en los grupos musculares trabajados; no obstante, continuó con la actividad física con entrenamiento de diversos grupos musculares; además del levantamiento de pesas, realizó sentadillas, ejercicios abdominales y otros, en cuando menos cinco series de 100 repeticiones; el último día de actividad física recibió, además, golpes en el abdomen para “fortalecerlo”. Al concluir la actividad física tuvo dolor en los grupos musculares ejercitados, por lo que recibió dos dosis de 250 mg de naproxeno y 500 mg de paracetamol. Al interrogatorio dirigido negó la emisión de orina oscura. En la exploración física se encontró: presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 72 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto, temperatura de 36.5°C. El paciente estaba despierto, colaborador, orientado, hidratado. Las pupilas estaban simétricas con adecuada respuesta a la luz. Sin ingurgitación yugular. Los campos pulmonares aereados, sin agregados, el precordio con ruidos arrítmicos, sin soplos. El abdomen se halló blando, depresible, con equimosis periumbilical, a lo largo del mesogastrio, de aproximadamente 15 cm de longitud, correspondiente al borde de la mano con la que fue golpeado. Los muslos se encontraron dolorosos a la palpación en la cara anterior, también había dolor en la cara anterior de ambos brazos, los reflejos de estiramiento y la fuerza muscular fueron normales. Los estudios de laboratorio reportados a su ingreso a urgencias fueron: citometría hemática normal, química sanguínea normal, incluyendo azoados. Las concentraciones séricas de potasio, cloro y sodio fueron normales. Las enzimas musculares reportaron ALT 4,410 U, AST 1,280 U, DHL 1,760 U, creatinina total 93,310 U, isoforma MB 1,680 U. El examen general de orina

reportó densidad mayor de 1.030, proteinuria 100 mg/dL, eritrocituria, cilindros granulosos y hialinos. Se consideró el diagnóstico de rabdomiólisis secundaria a esfuerzo físico, por lo que se inició tratamiento con solución salina al 0.9% y diuresis alcalina con bicarbonato de sodio. El paciente evolucionó satisfactoriamente con descenso de la concentración de enzimas musculares; se egresó cinco días después. En el Cuadro 1 se muestran los resultados de laboratorio durante la hospitalización.

Caso 2

Paciente masculino de 19 años de edad, originario del Estado de México y residente de Tlaxcala, empleado de una empresa automotriz, donde se desempeña como operador. Negó alcoholismo, tabaquismo y toxicomanías. Practicaba actividad física con regularidad (fisicoculturismo). La última ocasión que realizó actividad física fue tres días antes de su llegada a la unidad hospitalaria, practicó sentadillas con peso, sin especificar número ni peso. Tenía dolor en la cara anterior de los muslos, lo que le provocó dificultad para la ambulación por disminución de la fuerza e, incluso, caída de su plano de sustentación, un día después notó la emisión de orina oscura, por lo que acudió al servicio de urgencias de su Unidad de Medicina Familiar, de donde fue enviado al hospital. Al ingreso, el paciente refirió dolor en el sitio contundido, la fuerza muscular era 4/5 bilateral, los reflejos eran normales. Hubo dolor a la palpación de ambos muslos en la cara anterior, que además se encontraron tensos, el resto de la exploración física no mostró datos relevantes. Los signos vitales al ingreso fueron: presión arterial 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, afebril. La citometría hemática reportó leucocitosis con neutrofilia, la química sanguínea y los electrolitos fueron normales. En el examen general de orina se observó densidad 1.025, color rojizo, proteinuria de 100 mg/dL, eritrocitos tres a cinco por campo, bacterias 2+. La tira reactiva en orina mostró positividad a hemoglobina. Las enzimas musculares resultaron con ALT 912 U, AST 2,497, DHL 7,511 y creatinina total 128,794 U. Se estableció el diagnóstico de rabdomiólisis por esfuerzo. El paciente recibió solución salina al 0.9%; su evolución fue hacia la mejoría, con disminución de las enzimas musculares, el paciente egresó cinco días después de haber ingresado. El Cuadro 1 muestra los resultados de laboratorio durante la hospitalización.

Cuadro 1. Evolución de laboratorio

	Paciente 1						Paciente 2			
	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 4
ALT (U/L)	4,410	459	458	440	372	350	912			432
AST (U/L)	1,280	1,099	1,055	794	499	329	2,497	1,869	1,785	393
Creatinina total (U/L)	99,310	66,152	50,756	34,324	17,393	10,001	128,794	70,403	60,190	10,389
DHL (U/L)	1,760	2,878	2,349	1,418	819	595	7,511	2,598	2,495	736
Na mmol/L	143	141		141	141		140	145	141	
Cl (mmol/L)	104	103		103	104		108	112	105	
K (mmol/L)	4.5	4.3		4.1	4		4	4.5	4	
Hb (g/dL)				15.2						
Leucocitos (miles)				5,600						
Densidad	1.03	1.03	1.03	1.02	1.01			1.005		
Proteínas	100	Indicios	Negativo							
pH	6	6	5.5	6	6					
Eritrocitos	Incontables	30 p/c	1 p/c		Negativo			10-12 p/c		
Glucosa (mg/dL)	93	97	95	87	84		90			73
BUN (mg/dL)	14	10	9	11	11		15		13	12
Urea (mg/dL)	30	21	19	24	24		32		28	26
Creatinina (mg/dL)	0.9	0.8	1	0.8	0.8		1.3		1.1	1
Ca (mmol/L)		8.7				8.8				

DISCUSIÓN

El funcionamiento de las células musculares depende en forma crítica de una membrana celular sana, el sarcolema, que mantiene los gradientes iónicos celulares y asegura el funcionamiento metabólico apropiado. Ésta contiene bombas Na-K, bombas calcio-portador proteínico y otros canales de iones y estructuras. La bomba Na-K saca sodio e introduce potasio en el sarcoplasma. El transporte de sodio es mayor que el de potasio, lo que crea una carga negativa neta en el interior de la célula. Además, se crea un gradiente de concentración entre iones intra y extracelulares. En condiciones normales, la concentración intracelular de sodio es muy baja. Las bombas de calcio pretenden mantener una concentración baja de calcio en el líquido intracelular, estas bombas mueven calcio desde el sarcoplasma hacia el exterior de la célula. Otras bombas adicionales contribuyen a transportar el calcio hacia las estructuras internas de la célula muscular, el retículo sarcoplásmico y la mitocondria. Con excepción del intercambio sodio-potasio, todas estas bombas se basan en el transporte activo y usan ATP como fuente de energía.

La mioglobina también se encuentra en el sarcoplasma de la célula; es la principal proteína heme, encargada de

suministrar oxígeno al músculo esquelético y cardíaco. Tiene afinidad más alta que la hemoglobina por el oxígeno, lo que causa influjo de oxígeno en las células musculares.

Las células musculares contienen en su citoplasma proteasas y otras enzimas proteolíticas, que poseen actividad baja en estado fisiológico normal. El estado de actividad de esas enzimas parece depender de la cantidad de calcio intracelular, cuanto mayor es la concentración de calcio más activas son las enzimas.³

Causas

La interrupción de la célula muscular puede resultar de un mecanismo directo, de un daño tóxico a la membrana o por la incapacidad de mantener los gradientes iónicos a través de la membrana. Las causas pueden dividirse en traumáticas y no traumáticas.

Traumatismo y compresión

La rabdomiólisis y el síndrome de aplastamiento comúnmente son consecuencia de desastres naturales, como los temblores de tierra.⁴ La compresión directa del músculo que lleva a la lesión por aplastamiento local es el mecanismo más común de la rabdomiólisis traumática.^{3,5,6} Puede ser causada por accidentes de vehículos motorizados,

colapso de edificios, palizas o en pacientes sujetos a compresión muscular prolongada, en pacientes ancianos, como consecuencia de la pérdida de movimiento por enfermedad vascular cerebral o caídas o, incluso, en pacientes con trastornos convulsivos. Singh y colaboradores reportaron el caso de un paciente que después de un episodio convulsivo padeció rabdomiólisis que se complicó con insuficiencia renal aguda.⁷ Aunque poco frecuente, puede sobrevenir como complicación de procedimientos quirúrgicos, en forma secundaria a posiciones forzadas o después del uso prolongado de un torniquete. Alterman y su grupo reportaron el caso de un paciente joven que se sometió a un procedimiento urológico prolongado en decúbito lateral izquierdo.⁸ La compresión causa isquemia muscular, la presión tisular se eleva a un nivel que excede la perfusión capilar. Cuando la compresión se alivia, el tejido muscular es reperfundido; la isquemia seguida de perfusión representa el mecanismo fisiopatológico principal.

Oclusión de los vasos musculares

Las trombosis, el embolismo o el pinzamiento de los vasos durante la intervención quirúrgica pueden resultar en necrosis de las células musculares, especialmente si la privación de oxígeno se mantiene durante periodos prolongados. La insuficiencia renal ocurre cuando se necrosa una gran cantidad de músculo.^{2,9} La duración de la isquemia determina el grado de lesión muscular. El músculo esquelético puede tolerar la isquemia un poco más de dos horas sin daño histológico permanente, dos a cuatro horas de isquemia provocan cambios anatómicos y funcionales irreversibles; la necrosis muscular ocurre a las seis horas de isquemia. A las 24 horas los cambios causados por isquemia-reperfundición son máximos.^{5,10}

Corrientes eléctricas

Las corrientes eléctricas de alto voltaje y los rayos causan rabdomiólisis en cuando menos 10% de los sujetos que sobreviven al accidente primario, a pesar de que la herida del sitio de entrada sea pequeña. La miólisis se atribuye a la lesión térmica o a la rotura eléctrica de la membrana del sarcolema, a la pérdida de la función de barrera y el influjo masivo de calcio.^{2,4,5,9}

Infecciones

Las infecciones como causa de rabdomiólisis tienen una incidencia de 5 hasta 31%. Los mecanismos propuestos

que producen la lesión son la invasión directa de los miocitos y la síntesis de toxinas.¹¹ Incluyen: piomiositis bacteriana, que se manifiesta con signos localizados de infección muscular; las infecciones metastásicas durante la septicemia y las que causan síndrome de choque tóxico pueden resultar en necrosis muscular extensa.^{2,4,5} *Legionella* y especies de *Streptococcus* son los agentes bacterianos más comunes, aunque *Tularemia*, especies de *Staphylococcus* y *Salmonella* también son responsables.³⁻⁵ Entre los agentes virales implicados con mayor frecuencia están el virus de la influenza A y B y el *Coxsackie*. En la bibliografía está descrito un caso debido a este agente que se complicó con insuficiencia renal aguda y síndrome compartimental. También se han reportado otros agentes virales, como el virus de Epstein-Barr, herpes simple, para-influenza, adenovirus, echovirus, VIH y citomegalovirus. De 1992 a 2002, en un hospital de España se encontraron 52 casos de rabdomiólisis, de éstos, 16 (31%) se atribuyeron a infección. En un estudio retrospectivo de 10 años, la miositis viral fue la causa más frecuente de rabdomiólisis en pacientes de cero a nueve años de edad.^{12,13}

Hipertermia

La temperatura corporal excesiva puede resultar en daño muscular. La hipertermia maligna ocurre abruptamente con la administración de agentes anestésicos con hidrocarburos halogenados o succinilcolina, sobreviene típicamente después de la administración de anestesia general y se distingue por la elevación rápida de la temperatura corporal (1°C cada cinco minutos). El síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiosincrática a agentes antipsicóticos, como butirofenonas, fenotiazinas y tioxantenos, el haloperidol es el agente implicado con más frecuencia. En este síndrome hay una aparición gradual de hipertermia, rigidez muscular, rabdomiólisis, estado de conciencia fluctuante e inestabilidad autonómica.⁴ La creatincinasa regresa a lo normal en los pacientes que se recuperan, pero en casos fatales permanece elevada, lo que se debe, presumiblemente, a la hipertermia persistente y a la rigidez muscular que llevan a rabdomiólisis continua.¹⁴ Como resultado de la sudoración excesiva, estos pacientes frecuentemente tienen hipocalemia, que agrava la lesión muscular.^{2,4} El golpe de calor es otra causa de hipertermia que lleva a rabdomiólisis. Por definición, los pacientes tienen una temperatura corporal que excede 40.5°C, su curso frecuentemente se complica por disnea aguda, CID, insuficiencia hepática o renal, rabdomiólisis y

convulsiones. Se asocia frecuentemente con la práctica de ejercicio vigoroso, especialmente durante el entrenamiento inicial. Existe evidencia bioquímica de pérdida de la función renal y disfunción hepática, con concentraciones anormales de urea, aspartato aminotransferasa e hiperbilirrubinemia; la insuficiencia renal establecida es poco frecuente y representa 4% de los casos severos; se asocia frecuentemente con rhabdomiólisis.¹⁵ Durante esta afección se ha reportado hipofosfatemia, que se observa pocas horas después de su aparición y se corrige de manera espontánea al segundo o tercer día. La alcalosis respiratoria es común y puede causar hipofosfatemia. La hipocaliemia dispara los iones hidrógeno intracelularmente para mantener la electroneutralidad, lo que causa alcalosis metabólica. La asociación entre hipocaliemia y la susceptibilidad al golpe de calor no se ha demostrado en humanos; sin embargo, datos experimentales sugieren la existencia de esta relación. La hipocaliemia deprime la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. La disminución en el almacenamiento de glucógeno durante el golpe de calor predispone a rhabdomiólisis. El potasio es un potente vasodilatador y permite el flujo sanguíneo a la musculatura durante la actividad.¹⁶ La hipotermia puede causar rhabdomiólisis; al reducir la perfusión muscular el frío induce isquemia tisular. El congelamiento causa destrucción muscular.

Miopatías metabólicas

Cuando la causa de la rhabdomiólisis no es clara, deben considerarse las causas genéticas. En pacientes con rhabdomiólisis recurrente después de realizar un esfuerzo moderado o mínimo o de padecer infecciones virales que se inician en la niñez, debe sospecharse un trastorno genético.^{2,4,17} Las miopatías metabólicas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan a las vías de utilización del glucógeno, lípidos, purinas o al metabolismo mitocondrial. Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de necrosis muscular, es probable que la insuficiente producción de energía durante el ejercicio cause agotamiento de ATP que afecta el mantenimiento de la integridad de la célula muscular.¹⁸ La deficiencia de miofosforilasa se denomina enfermedad de McArdle, mientras que la deficiencia de fosfofructocinasa se conoce como enfermedad de Tauri, ambas debidas a anomalías en el metabolismo de los carbohidratos.

Según el estado metabólico, el músculo esquelético usa proporciones variables de glucosa o de ácidos gra-

dos libres y cuerpos cetónicos como combustible. La integridad de las vías metabólicas de lípidos y carbohidratos es fundamental para la función muscular normal. Más de 50% del requerimiento de energía del músculo esquelético en reposo es otorgado por la oxidación de los lípidos. Durante periodos cortos de actividad física intensa, el músculo usa predominantemente glucógeno. Existen tres deficiencias en el metabolismo lipídico: de carnitina, de carnitina-palmitoiltransferasa y acetil coenzima A deshidrogenasa. Se requiere una prueba simple para distinguir los defectos en las vías metabólicas de carbohidratos y lípidos, como la prueba de isquemia del antebrazo, aunque acarrea algún grado de contractura en defectos del metabolismo de los carbohidratos. En esta prueba, el manguito del esfigmomanómetro se coloca en el antebrazo, inflándose por arriba de la presión sistólica, se realiza un ejercicio vigoroso de abrir y cerrar la mano. Las muestras venosas señalan elevación normal del lactato después del ejercicio anaerobio cuando hay defectos en las vías de los lípidos, pero no cuando hay defectos enzimáticos en la glucogenólisis.¹⁹

Drogas y toxinas

Casi todas las clases de fármacos se han implicado como causa de rhabdomiólisis. Los agentes comunes incluyen etanol, cocaína y otras drogas ilícitas, fármacos hipolipemiantes, monóxido de carbono y toxinas biológicas.

Etanol. En pacientes con intoxicación aguda o crónica por alcohol, la disfunción muscular se atribuye a la inmovilización, la hipocaliemia, la hipofosfatemia, la agitación o la toxicidad directa, que puede resultar de la inhibición de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico, cambios en el flujo del sarcolema o inhibición de la bomba Na-K ATPasa. En la serie de Gabow, de 87 episodios de rhabdomiólisis, en 58 el alcohol se encontró como factor etiológico.^{1,2,3,19} Las anomalías electrolíticas causadas por la ingestión de alcohol también son importantes en el daño muscular; la intoxicación por alcohol entraña alteraciones en el equilibrio del agua, de los electrolitos y ácido-base en forma de acidosis metabólica, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.^{20,21}

Cocaína. La incidencia de rhabdomiólisis en pacientes adictos a la cocaína varía de 5 a 30%. No se conoce el mecanismo exacto, las hipótesis incluyen vasoespasmo con isquemia muscular, aumento de las demandas de energías excesivas al sarcolema y efectos tóxicos directos; las con-

vulsiones, la agitación, los traumatismos y la hiperpirexia también pueden participar.³

Otras drogas ilícitas, como la fenilciclidina, las anfetaminas y el éxtasis (3-4 metilendioxi metanfetamina) también pueden causar este síndrome. En 2010 Barrens y colaboradores reportaron un caso de rabdomiólisis asociado con la ingestión de LSD. Se sugiere que el incremento en la demanda de energía es el mecanismo que explica por qué la intoxicación con LSD, MDMA, PCP y cocaína causan rabdomiólisis.^{4,22}

Hipolipemiantes. Los inhibidores de la 3-hidroxi metilglutaril-coenzima A-reductasa (o estatinas) son, por mucho, los fármacos que causan rabdomiólisis con más frecuencia. Las estatinas interfieren con la producción de ATP para reducir las concentraciones de coenzima Q, un componente de la cadena transportadora de electrones. La rabdomiólisis puede sobrevenir prontamente al iniciar el tratamiento (dos o tres meses) o meses o años después, precipitada por un factor desencadenante, como enfermedad intercurrente o infección, ejercicio extremo o interacción de fármacos, especialmente cuando se combinan con fibratos (gemfibrozil), antifúngicos, claritromicina o ciclosporina. La frecuencia actual es de 1% en pacientes tratados con estatinas y fibratos concomitantemente.^{4,23,24} Los factores de riesgo de miopatía inducida por estatinas incluyen: dosis altas, edad avanzada, género femenino, insuficiencia hepática o renal y diabetes mellitus. Además, la administración de estatinas en casos de hipotiroidismo subclínico puede causar rabdomiólisis, por lo que se recomienda realizar pruebas de función tiroidea antes de empezar el tratamiento con estos fármacos.^{25,26} En un estudio efectuado en 252,460 pacientes, se encontraron 24 casos de rabdomiólisis, la incidencia por 10,000 personas-año fue de 0.44% para atorvastatina, pravastatina o simvastatina. Los autores concluyeron que el riesgo es bajo y similar con monoterapia y que éste aumenta con la combinación de estatinas y fibratos.²⁷ También se han reportado otros fármacos, Sandhu y colaboradores comunicaron el caso de tres pacientes que cursaron con rabdomiólisis y que padecieron insuficiencia renal aguda; todos los pacientes tomaron compuestos para mejorar el desempeño físico, estos compuestos contenían creatina, aminoácidos y efedrina, ésta se ha implicado como agente nefrotóxico, capaz de causar insuficiencia renal al disminuir la perfusión periférica.²⁸ Dickman y colaboradores reportaron un caso de rabdomiólisis que se asoció con intoxicación con

quetiapina, ésta puede causar daño muscular como parte del síndrome neuroléptico maligno. Debido a que se trata de un antipsicótico atípico, en ausencia de éste la rabdomiólisis puede deberse a incremento de la permeabilidad de la membrana celular muscular.²⁹ En México, Gutiérrez y colaboradores reportaron el caso de una paciente que padeció rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda relacionadas con la administración de fenoverina.³⁰ Existe evidencia de que las fluoroquinolonas (pefloxacino, levofloxacino) también causan rabdomiólisis, como lo reportaron Hsiao y colaboradores.³⁰

Toxinas biológicas. La rabdomiólisis como consecuencia de exposición a toxinas se observa después de la ingestión no sólo de codornices, sino también de ciertos peces (enfermedad de Haff) o después del contacto con serpientes o insectos venenosos. La rabdomiólisis como consecuencia de toxinas se acompaña frecuentemente de insuficiencia renal aguda.^{2,3,31-33}

Anomalías electrolíticas

La hipocaliemia, la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la hiponatremia, la hipernatremia y las condiciones hiperosmóticas se asocian con rabdomiólisis. El potasio es un potente vasodilatador de la microcirculación; la hipocaliemia disminuye la vasodilatación muscular, lo que conduce a isquemia muscular focal con la consecuente lesión de los miocitos. Cualquier condición que provoque hipocaliemia puede causar miopatía metabólica.^{25,34,35}

Enfermedades autoinmunitarias

La polimiositis y la dermatomiositis son afecciones que raramente progresan a rabdomiólisis.

Ejercicio intenso

La actividad muscular excesiva se está incrementando y se ha reconocido como causa común y prevenible de rabdomiólisis. Ésta afecta a sujetos sanos después de la realización de ejercicio agotador, como el entrenamiento militar básico o para perder peso. Se ha documentado en reclutas militares, atletas profesionales y amateurs, levantadores de pesas, entrenadores de bomberos y fuerzas de la ley. El ejercicio exhaustivo y excesivo, especialmente en individuos no acondicionados (rabdomiólisis de cuello blanco), puede resultar en mayor morbilidad por hipercaliemia, acidosis metabólica, CID, disnea del adulto y rabdomiólisis.³⁶ Aunque no todos los que realizan ejercicio

agotador pueden estar en riesgo de rhabdomiólisis, algunos individuos tienen más susceptibilidad que otros, como los que padecen enfermedad de células falciformes.³⁷ La incidencia de rhabdomiólisis de esfuerzo se ha reportado y estudiado ampliamente en reclutas militares. En 1967, se reportaron ocho casos de rhabdomiólisis por esfuerzo e insuficiencia renal aguda en reclutas. Este síndrome ganó atención en 1971, Olerud y colaboradores hallaron que durante la fase de entrenamiento temprano, 40% de 337 agentes de la ley en entrenamiento tuvieron mioglobina en la orina. Line y Rust describieron un estudio de 50 agentes en entrenamiento que tuvieron concentraciones de creatinina consistentes con rhabdomiólisis. Sinert y su grupo hallaron que casi la mitad de las admisiones hospitalarias por rhabdomiólisis fueron inducidas por el ejercicio.³⁷⁻³⁹ Se han identificado varios factores de riesgo, incluidos los defectos enzimáticos musculares subclínicos, la carga de carbohidratos (no consistente), temperaturas ambientales altas, humedad elevada, niveles altos de actividad y falta de hidratación adecuada.⁴⁰⁻⁴² En nuestros pacientes, el factor predisponente fue la carga de trabajo muscular a la que se sometieron, aunque en el primer caso no puede descartarse que el traumatismo abdominal también haya contribuido a la aparición del cuadro. El ejercicio excéntrico, el trabajo hecho durante el alargamiento (estiramiento), es más dañino para las células musculares, pero es esencial para el desarrollo de fuerza e hipertrofia. El ejercicio concéntrico es el trabajo hecho por la unidad muscular cuando se acorta. Las concentraciones de creatinina están más elevadas después del trabajo excéntrico, aunque, por razones no claras, la elevación está retardada. Los dos casos de pacientes aquí reportados realizaron este tipo de trabajo muscular, lo que explica la elevación importante en las concentraciones de creatinina. El deportista que realiza trabajo excéntrico tiene más rigidez muscular, dolor, hinchazón de la extremidad, pérdida de la fuerza no relacionada con el dolor y disminución del rango de movimiento. Gran parte del ejercicio de un corredor es concéntrico, mientras que la mayoría de los fisiculturistas hacen trabajo excéntrico y pueden tener elevación de la creatinina incluso dos días después del ejercicio, con un pico a los cinco o seis días y concentraciones de 100,000 a 200,000 U.^{3,43,44} La hipocaliemia incrementa el riesgo de rhabdomiólisis durante el ejercicio vigoroso.⁴ Algunos estudios han confirmado que la rhabdomiólisis en hombres jóvenes por calor ambien-

tal sugiere que el intenso trabajo muscular en individuos deficientes en potasio puede incrementar la susceptibilidad a la rhabdomiólisis.^{45,46} Se ha demostrado también que es la cantidad de ejercicio, más que el nivel de entrenamiento, lo que causa rhabdomiólisis.³⁹ Cerca de 5 a 7% de los casos de rhabdomiólisis por esfuerzo evolucionan a insuficiencia renal aguda.^{36,44} Se requieren otros factores nefrotóxicos para que sobrevenga esta complicación.^{21,36,39,44}

FISIOPATOLOGÍA

La lesión muscular, independientemente del mecanismo, resulta en una cascada de eventos que lleva al paso del calcio extracelular hacia el espacio intracelular. Existe una relación crítica entre las concentraciones intracelulares de sodio y calcio. La bomba de Na-K ATPasa sarcolémica regula la concentración intracelular de sodio manteniéndolo en aproximadamente 10 mEq/L. Una concentración baja de sodio crea un gradiente de concentración entre los ambientes intra-extracelulares, lo que facilita el flujo de calcio que es cambiado por sodio por vía de un canal iónico separado. Esto mantiene la concentración intracelular de calcio en varios niveles de magnitud menores que el líquido extracelular. El calcio es transportado activamente dentro del retículo sarcoplásmico y la mitocondria. La compresión muscular lleva a estrés mecánico, que abre los canales activados en la membrana de la célula muscular, lo que resulta en flujo de líquidos y electrolitos, incluidos el sodio y el calcio. La inflamación de las células y su concentración intracelular de calcio se elevan dando lugar a varios procesos patológicos. El incremento en la actividad de las proteasas neutrales citoplásmicas degrada las proteínas miofibrilares; las fosforilasas dependientes de calcio se activan y la producción de ATP mitocondrial disminuye a causa de la inhibición de la respiración celular. La isquemia muscular causada por compresión prolongada o lesión vascular provoca metabolismo anaerobio y la disminución ulterior en la producción de ATP, lo que disminuye la actividad de la bomba Na-K ATPasa provocando acumulación de líquidos intracelulares e incremento en las concentraciones de calcio intracelular. Además, las concentraciones aumentadas de quimioatrayentes en los tejidos postisquémicos resulta en una concentración alta de neutrófilos activados una vez que se inicia la reperfusión. Los neutrófilos causan daño al

tejido reperfundido por liberación de enzimas proteolíticas –que generan radicales libres que producen grandes cantidades de ácido hipocloroso– y por incremento de las resistencias microvasculares. La reperfusión del tejido muscular isquémico después de la liberación de las víctimas atrapadas o el restablecimiento del flujo vascular provoca lesión por isquemia-reperfusión. Además de la liberación de neutrófilos activados al previamente tejido isquémico, la reperfusión lleva a la conversión de oxígeno en hipoxantina a través de la xantina oxidasa con la generación de radicales superóxido. Éstos dañan las moléculas intra y extracelulares cuando sus concentraciones son excesivas. La peroxidación de los lípidos ocurre cuando los radicales libres oxidan y dañan la capa bilipídica de las membranas celulares. El ion ferroso-férrico suministrado por el anillo de porfirina de la mioglobina cataliza este proceso y facilita la peroxidación lipídica extendida en el tejido muscular. La degradación de la célula muscular empeora la permeabilidad normal de la célula, llevando a edema celular, influxo de calcio y sodio. La peroxidación lipídica lleva a la filtración en la membrana celular y, al combinarse con la reducción en la extrusión activa iónica causada por la disminución de ATP, provoca edema celular y acumulación de líquidos en el espacio intersticial. Tres horas de isquemia seguidas de reperfusión parecen ser los requisitos mínimos para este efecto. En grupos musculares confinados a vainas fibrosas ajustadas con baja distensibilidad, como la pantorrilla y el antebrazo, la presión intracompartamental se eleva rápidamente. Cuando esta presión excede la presión de perfusión arteriolar, ocurren el taponamiento muscular y el daño mioneural, lo que provoca síndrome compartimental; los signos y síntomas incluyen un compartimiento muscular tenso, inflamado, doloroso al estiramiento pasivo (el hallazgo más sensible), parestesias o anestesia, debilidad o parálisis de la extremidad afectada y, en estadios tardíos, pulsos periféricos disminuidos.^{2,3,4,10,47-49}

SÍNDROME DE APLASTAMIENTO

Después de que la compresión muscular se alivia o la interrupción vascular se reconecta, el contenido celular del tejido muscular afectado se libera a la circulación. En las extremidades implicadas pueden quedar secuestradas grandes cantidades de líquido intravascular a causa de la mayor permeabilidad capilar. Las manifestaciones sistémicas de

rabdomiólisis causadas por hipovolemia y exposición a toxinas son los componentes del síndrome de aplastamiento. En 1931, Blalock demostró que grandes cantidades de plasma acumuladas en las extremidades traumatizadas agotan el volumen intravascular resultando en choque. En 1941 Bywaters y Beall reconocieron el choque como un componente del síndrome. Las observaciones clínicas de estudios en humanos demostraron que pueden filtrarse al espacio intersticial grandes cantidades de líquido y causar hipotensión. Además del agotamiento intravascular, los pacientes con el síndrome de aplastamiento tienen gran cantidad de toxinas y pueden sufrir anomalías electrolíticas que ponen en peligro su vida. La hipocalcemia resulta de la entrada de calcio al tejido muscular afectado y es peligrosa cuando se combina con hipercalemia y acidemia, ambas pueden ocurrir en la reperfusión del tejido isquémico. La hipercalemia y su toxicidad representan la segunda causa de muertes tempranas asociadas con la lesión por aplastamiento. El reemplazo de volumen es el patrón de referencia en el tratamiento de los pacientes con lesiones por aplastamiento y rabdomiólisis. La hiperfosfatemia puede seguir a la rabdomiólisis y empeorar la hipocalcemia al disminuir las concentraciones de 1-25-dihidroxicolecalciferol. Las concentraciones de tromboplastina tisular se incrementan y pueden causar CID.

Insuficiencia renal aguda. Representa la complicación más peligrosa para la vida en los casos de rabdomiólisis; de 3 a 4% de los pacientes pueden padecerla, con mortalidad asociada de 3 a 50%. La rabdomiólisis puede causar insuficiencia renal mediante tres mecanismos principales: perfusión renal disminuida, formación de cilindros con obstrucción tubular y el efecto tóxico directo de la mioglobina en los túbulos renales. La perfusión renal disminuida es consecuencia de la hipovolemia inherente al síndrome de aplastamiento, la estimulación del sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona, y la vasoconstricción renal en presencia de mioglobina. Los vasoconstrictores liberados cuando hay mioglobina incluyen endotelina plasmática y el factor activador de las plaquetas. Las endotelinas reducen la filtración glomerular al constreñir las arteriolas aferentes y eferentes; la administración de bosentan, un antagonista del receptor de las endotelinas, previene la insuficiencia renal en ratas con mioglobinuria. El factor activador de las plaquetas es producido por las células mesangiales y glomerulares, causa constricción del músculo liso

vascular. Se han observado concentraciones elevadas en casos de mioglobinuria. En estudios experimentales la insuficiencia renal se reduce cuando se bloquean los receptores para FAP. La mioglobina es un pigmento proteínico respiratorio que comprende 1 a 3% del peso del músculo esquelético, su peso molecular es de 17,800 daltons y es filtrada prontamente por el riñón. El centro de la molécula de mioglobina es un grupo proteínico heme sencillo con un átomo de hierro que sirve como un anillo de fijación al oxígeno. Las bajas concentraciones de mioglobina circulante (50-85%) en la mayoría de los casos están unidos a la haptoglobina y a la alfa-2 globulina; son extraídos de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Cuando las concentraciones circulantes se elevan, como ocurre en la rabdomiólisis, la capacidad de unión de la haptoglobina está saturada y la concentración plasmática libre se incrementa. Las concentraciones plasmáticas mayores de 0.5 a 1.5 ng son filtradas por el riñón, lo que da la coloración oscura, color té o color cola a la orina. La mioglobina en la orina puede confirmarse con tira reactiva positiva en la orina. La formación de cilindros de mioglobina y la obstrucción tubular ocurren en pacientes con orina ácida y una concentración alta de mioglobina en los túbulos renales. La mioglobina reacciona con la proteína de Tamm-Horsfall y precipita formando cilindros, esto es favorecido bajo condiciones ácidas; la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio reduce la formación de cilindros. No es certero si este efecto es causado directamente por el pH alcalino o por la diuresis inducida por solutos. El efecto tóxico directo de la mioglobina es, probablemente, el principal componente en la aparición de insuficiencia renal aguda después de rabdomiólisis. Cada vez hay más evidencia que apoya la lesión renal mediada por radicales libres, especialmente en el túbulo proximal. Se ha demostrado que los agentes recolectores de radicales endógenos están repletados durante la insuficiencia renal aguda inducida por mioglobina, mientras que la administración de antioxidantes puede mejorar la función renal. La mioglobina se separa en proteína y ferrihemato en un medio ácido. El hierro cataliza la formación de radicales libres por vía de la reacción de Fenton, que lleva a la peroxidación de lípidos en los túbulos renales. El grupo heme de la molécula de mioglobina por sí solo también puede promover la peroxidación de lípidos durante el ciclo redox en sus diferentes estados de oxidación. La reactividad de

la mioglobina férrica, responsable de inducir la peroxidación de lípidos, está marcadamente atenuada en pH alcalino. Estos hallazgos apoyan el papel de la diuresis alcalina inducida en el tratamiento de los pacientes con rabdomiólisis. Además, la desferrioxamina, un quelante del hierro, protege contra la disfunción renal en modelos animales de rabdomiólisis, contra la exposición al hierro libre y el ciclo redox de la mioglobina y, por ende, contra la peroxidación lipídica.

Otros vasoconstrictores también son generados por la mioglobinuria y contribuyen a la disfunción renal que sigue a la rabdomiólisis. Los F2 isoprostanos son un grupo de componentes semejantes a las prostaglandinas que se forman durante la generación de radicales libres por la peroxidación lipídica. Están elevados en pacientes con rabdomiólisis y por sí mismos son vasoconstrictores. El óxido nítrico es otro mediador vasoactivo, mantiene el flujo sanguíneo renal. Los donadores de óxido nítrico preservan la función renal de cara a la lesión por el grupo proteínico heme, mientras que los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico agravan la lesión, esto puede atribuirse a la capacidad de la mioglobina para atrapar óxido nítrico.^{2-6,10,50-52}

La insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis es bastante común: 7 a 10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda en Estados Unidos. Aunque la rabdomiólisis de cualquier causa puede provocarla, en un estudio con 46% de casos de insuficiencia renal aguda en pacientes internados por rabdomiólisis, la mayoría eran drogadictos o alcohólicos o habían sufrido un traumatismo. La incidencia fue particularmente elevada en pacientes con más de un factor causal.

Los intentos para predecir qué pacientes están en riesgo de insuficiencia renal aguda se han basado en análisis retrospectivos de series clínicas. Gabow y colaboradores concluyeron que el riesgo se predijo mejor por la concentración sérica de potasio, fosfato y albúmina en la presentación. En un estudio retrospectivo Ward sugirió que la probabilidad de insuficiencia renal fue baja en pacientes con creatinina menor de 6,000. Las concentraciones elevadas de potasio y fosfato y la deshidratación también fueron factores predictivos de insuficiencia renal. Algunos estudios recientes han evaluado la depuración de mioglobina y las concentraciones séricas y urinarias de mioglobina como predictores de insuficiencia renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay una amplia variación en la presentación. La tríada clásica de síntomas incluye: dolor muscular, debilidad y orina oscura. El dolor muscular, la debilidad, la sensibilidad y la contractura pueden afectar grupos específicos de músculos. Los músculos afectados con más frecuencia son los de la pantorrilla y la espalda baja. Wik y colaboradores comunicaron el caso de un paciente con dolor en la parte baja de la espalda que se debió a rabdomiólisis de los músculos paraespinales.^{53,54} Los músculos pueden estar sensibles y aumentados de volumen, puede haber cambios en la piel que sugieren necrosis por presión, hallazgos que ocurren en menos de 10% de los pacientes, algunos sufren dolor extremo. El dolor de las pantorrillas puede simular trombosis venosa y el de la espalda cólico renal. Si bien estos son los síntomas más frecuentes pueden existir otros, como en el caso reportado por Wynne y colaboradores, de un paciente con rabdomiólisis que tuvo manifestaciones de insuficiencia respiratoria y cambios electrocardiográficos en la cara inferior, septal y lateral baja; cambios que desaparecieron cuando la rabdomiólisis se alivió, lo que sugiere afectación miocárdica y respiratoria primaria.^{55,56}

Las manifestaciones generales incluyen: malestar general, fiebre, taquicardia, náusea y vómito. Las complicaciones pueden clasificarse en tempranas y tardías; las tempranas incluyen hipercaliemia, hipocalcemia, enzimas hepáticas elevadas, arritmias cardíacas y paro cardíaco; las tardías incluyen insuficiencia renal aguda y CID. La hipercaliemia ocurre en forma secundaria a la rotura muscular masiva. La disfunción hepática afecta a 25% de los pacientes, las proteasas liberadas a la circulación causan daño hepático. La insuficiencia renal aguda y CID sobrevienen 12 a 72 horas después de la lesión aguda.

DIAGNÓSTICO

Establecer el diagnóstico en forma temprana es decisivo. Los pacientes con lesión significativa de tejidos blandos (lesiones por atrapamiento o inmovilización prolongada) o isquemia-reperfusión están en riesgo de rabdomiólisis, así como los que practican deporte exhaustivo. El método más fiable para diagnosticar rabdomiólisis es la evaluación del laboratorio. Anteriormente el diagnóstico se establecía por la demostración de mioglobina en el suero, por desgracia, la mioglobina no es un indicador fiable de

rabdomiólisis. La mioglobina es un pigmento heme, estrechamente semejante a la hemoglobina. En individuos sanos, la mioglobina contenida en el músculo esquelético es de aproximadamente 4 mg/g de peso seco. En el plasma la concentración varía de 0 a 0.003 mg/dL, 50% está ligada a la alfa-2 globulina. El umbral renal para la mioglobina es de 0.5 a 1.5 mg/dL, por lo que la concentración plasmática debe exceder 1.5 mg/dL antes de que sea excretada en la orina. Para que la orina pueda ser pigmentada la concentración urinaria de mioglobina debe exceder de 100 mg/dL. La semivida de la mioglobina es de una a tres horas y la sustancia puede desaparecer por completo en las seis horas siguientes a la lesión. La intensidad de la mioglobinuria depende de la concentración plasmática de la mioglobina, de la tasa de filtración glomerular, de lo extenso de la unión de la mioglobina en el plasma y el volumen de flujo urinario. En los casos típicos la orina puede ser de color pardo, con gran cantidad de sangre en la tira reactiva, pero pocos o ningún hematíe en el examen microscópico, como ocurrió con el paciente 2, este hallazgo es muy sugerente de mioglobinuria y rabdomiólisis. La diferencia se debe a que las tiras no distinguen entre mioglobinuria y hematuria o hemoglobinuria. Pueden encontrarse cilindros de color pardo y células epiteliales tubulares.^{2,3,5,51}

La concentración sérica de creatinina está desproporcionadamente elevada respecto del BUN, se cree que esta elevación es el resultado del escape de grandes cantidades de creatina del músculo dañado y la subsecuente conversión a creatinina. Con frecuencia se observa hiperuricemia significativa en la rabdomiólisis, especialmente en la de esfuerzo; la concentración de ácido úrico está inapropiadamente alta para el nivel de BUN, probablemente debido a la conversión de purinas liberadas de las células musculares dañadas. Después del esfuerzo físico, la producción total de ácido úrico y la excreción urinaria están aceleradas. Una de las anomalías más característica es la hipercaliemia severa, que aparece en los primeros días. La liberación de iones potasio de los músculos dañados puede causar hipercaliemia extrema, especialmente en pacientes con acidemia u oliguria. La hipocalcemia también aparece de manera temprana y es prominente después de las primeras 24 horas. La salida de fosfato de las células musculares causa hiperfosfatemia y la precipitación de fosfato de calcio en los tejidos blandos, los vasos sanguíneos y los ojos. Estimula también indirectamente la producción de hormona paratiroidea. Como el hueso puede ser resistente

a los efectos de la hormona paratiroidea en este trastorno, la hipocalcemia persiste a pesar de las concentraciones elevadas de esta hormona. El paciente tiene glucosuria moderada sin hiperglucemia, la glucosuria transitoria es común en los pacientes con rabdomiólisis de esfuerzo y probablemente refleja lesión tubular proximal. Muchos pacientes con rabdomiólisis muestran evidencia de CID, que puede contribuir a la reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular.^{3,51}

La medición de las concentraciones de creatinina es un método más sensible que la determinación de mioglobina para establecer el diagnóstico de rabdomiólisis. Constituye un marcador excelente de esta enfermedad, se mide con facilidad, aparece en el suero inmediatamente después de la lesión muscular y disminuye aproximadamente 39% por día; la falta de disminución de las concentraciones sugiere persistencia de la lesión muscular. Actualmente se acepta que una cifra de más de cinco veces el valor normal establece el diagnóstico. La concentración pico de creatinina puede ser predictiva de insuficiencia renal.

También pueden usarse otros marcadores musculares: la anhidrasa carbónica III se encuentra en el músculo esquelético, pero no en el músculo cardíaco; su incremento en las concentraciones es más específico de lesión del músculo esquelético que las concentraciones de creatinina. La aldolasa es otra enzima de la vía glucolítica que se encuentra en altas concentraciones en el músculo esquelético, el hígado y el cerebro. El incremento en la aldolasa junto con una concentración alta de creatinina es muy sugerente de lesión muscular.⁴ Al haber un proceso inflamatorio, los marcadores de la inflamación también están elevados, como lo demostraron Mashav y colaboradores, quienes encontraron asociación entre las concentraciones de creatinina y PCR; en este estudio, la concentración de PCR fue de 57.7 mg/L, consistente con la concentración máxima observada en pacientes con rabdomiólisis sin evidencia de infección sistémica.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe dirigirse a dos objetivos: el primero a cualquier causa reversible de daño muscular y el segundo a la prevención y tratamiento de las complicaciones. Debido a que con frecuencia la hipovolemia afecta a pacientes con rabdomiólisis, debe indicarse la resucitación agresiva con

volumen. Durante el tratamiento inicial generalmente se requieren 2 a 3 L de solución salina por hora y posteriormente 300 a 500 mL por hora, cuando se ha alcanzado estabilidad hemodinámica. Para obtener equilibrio en el volumen, la cantidad de líquido requerido es de 10 L o más por día. Cuando los músculos están comprimidos debido a un traumatismo es importante iniciar la administración de líquidos antes de mover a la víctima. Entre más tiempo pase antes del inicio de la resucitación, hay más posibilidades de insuficiencia renal, como lo demostró el estudio de Ihsan Gunal y colaboradores, en el que se analizó el efecto de la resucitación con líquidos en las víctimas de lesión por aplastamiento del sismo de Bingol, Turquía; ellos encontraron que la duración entre el rescate y el inicio de la terapia con líquidos fue significativamente mayor en las víctimas que padecieron insuficiencia renal aguda y que requirieron terapia de reemplazo que en las que no. La diuresis forzada iniciada seis horas después de la admisión minimiza el riesgo de insuficiencia renal aguda. En el estudio de Batter y colaboradores se demostró la importancia de la resucitación temprana con líquidos; los investigadores concluyeron que el reemplazo agresivo de volumen seguido de diuresis forzada con manitol y diuresis alcalina puede proteger al paciente contra la insuficiencia renal aguda, pero reconocieron que los efectos benéficos de la resucitación con líquidos contra los de la diuresis forzada no son claros; debe perseguirse el objetivo de orinar 300 mL/h. Los análisis retrospectivos demuestran que el reemplazo agresivo con líquidos, solución salina, es benéfico para disminuir la ocurrencia de insuficiencia renal aguda.

Los beneficios del manitol para inducir diuresis de solutos se han establecido en varios estudios experimentales. Al movilizar y redistribuir el líquido de órganos y tejidos edematosos, el manitol puede mejorar su función, al mismo tiempo que expande el espacio intravascular agotado en accidentes traumáticos en humanos. Los estudios de laboratorio han demostrado que el manitol facilita la descompresión del síndrome compartimental en perros, este efecto se debe, presumiblemente, a la actividad osmótica, que tiende a aumentar la remoción del líquido del intersticio del músculo lesionado. Se ha demostrado también que el manitol hipertónico permite la recuperación del músculo lesionado en ratas con lesiones por aplastamiento inducidas al aplicar presión mecánica sobre la pierna trasera. Por tanto, los efectos del manitol son más notorios en los

casos en que la rabdomiólisis se debe a lesión por aplastamiento; descomprime el músculo edematizado y restaura la contractilidad muscular en lesiones experimentales por aplastamiento. Los efectos extrarrenales del manitol en la profilaxis de la insuficiencia renal aguda postraumática son: 1) expande el volumen extracelular con incremento en el gasto cardiaco y estabilización de la presión arterial media; 2) incrementa la contractilidad miocárdica; 3) libera el factor natriurético auricular; 4) reduce el edema de las células musculares esqueléticas y descomprime el taponamiento muscular en el síndrome compartimental. Posible reducción de la liberación de mioglobina, uratos y fosfatos, todos son nefrotóxicos; 5) restaura el tono normal de los vasos sanguíneos dilatados en los músculos aplastados e inclina las fuerzas de Starling a favor de la reabsorción del líquido extracelular. Los efectos renales incluyen: 1) disminuye la viscosidad sanguínea y la presión oncótica a través del glomérulo, lo que incrementa la tasa de filtración glomerular, 2) dilata los capilares glomerulares y estimula la liberación de prostaglandinas I y E, 3) incrementa el flujo urinario intratubular proximal, con lo que se previene la obstrucción, 4) posiblemente reduce el edema y la lesión de las células tubulares, 5) acelera la depuración de mioglobina, fosfato y urato corporales, 6) barre los radicales libres, 7) la dosis masiva de manitol, más de 200 g al día, causa insuficiencia renal aguda.

Cuando se administra debe haber adecuado gasto urinario (más de 20 mL/h), se recomienda administrar 50 mL de manitol al 20% en cada litro de solución empleada. Los diuréticos de asa acidifican la orina y no deben administrarse.^{2-4,57,58}

Diversos estudios efectuados en animales, reportes de casos y estudios clínicos retrospectivos, apoyan la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio para prevenir la insuficiencia renal aguda después de rabdomiólisis. El bicarbonato ayuda a la creación de orina alcalina, la que evita la formación de cilindros y reduce el efecto tóxico de la mioglobina. Moore y colaboradores encontraron que la alcalinización inhibe el ciclo redox de la mioglobina y la peroxidación lipídica en pacientes con rabdomiólisis. Ron y Machelson hallaron que se requirieron grandes cantidades de bicarbonato para alcalinizar la orina de pacientes con rabdomiólisis. Otros autores argumentan que la infusión de grandes cantidades de cristaloides solos puede producir suficiente diuresis de solutos para mantener la orina alcalina.

En un análisis retrospectivo sin distribución al azar, efectuado con 24 pacientes con rabdomiólisis de diferentes causas, se intentó determinar si hubo beneficio en el tratamiento con solución salina, manitol y bicarbonato (grupo 1) en comparación con sujetos tratados con solución salina (grupo 2). Los autores concluyeron que el manitol y el bicarbonato no evitaron la insuficiencia renal aguda. Los resultados de este estudio no apoyan ni niegan el uso de diuresis alcalina forzada. Brown y colaboradores, en un estudio observacional y descriptivo, que consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes que ingresaron a un hospital universitario entre 1997 y 2002, encontraron que hubo elevación de la creatinina en 1,771 pacientes, los pacientes con concentraciones entre 5,000 y 10,000 tuvieron mayor incidencia de insuficiencia renal, 382 pacientes recibieron tratamiento con manitol y bicarbonato, 228 pacientes constituyeron el grupo control. Se concluyó que la administración de bicarbonato y manitol carece de efectos benéficos en la prevención de insuficiencia renal aguda, en la necesidad de tratamiento sustitutivo y en la mortalidad de pacientes con creatinina menor de 30,000 U/L, mientras que en los pacientes con creatinina mayor de 30,000 U/L pudiera resultar benéfica.

Con base en estos datos, el manitol y el bicarbonato tienen pequeños beneficios adicionales con respecto a la terapia con reemplazo agresivo con solución salina sola.^{4,5,57,59}

CONCLUSIONES

Se reportaron dos casos de rabdomiólisis secundaria a esfuerzo físico, ambos pacientes realizaron trabajo muscular excéntrico, en el primer caso se agregó traumatismo abdominal, por lo que el origen pudo haber sido múltiple. Ambos casos tuvieron elevación marcada de la creatinina; no obstante, no tuvieron insuficiencia renal aguda.

La rabdomiólisis debe buscarse intencionadamente en los pacientes con antecedente de esfuerzo físico intenso, asociado con dolor muscular, para evitar el retraso en el diagnóstico y, con ello, las complicaciones fatales.

REFERENCIAS

1. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;61:141-152.

2. Vanholder R, Sükrü Sever M, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-1561.
3. Bontempo LJ. Rabdomiólisis. Madrid: John A. Marx editor, 2003;1762-1770.
4. Huerta AA, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-169.
5. Duarte MJ, Díaz MS, Lee Eng CVE. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. *Med Int Mex* 2007;23:47-58.
6. Van den Abbeele AD, Parker JA. Rhabdomyolysis. Disponible en: <www.med.harvard.edu/jpnm/bonetf/Case18/WriteUp18.html>
7. Gupta P, Singh VP, Chatterjee S, Agarwal AK. Acute renal failure resulting from rhabdomyolysis following a seizure. *Singapore Med J* 2010;51:e79-e80.
8. Alterman I, Sidi A, Azamfirei L, Copotoiu S, et al. Rhabdomyolysis: another complication after prolonged surgery. *J Clin Anesth* 2007;19:64-66.
9. Gutiérrez LP, Elizondo ME, Gutiérrez JP. Rabdomiólisis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2005;19:31-36.
10. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004;20:171-192.
11. Martín RJL, Ferrandis BS, Vicent PC, Álvarez FV. Rabdomiólisis grave por virus Coxsackie B complicada con síndrome compartimental. *Med Intensiva* 2005;29:357-360.
12. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverría L, et al. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious Causes. *South Med J* 2002;95:542-544.
13. Muscal E. Pediatric rhabdomyolysis. Disponible en: <<http://emedicine.medscape.com/article/1007814-overview>>
14. Unwin MR, Dymock IW. Neuroleptic malignant syndrome: another medical cause of acute abdomen. *Postgrad Med J* 1989;65:653-655.
15. Fidler S, Fagan E, Williams R, Dewhurst I, et al. Heatstroke and rhabdomyolysis presenting as fulminant hepatic failure. *Postgrad Med J* 1988;64:157-159.
16. Ahmed A, Sadaniantz A. Metabolic and electrolyte abnormalities during heat exhaustion. *Postgrad Med J* 1996;72:505-506.
17. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65:907-913.
18. Toledo R, López V, Martín G, Torres A y col. Rabdomiólisis por defectos enzimáticos musculares. *Nefrología* 2009;29:77-80.
19. Ellis CJ, Dewhurst AG, Cooper M, Brenton DP et al. Myoglobinuria: the importance of reaching a firm diagnosis-a patient with defective fatty acid oxidation. *Postgrad Med J* 1990;66:235-237.
20. Hunter JD, Gregg K, Damani Z. Rhabdomyolysis. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6:141-143.
21. De Francesao DE, Bezerra SG, Menezes BD, Borges PL, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J* 2005;123:33-37.
22. Berrens Z, Lammers J, White C. Rhabdomyolysis after LSD ingestion. *Psychosomatics* 2010;51:356-356e3.
23. Curiel BE, Martín RG, Rivera L. Rabdomiólisis causada por hipolipemiantes. *Medicrit* 2005;2:79-81.
24. Jacob S, Jacob S, Williams C, Deeg MA. Simvastatin, fenofibrate and rhabdomyolysis. *Diabetes Care* 2005;5:1258.
25. Yeter E, Keles T, Durmaz T, Bozkurt E. Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: a case report. *J Med Case Reports* 2007;1:130.
26. Requena CE, Ayala JL, Sierra GS. Insuficiencia renal por rabdomiólisis inducida por simvastatina en un paciente con hipotiroidismo subclínico. *Farm Hosp* 2010;34:45-46.
27. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SA, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-2590.
28. Sandhu RS, Como JJ, Scalea TS. Renal failure and exercise-induced rhabdomyolysis in patients taking performance-enhancing compounds. *J Trauma* 2002;53:761-764.
29. Dickman JRM, Dickman LM. An uncommonly recognized cause of rhabdomyolysis after quetiapine intoxication. *Am J Emerg Med* 2010;28:1060c1-1060c2.
30. Hsiao SH, Chang CM, Tsao CJ, Lee YYJ, et al. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:146-149.
31. Pinho FMO, Zaneta DMT, Burdmann EA. Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: A prospective survey on 100 patients. *Kidney Int* 2005;67:659-667.
32. Ponraj D, Gopalakrishnakone P. Renal lesions in rhabdomyolysis caused by *Pseudechis australis* snake myotoxin. *Kidney Int* 1997;51:1956-1969.
33. Hiran S, Pande TK, Pani S, Gupta R, et al. Rhabdomyolysis due to multiple honey bee stings. *Postgrad Med J* 1994;70:937.
34. Hanip MR, Cheong IKS, Chin GL, Khalid BAK. Rhabdomyolysis associated with hypokalaemic periodic paralysis of renal tubular acidosis. *Singapore Med J* 1990;31:159-161.
35. Celik A, Yenicerioglu Y, Saklamaz A, Sifil A et al. Acute renal failure due to rhabdomyolysis secondary to severe hyperosmolality: A case report. *J Ankara Med School* 2002;24:207-210.
36. Hooda AK, Narula AS. Exertional rhabdomyolysis causing acute renal failure. *MJAFI* 2005;61:395-396.
37. Harrelson GL, Fincher AL, Robinson JB. Acute exertional rhabdomyolysis and its relationship to sickle cell trait. *J Athl Train* 1995;30:309-312.
38. Walsh JJ, Page SM. Rhabdomyolysis and compartment syndrome in military trainees [en línea]. Disponible en: <www.tac.medsolutions.com/blog/wp-content/uploads/2010/09/Rhabdo_Military_Pers>.
39. Senert R, Kohyl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994;23:1301-1306.

40. Garnés RAF, Hernández RR, Molina MJM, Masiá PO. Rabdomiólisis en deportista veterano. *Medicina del'Esport* 2008;43:189-191.
41. Pérez UMP, Roiz FJC, Diazaraque MR. Rabdomiólisis inducida por el ejercicio. *Medifam* 2001;562-565.
42. Barrantes LC, Banard CM, Maitland RR. Rabdomiólisis inducida por *spinning*. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2007;580:183-187.
43. Hamer R. When exercise goes awry: exertional rhabdomyolysis. *South Med J* 1997;90:548-551.
44. Vega SJ, Gutiérrez M, Goecke SH, Idiáquez CJ. Insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis de esfuerzo. *Rev Med Chile* 2006;134:211-216.
45. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972;51:1750-1758.
46. Llorca JA, Palomar M, Gámez J, Bonell JM, y col. Rabdomiólisis idiopática. *Med Intensiva* 2001;25:161-163.
47. Holt S, Reeder B, Wilson M, Harvey S et al. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999;353:1241.
48. Zager RA. Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 1996;49:741-751.
49. Better OS, Rubinstein I, Reis DN. Muscle crush compartment syndrome: Fulminant local edema with threatening systemic effects. *Kidney Int* 2003;63:1155-1157.
50. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
51. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 1983;23:888-898.
52. Lewis TH, Hall JB. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. Principles of critical care. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. New York, 1998;1133-1160.
53. Wik L, Patterson JM, Oswald AE. Exertional paraspinal muscle rhabdomyolysis and compartment syndrome: a cause of back pain not to be missed. *Clin Rheumatol* 2010;29:803-805.
54. Nielsen C, Mazzone P. Muscle pain after exercise. *Lancet* 1999;353-1062.
55. Wynne JW, Goslen BJ, Ballinger WE. Rhabdomyolysis with cardiac and respiratory involvement. *South Med J* 1977;70:1125-1130.
56. Mashav N, Saranga H, Justo D. C-reactive protein serum levels in rhabdomyolysis patients. *Internet J Int Med* 2010;9:1.
57. Gunal AI, Celiker H, Doguyan A, Ozalp G, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1862-1867.
58. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997) *Kidney Int* 1997;51:886-894.
59. Suleiman GH. Prevención de la insuficiencia renal en pacientes con rabdomiólisis. ¿Está realmente indicado el uso de bicarbonato y manitol? *Medicrit* 2004;1:198-199.

Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica

Al David Vázquez-Flores,¹ Andrés Domínguez-Borgua,² César Queza-Burgos,³ Diana Karen Cortés-Contreras,⁴ Jair Francisco Martín⁵

RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en la última década: edad gestacional mayor de 20 semanas, presión arterial mayor de 140/90 mmHg, tira reactiva con 1+ o muestra aislada de orina con 30 mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 h. En todo el mundo causa 10 a 15% de las muertes maternas, algunas fuentes epidemiológicas reportan hipótesis causales inmunológicas, trombóticas, genéticas, mala adaptación placentaria y estrés oxidativo. Esta enfermedad puede amenazar la vida e incrementar la morbilidad y mortalidad materna y fetal, con riesgo a siete años de hipertensión y microalbuminuria de 20%.

Palabras clave: preeclampsia, fisiopatología, síndrome HELLP, tratamiento.

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystemic disorder with clinical criteria which have not changed in the last decade: gestational age of 20 weeks, blood pressure above 140/90 mmHg, test strip with 1+ or spot urine sample with 30 mg of proteins in two samples of 4 to 6 h. Globally it represents 10% to 15% of maternal deaths, some epidemiological sources reported immunological, thrombotic, bad adaptation on placenta, oxidative stress and genetic factors as etiological hypothesis. This disease can threat life and increase maternal and child morbidity and mortality with risk of 20% to seven years of hypertension and microalbuminuria.

Key words: preeclampsia, pathophysiology, HELLP syndrome, treatment.

¹ Residente de cuarto año de Medicina.

² Jefe del servicio de Medicina Interna y profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

³ Médico internista e intensivista adscrito al servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos.

⁴ Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia.

⁵ Residente de tercer año de Medicina Interna.
Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Al David Vázquez Flores. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM. Avenida Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco, Tlalnepantla de Baz 54090 Estado de México, México; al_david24@hotmail.com

Recibido: 11 de marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Vázquez-Flores AD, Domínguez-Borgua A, Queza-Burgos C, Cortés-Contreras DK, Martín JF. Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica. Med Int Mex 2013;29:424-430.

www.nietoeditores.com.mx

Paciente femenina de 30 años de edad, casada, técnica en hotelería, originaria del Estado de México y residente del municipio de Nicolás Romero; tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial; como antecedentes personales ginecoobstétricos refirió dos parejas sexuales y dos cesáreas (la última fue cinco años antes), durante el último embarazo tuvo rotura prematura de membranas a las 32 semanas de gestación, negó enfermedad hipertensiva del embarazo. Tuvo control prenatal desde la séptima semana con cinco consultas prenatales. En el último mes recibió tratamiento por infección de vías urinarias.

La paciente negó padecimientos crónico-degenerativos, refirió tabaquismo ocasional de uno o dos cigarrillos desde los 15 años de edad. Inició el padecimiento el 10 de febrero de 2013 alrededor de las 17:00 h, con dolor abdominal

en el epigastrio, tipo punzante, que se irradiaba a ambos hipocondrios, de intensidad 8/10, con diaforesis, náusea que en tres ocasiones llegó al vómito de contenido gástrico, con edema de miembros pélvicos, sin acúfeno ni fosfeno. La paciente acudió con un médico particular a las 17:30 h, quien le administró un medicamento no especificado y la refirió a este Hospital Regional Tlalnepantla por probable colecistitis; sin embargo, durante el trayecto inició con cefalea holocraneana de intensidad 8/10, sin irradiaciones, con diaforesis profusa, persistencia del dolor abdominal y del acúfeno y fosfeno. Inicialmente la valoró un médico del servicio de Ginecología, quien encontró los siguientes datos: presión arterial de 180/100 mmHg, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, temperatura 36.2°C. Los resultados de laboratorio al ingreso fueron: leucocitos 15.70, neutrófilos 89%, hemoglobina 12 g, hematócrito 37%, plaquetas 94 mil, glucosa 93 mg/dL, nitrógeno ureico 19.3, creatinina 0.9, bilirrubina total 1.5, directa 0.4, indirecta 1.10, aspartato aminotransferasa 1,274, alanina aminotransferasa 913, deshidrogenasa láctica 2,077, ácido úrico 7.3, examen general de orina con proteínas de 600 mg/dL, cilindros granulosos 1-2, con edema de miembros pélvicos. Se diagnosticó preeclampsia severa e inminencia de eclampsia, por lo que se activó el sistema de código mater y se trasladó inmediatamente al servicio de Terapia Intensiva, donde se solicitaron estudios de laboratorio completos y se indicó operación cesárea de urgencia. En el servicio de Urgencias se administró hidralazina, dosis única de 10 mg por vía intravenosa y nifedipino, dosis única de 10 mg por vía sublingual; se inició impregnación de sulfato de magnesio y continuó la infusión del mismo. La paciente ingresó a quirófano con presión arterial de 118/78 mmHg promedio total (se obtuvo un recién nacido único, vivo, de 35 semanas de gestación, peso de 1,950 g, Apgar de 8-9) y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos a las 00:45 h, donde permaneció corto tiempo, finalmente se decidió su traslado aéreo al Hospital Materno Infantil ISSEMyM de Toluca, donde tuvo la siguiente evolución: durante el traslado aéreo y al momento del descenso inició con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, de 10 segundos de duración, que se mitigaron con 5 mg de diazepam, a su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos tenía presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 98 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y temperatura de 36.8 C, en periodo postictal.

Por los datos de laboratorio de trombocitopenia severa se transfundió, la paciente despertó sin déficit neurológico, con persistencia de hiperreflexia generalizada; se mantuvo con esquema de sulfato de magnesio a 1 g por hora, se impregnó con DFH y se indicó dexametasona a dosis de 12 mg cada 12 h por vía intravenosa durante tres días. Se mantuvo con infusión de sulfato de magnesio a dosis de 1 g por hora, pero con persistencia de trombocitopenia y datos de síndrome HELLP completo, sin disminución de las plaquetas, con proteinuria y elevación de azoados. Se mantuvo sin crisis convulsivas, decidió suspenderse la infusión de sulfato de magnesio, que duró cuatro días, y se completó el esquema con dexametasona. Se solicitó la valoración del servicio de Nefrología del Centro Médico ISSEMyM Toluca para dar tratamiento sustitutivo renal, la paciente tuvo aumento de las plaquetas (mayor de 100,000); los médicos del servicio de Nefrología le indicaron terapia hemodialítica intermitente y se programó para sesión el 21 de febrero de 2013 con esquema de mantenimiento.

DISCUSIÓN

La preeclampsia tiene varios factores de riesgo que incluyen: antecedente de hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, diabetes, obesidad, edad igual o mayor de 35 años y ciertas anormalidades características del embarazo, como embarazo molar y preeclampsia previa.¹ La preeclampsia causa morbilidad y mortalidad materno-fetal. Para su prevención se administraban magnesio, ácidos grasos omega 3, antioxidantes y vitaminas, que no han sido efectivos.²⁻⁷ En un metanálisis publicado en 2012, Bujold y su grupo³ encontraron que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (50 a 150 mg al día), administrado antes de la semana 16 del embarazo, reduce el riesgo de preeclampsia en partos pretérmino, pero no de preeclampsia en embarazos de término.³ En contraste, las guías de práctica clínica NICE de Reino Unido de 2010 recomiendan que en las pacientes con riesgo medio y alto de preeclampsia se administren 75 mg de aspirina al día desde la semana 12 hasta el nacimiento.⁸

Fisiopatología

La preeclampsia es una enfermedad de fisiopatología compleja, basada en una teoría genética, trombótica, inmunológica, con liberación de radicales libres y placentación

anormal;³ en un embarazo normoevolutivo el feto adopta ciertas características del endotelio materno, lo que no ocurre en la preeclampsia. En el útero el óxido nítrico es el principal factor regulador del tono de las arterias uterinas con anomalías en sus vías de formación en la preeclampsia, que se relaciona con ausencia de activación del VEGFR-1 Y VEGFR-2.^{7,8} En segundo lugar, el estrés oxidativo, la liberación de radicales libres y de citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), que media la liberación de ET-1 y en las células glomerulares induce daño a los podocitos con interrupción de la nefrina, proteína básica en la hendidura diafragmática de la membrana de filtración glomerular. A esto se une el factor soluble de crecimiento endotelial 1, causante de la disfunción endotelial con síndrome HELLP, la anemia microangiopática, la hiperpermeabilidad vascular, la trombofilia, la proteinuria por endoteliosis y la hipertensión que ocurren para compensar la disminución del flujo en las arterias uterinas, causantes del retardo en el crecimiento intrauterino y la muerte fetal.¹⁻⁸ Los genes ligados a la preeclampsia son: el gen de la angiotensina en 1-q42-43 y eNOS en 7q36 y otros locus: 2p12, 2p25, 9p13 y 10q22.1.

En términos inmunológicos, la percepción de la unidad feto-placentaria es anormal, con disminución de HLA-G, HLA-E e inefectiva invasión de las arterias espirales por el citotrofoblasto.¹⁻⁸

Los estudios histológicos demuestran que existe un remodelado anormal e incompleto de las arterias espirales, con múltiples moléculas envueltas en la angiogénesis y hemostasia vascular durante ese periodo, como: VEGF, PIGF, sFlt1 y sEng, con mayor expresión de las últimas dos; lo anterior ocurre en un microambiente hipóxico de permeabilidad y crecimiento vascular.

El sEng participa como correceptor para el TGF- β 1 y 3, actúa como potente inhibidor para la diferenciación y migración trofoblástica; bloquea la activación y señalización del TGF- β a nivel vascular en conjunto con el sFlt-1, que se expresa aproximadamente dos a cinco semanas antes del cuadro clínico en la preeclampsia,⁹ lo que se correlaciona con la severidad de la enfermedad (Figura 1).

La sobreexpresión del sFlt1 en ratas produce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular,⁹ lo que es amplificado por el sEng con daño vascular sobreañadido, síndrome HELLP y restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, el VEGF como tratamiento elimina los signos de preeclampsia en ratas con concentraciones críticamente bajas de sFlt-1.⁸⁻¹⁶

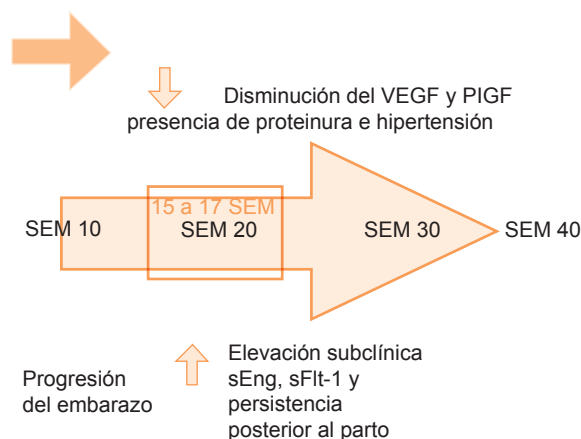


Figura 1.

Diagnóstico

De acuerdo con el Colegio Americano de Ginecología, la preeclampsia se define como presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg. La presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg es mejor predictor de morbilidad perinatal,¹¹ medida en dos ocasiones con diferencia de cuatro a seis horas y no mayor de siete días, más proteinuria a las 20 semanas de gestación en adelante.⁹⁻¹¹

La proteinuria se define como la concentración mayor o igual de 30 mg/100 mL (1+) en al menos dos muestras de orina colectadas en cuatro horas o más y no mayor de siete días; sin embargo, esta prueba es de baja correlación. Otro método consiste en encontrar proteínas de 0.3 g (300 mg/L) en orina de 24 horas, este último es el estudio de elección para una correcta clasificación de la preeclampsia, que puede hacerse, incluso, 12 semanas después del parto.¹² En un metanálisis el producto Pr/Cr mostró sensibilidad de 84% y especificidad de 76% con un punto de corte de 30 mg/mmol, por lo que es otro método para descartar la preeclampsia, en comparación con la excreción de proteínas de 24 horas, que es el método de referencia.¹² Existe una afección conocida como preeclampsia atípica, propuesta por Sibai y colaboradores,¹³ que se compone de hipertensión o proteinuria gestacional, aparición antes de la semana 20 y preeclampsia-eclampsia después de 48 horas del parto, más los signos, síntomas y anomalías de laboratorio conocidos.

Otro hallazgo clásico en la preeclampsia es la encefalopatía posterior reversible y el síndrome HELLP, que se manifiesta en 20 a 30% por primera vez a las 48

horas posparto y puede agravar en algunas pacientes su situación o estado clínico; sin embargo, la mayor parte de las veces el trabajo de parto es el tratamiento ideal de la preeclampsia-síndrome HELLP.

Toda paciente con preeclampsia severa debe hospitalizarse para evaluar de manera inicial el bienestar fetal y vigilar la presión arterial materna, sus síntomas y hacer exámenes de laboratorio. Según Bellomo y su grupo,¹⁴ el ácido úrico es un predictor fiable de preeclampsia y de producto con bajo peso para la edad gestacional, si es tomado al momento de la admisión hospitalaria de la paciente con diagnóstico de hipertensión gestacional. Asimismo, la elevación del ácido úrico en el primer trimestre del embarazo es un buen predictor de preeclampsia con alta sensibilidad y especificidad (87.7 y 93.3%) y de recién nacido con bajo peso al nacer (83.7 y 71.7%), por lo que tiene gran valor pronóstico, pues su elevación se debe a la disminución de la tasa glomerular con repercusión en el aclaramiento renal. Se observó que valores mayores de 309 $\mu\text{mol/L}$ (o 5.2 mg/dL) pueden predecir con certeza la aparición de preeclampsia en pacientes con hipertensión gestacional.¹⁴

El Cuadro 1 muestra la clasificación de Mississippi de 1980 del síndrome HELLP; además, la clasificación propuesta por la Universidad de Tennessee toma en cuenta los valores de la Clase 1 del Cuadro 1 para la clasificación del síndrome HELLP. Los investigadores de la universidad reportan HELLP incompleto o parcial, definido como preeclampsia severa más uno de los siguientes: plaquetas bajas, hemólisis o enzimas hepáticas elevadas.¹⁵

El síndrome HELLP es una forma de manifestación de la preeclampsia severa; desde el punto de vista fisiopatológico es una extensa disfunción hepatocitaria periportal o muerte celular en una paciente con enfermedad severa; el CD95L producido por la placenta (APO-1, FAS) media la apoptosis de los hepatocitos al activar las caspasas 3, 8

y 9. Se distingue por su clase o estadio y clínicamente por dolor en el cuadrante superior derecho y dolor epigástrico, que son los síntomas sugerentes que se encuentran en todas las pacientes.¹⁵

Los criterios diagnósticos de severidad de la preeclampsia son los siguientes:¹⁰⁻¹⁷

1. Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg.
2. Cefalea persistente, fosfeno, acúfeno.
3. Eclampsia.
4. Edema pulmonar agudo.
5. Proteinuria > 3 a 5 g de proteínas al día.
6. Oliguria: < 500 cc al día.
7. Creatinina de más de 1.2 mg/L.
8. Síndrome HELLP.
9. Clono.
10. Papiledema.
11. Retraso en el crecimiento intrauterino, oligohidramnios, desprendimiento placentario o muerte fetal.
12. Edad gestacional menor de 34 o 35 semanas.

Estos criterios de severidad indican que la paciente debe recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, al igual que las pacientes con enfermedad crónica preexistente o hipertensión arterial resistente al tratamiento.¹²⁻¹⁷

Tratamiento

Hasta el momento, no se recomienda tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia leve por la tendencia a la disminución de la perfusión útero-placentaria, además, no hay evidencia de que detenga la progresión o mejore el pronóstico¹²⁻¹⁶ (recomendación A). El tratamiento conservador antes de las 34 semanas es útil y mejora el pronóstico.

En el primer y segundo nivel de atención se recomienda el seguimiento diario de la presión arterial, consulta prenatal una vez a la semana y toma de tira reactiva de proteínas o cuantificación de proteínas de 24 horas. Se recomienda realizar biometría hemática con conteo plaquetario y cardiotocografía si se cuenta con ella, ultrasonido cada tres semanas para vigilar la curva de crecimiento y, en caso de restricción en el perfil biofísico, realizar doppler en arteria umbilical, cerebral media y ducto venoso.¹²⁻¹⁶

Los esteroides, como la dexametasona, se recomiendan generalmente antes de la semana 34 para la maduración pulmonar, algunos autores los recomiendan en pacientes con síndrome HELLP completo y parcial; si se administran

Cuadro 1. Clasificación de Mississippi y Tennessee del síndrome HELLP¹⁵

Clase 1	Cuenta plaquetaria $\leq 50,000/\text{mm}^3$; Ast o Alt ≥ 70 UI/L; DHL ≥ 600 UI/L
Clase 2	Cuenta plaquetaria de 50,000 a 100,000/ mm^3 ; Ast o Alt ≥ 70 UI/L; DHL ≥ 600 UI/L
Clase 3	Cuenta plaquetaria de 100,000 a 150,000/ mm^3 ; Ast o Alt ≥ 70 UI/L; DHL ≥ 600 UI/L

Ast: aspartato aminotransferasa; Alt: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

en el periodo anteparto retrasan la aparición del síndrome HELLP hasta el periodo posparto. En contraparte, las guías NICE de Reino Unido de 2010 no los recomiendan.

El tratamiento de la preeclampsia severa se inicia de manera secuencial:

Primer paso

1. Admisión a labor.
2. Inicio de sulfato de magnesio como profilaxis contra las convulsiones durante 24 horas.
3. Medicamentos antihipertensivos.
4. Monitoreo cardiotocográfico continuo.
5. Evaluación ultrasonográfica fetal.
6. Evaluación materna de los síntomas y exámenes de laboratorio.

Segundo paso

Evaluar si hay contraindicación para el embarazo:

1. Eclampsia.
2. Edema pulmonar.
3. Coagulación intravascular diseminada.
4. 34 semanas o más de gestación.
5. Lesión renal aguda.
6. Desprendimiento placentario.
7. Menos de 24 semanas de gestación.

Si se cumple algún criterio anterior debe procederse de manera inmediata a la inducción del parto, de lo contrario, administrar corticoesteroides como madurador pulmonar y tratamiento antihipertensivo.

Tercer paso

Evaluar complicaciones adicionales:

1. Persistencia de los síntomas.
2. Síndrome HELLP completo o parcial.
3. Restricción del crecimiento fetal.
4. Flujo reverso diastólico final de la arteria umbilical.
5. Inicio o final de la semana de gestación 33.

Si se cumple algún criterio debe inducirse el parto después de 48 horas de completar el esquema de maduración pulmonar.

Si no se cumple ningún criterio y se encuentra en la semana de gestación 24 a la 32 y seis días, debe darse tratamiento expectante y retrasar el parto hasta la semana 33-34.¹⁰⁻¹⁸

Existen varios esquemas para la administración del sulfato de magnesio, el más usado es el propuesto por

Zuspan, que busca llegar a concentraciones profiláctico-terapéuticas de 3.5 a 7 meq/L (4.2 a 8.4 mg/dL), que pueden obtenerse administrando por vía intramuscular 6 g de carga seguidos de 2 g/h, o vía intravenosa 2 a 4 g seguidos de 1-2 g por hora. Los efectos en el útero son: relajación, vasodilatación sistémica, disminución de la resistencia vascular y de la agregabilidad plaquetaria debido al antagonismo con el calcio, reducción de la actividad de los canales de calcio operados por voltaje y del calcio liberado en el retículo sarcoplásmico, incremento de la prostaglandina I₂ y del óxido nítrico tipo NO₃ dependiente del embarazo. En la barrera hematoencefálica ejerce sus efectos al disminuir la pinocitosis, la contracción celular, la unión entre ellas y, por tanto, la permeabilidad, así como la expresión de la acuaporina 4, que se traduce en disminución de la interrupción de la barrera hematoencefálica, limitación del edema cerebral y del transporte transcelular. Finalmente, su acción anticonvulsiva es mediante el incremento del umbral convulsivo a través del antagonismo del receptor N-metil-D-aspartato, disminuye el efecto del glutamato limitando la despolarización neuronal masiva, además, los estudios clínicos han demostrado la eficacia del sulfato de magnesio en el tratamiento y prevención de las convulsiones eclámpticas en comparación con los tratamientos más tradicionales con fármacos anticonvulsivos, que incluyen la fenitoína y el diazepam, por tanto, es el recomendable ante otros fármacos.¹⁹⁻²¹

En caso de toxicidad por sulfato de magnesio pueden administrarse 10 mL de gluconato de calcio al 10% en tres minutos y revalorar; las complicaciones pueden sobrevenir de la siguiente manera: pérdida de los reflejos patetales

Cuadro 2. Indicaciones de hospitalización¹⁶

Indicaciones maternas

- Preeclampsia manifiesta
- Hipertensión arterial sistólica ≥ 160 y diastólica ≥ 100
- Proteinuria y ganancia de peso en el tercer trimestre de 1 kg o más a la semana
- Síndromes prodrómicos: cefalea, dolor epigástrico, síntomas neurológicos y visuales
- Sospecha clínica del síndrome HELLP
- Hipertensión arterial sistémica o proteinuria más factores de riesgo de preeclampsia

Indicaciones por daño fetal

- Ausencia o flujo reverso del flujo diastólico final en la arteria umbilical
- Cardiotocografía anormal
- Retraso en el crecimiento intrauterino menor a la percentila 10

8-12 mg/dL, parálisis muscular 15-17 mg/dL, dificultad respiratoria 15-17 mg/dL, paro cardíaco 20-35 mg/dL.

En la actualidad, para el estudio de la paciente en riesgo de preeclampsia no es posible basarse únicamente en el fenotipo; se han propuesto varios biomarcadores, pero tienen poca reproducibilidad en nuestro medio, además de la falta de los mismos en hospitales de primer y segundo nivel; por tanto, podría usarse la evaluación de la resistencia del flujo sanguíneo de la arteria uterina en combinación con la historia materna, la medición de la presión arterial y doppler de la arteria uterina y marcadores séricos,²⁰ como el ácido úrico, disponible en los primeros niveles de atención. Sin embargo, las guías de práctica clínica de México, publicadas en 2010, acerca del diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia no recomiendan lo descrito (recomendación B).

En el Cuadro 3 se indican las cifras de presión arterial para el tratamiento antihipertensivo.

Cuadro 3. Cifras de presión arterial para tratamiento antihipertensivo

	<i>Anteparto, intraparto</i>	<i>Trombocitopenia o insuficiencia cardíaca congestiva</i>	<i>Posparto</i>
Presión arterial sistólica	> 160 mmHg	> 155 mmHg	> 155 mmHg
Presión arterial diastólica	>110 mmHg	> 105 mmHg	> 105 mmHg
Presión arterial media	> 130 mmHg	> 125 mmHg	> 125 mmHg

Para el tratamiento se indican varios medicamentos que pueden prescribirse de la siguiente manera: hidralazina, 5-10 mg por vía intravenosa cada 20 minutos, hasta un máximo de 30 mg con inicio de acción a los 10 a 20 minutos; nifedipino, 10 mg vía por oral, repetir a los 30 minutos cada 4-6 h hasta un máximo de 240 mg/24 horas y 120 mg en la versión de liberación extendida; labetalol, 20 mg por vía intravenosa, seguidos de 40 a 80 mg cada 10 minutos, hasta una dosis máxima de 220 mg. En el tratamiento antihipertensivo de mantenimiento puede administrarse labetalol a dosis de 200 a 800 mg cada ocho horas (600 a 2,400 mg al día).

Existe la preocupación teórica acerca de la administración de nifedipino y sulfato de magnesio juntos, que puede

resultar en excesiva hipotensión y bloqueo neuromuscular; sin embargo, una revisión reciente concluyó que la combinación no aumenta el riesgo de bloqueo neuromuscular ni de hipotensión.¹⁹⁻²¹

REFERENCIAS

1. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-474.
2. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of Pregnancy. *Ame Fam Phys* 2008;78.
3. Williams PJ, Morgan L. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics Pers Med* 2012;5:37-51.
4. Williams PJ, Broughton F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Prac Res Clinl Obstet Gynaecol* 2011;25:405-417.
5. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631-644.
6. Christopher WG, Redman I, Sargent L. Immunology of Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:534-543.
7. Magalhaes A, Freire T, Tolentino M, Casulari L. Antioxidants for preventing pre-eclampsia: A Systematic Review. *The Scientific World Journal*.
8. Rammer W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochem Soc Trans* 2011;39:1619-1627.
9. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:239-253.
10. Foley MR, Strong, TH, Garite T. *Obstetric Intensive Care Manual*. 3rd ed. McGraw-Hill, 2011.
11. NICE clinical guidelines 107: Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.
12. Leis MT, Rodríguez MR, García MA, Baptista HA. Guías de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:5461-5525.
13. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1-481.e7.
14. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verducci C et al. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2011;58:704-708.
15. Martin JN, Rose CH, Briery CM, Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914-934.

16. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Prac Nephrol* 2005;1:98-114.
17. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:733-738.
18. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Pre-eclampsia. *J Pregnancy* 2012.
19. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke* 2009;40:1169-1175.
20. Stead LG. Seizures in pregnancy/eclampsia. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29:109-116.
21. Romero JF, Morales E, García M, Peralta ML. Guía de práctica clínica. Preeclampsia-eclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:569-579.

Pioderma gangrenoso en un dedo de una mujer joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica

Carlos S Ron-Guerrero,¹ Ana Lucía Ron-Magaña,² Esperanza Barrera-Chairez²

RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis inflamatoria estéril con variantes bien definidas, ocurren 3 a 10 casos por cada millón de personas al año; es una enfermedad poco frecuente, por lo general afecta la cara anterior de las piernas, es poco común en las manos y mucho más rara en los dedos de las manos; por ello, la sospecha diagnóstica es baja y la evolución de la enfermedad es rápida. La mitad de los pacientes padecen una enfermedad subyacente y en 10 a 15% de los casos se asocia con la enfermedad inflamatoria intestinal. Se comunica el caso de una mujer de 19 años de edad con colitis ulcerativa crónica inespecífica y pioderma gangrenoso en el dedo mediano de la mano derecha.

Palabras clave: pioderma gangrenoso, colitis ulcerativa crónica inespecífica, presentación inusual.

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is an inflammatory sterile dermatosis, with well-defined variants, affects 3 to 10 cases per million per year; it is a rare entity, usually occurs in the front of the legs, is unusual in the hands and more rare in fingers, therefore, the suspected diagnosis is low and the disease progression is rapid. Half of the patients suffer from an underlying disease and in 10-15% of cases it is associated to inflammatory bowel disease. This paper reports the case of a 19-year-old woman with ulcerative colitis and pyoderma gangrenosum in the middle finger of right hand.

Key words: pyoderma gangrenosum, inflammatory bowel disease, unusual presentation.

El pioderma gangrenoso es una dermatosis inflamatoria neutrofilica estéril, se distingue por úlceras cutáneas recurrentes con exudado mucopurulento o hemorrágico. Las lesiones son muy dolorosas y en muchos casos el padecimiento se asocia con enfermedad

inflamatoria intestinal, enfermedades reumáticas o neoplasias.¹ No hay datos epidemiológicos precisos. El pico de incidencia ocurre entre los 20 y 50 años de edad, las mujeres son afectadas con más frecuencia que los hombres.² Los casos en lactantes y adolescentes representan sólo 4%, ocasionalmente afecta a los ancianos.³ La incidencia general se ha estimado entre 3 y 10 por cada millón de personas al año.⁴

El pioderma gangrenoso es más común en las extremidades, sobre todo en la región tibial anterior. También se ha reportado en otros sitios del cuerpo, como las mamas, las manos, el tronco, el cuello y el área peribucal. Afecta, además, regiones extracutáneas, como las mucosas de las vías respiratorias superiores, los ojos, los genitales, los pulmones, el bazo y el tejido muscular y óseo.⁵⁻¹³

En las series grandes cerca de 50% de los pacientes padece una enfermedad subyacente. La colitis ulcerativa se encuentra en 10 a 15% de los casos. Otra enfermedad asociada es la enteritis regional de Crohn, con una frecuencia cercana a la de la colitis ulcerativa. Se han

¹ Internista hematólogo del ISSSTE, Hospital General Aquiles Calles Ramírez, Tepic, Nayarit, México.

² Internista hematóloga, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dr. Carlos S Ron Guerrero. Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez. Paseo de la Loma y Dr. Gustavo Baz, Tepic 63000 Nayarit, México; carlosronguerrero@gmail.com

Recibido: 24 de marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL, Barrera-Chairez E. Pioderma gangrenoso en un dedo de una mujer joven con colitis ulcerativa crónica inespecífica. Med Int Mex 2013;29:431-435.

www.nietoeditores.com.mx

descrito asociaciones del pioderma gangrenoso con hepatitis C, artritis reumatoide seronegativa, espondilitis y enfermedades linfoproliferativas, que incluyen gammapatías monoclonales, leucemia, linfoma y síndromes mielodisplásicos.^{2,4,14,15}

El pioderma gangrenoso que afecta las manos es poco frecuente, con sólo dos casos reportados en la bibliografía hasta marzo de 1988,¹⁶ desde entonces ha habido reportes muy escasos; la afectación de los dedos de las manos es aún menos frecuente.^{17,18} Se comunica el caso de una mujer de 19 años de edad, que padeció pioderma gangrenoso muy doloroso en el dedo mediano de la mano derecha, con enfermedad intestinal inflamatoria desde la edad de 13 años, con remisiones y recidivas frecuentes. Se trató exitosamente con prednisona.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 19 años de edad, estudiante de enfermería, soltera, nacida en San Luis Potosí y residente en Tepic, Nayarit. El motivo de consulta fue anemia, trombocitosis y necrosis de la falange distal del dedo medio de la mano derecha.

Inició su padecimiento hacía aproximadamente seis años, con cuadro clínico que se distinguía por evacuaciones diarreicas de consistencia líquida en numerosas ocasiones, acompañadas de dolor abdominal de moderada intensidad, de forma difusa, tipo cólico y náuseas, lo que se asoció con gastroenteritis infecciosa; sin embargo, los síntomas persistieron varios días hasta que comenzó con sangre fresca en las evacuaciones y tuvo datos de choque hipovolémico. La paciente fue llevada a un hospital en donde a su ingreso se encontró hipotensa, estuporosa, con taquicardia y recibió transfusión (dos concentrados eritrocitarios); con la colonoscopia se encontraron múltiples ulceraciones en la mucosa intestinal, la biopsia aparentemente demostró resultado concluyente de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa crónica inespecífica). Sin embargo, por decisión de los familiares recibió tratamiento alternativo. Permaneció asintomática durante dos años, hasta que nuevamente tuvo otro episodio de diarrea, hematoquezia y dolor abdominal, acudió con un médico gastroenterólogo, quien le indicó tratamiento con mesalazina a dosis de 500 mg cada 8 h y prednisona a dosis de 100 mg cada 24 h durante siete días, con reducción paulatina del corticoesteroide hasta llegar a una

dosis de mantenimiento de 25 mg al día. La paciente entró en remisión y se mantuvo asintomática durante años; sin embargo, suspendió el tratamiento por iniciativa propia y dejó de acudir a las consultas de control. Volvió a tener recaída de la enfermedad hacía un año, fecha en que tuvo un episodio de hemorragia de mayor intensidad, por lo que requirió hospitalización y transfusión de cuatro concentrados eritrocitarios, la endoscopia alta demostró pangastritis hemorrágica.

En esta ocasión inició tres meses antes con dolor en la falange distal del dedo medio de la mano derecha y, según descripción de la paciente, una lesión parecida a paroniquia, que fue aumentando de tamaño, con eritema extenso y aumento de la temperatura local, acudió a revisión médica y se le prescribió un antibiótico y analgésicos. El dolor disminuyó parcialmente; sin embargo, la lesión empeoró y aparentemente se abscedó, por lo que se le realizó una radiografía, sin encontrarse datos de osteomielitis.

Después de cuatro semanas de la aparición de la lesión primaria comenzó a notar cambios de coloración y datos de necrosis y fibrosis tendinosa, los exámenes de sangre complementarios demostraron anemia y trombocitosis (Figura 1). Se envió a consulta al servicio de Hematología para su estudio.

Antecedentes: diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica hacía seis años, actualmente en tratamiento con mesalazina, 500 mg cada 24 h. La paciente negó antecedentes quirúrgicos. Ha recibido transfusión de seis concentrados eritrocitarios por anemia secundaria a hemorragia del tubo digestivo, tuvo reacción transfusional en



Figura 1. Pioderma gangrenoso en el dedo mediano de la mano derecha.

una ocasión manifestada con fiebre y exantema (urticaria). Grupo sanguíneo A, RH +. Tabaquismo y toxicomanías negadas, etilismo positivo de manera social, ocasional, sin llegar al estado de ebriedad.

El padre de la paciente tenía el antecedente de trombosis venosa profunda de la extremidad inferior izquierda y posteriormente de trombosis mesentérica (resección intestinal) a la edad de 40 años, aparentemente no se investigó trombofilia y sólo estuvo anticoagulado durante seis meses, al momento del estudio sólo recibía tratamiento con aspirina a dosis de 100 mg al día. La madre tenía el antecedente de fiebre reumática y lesión de la válvula mitral. Tenía una hermana aparentemente sana. Tía materna con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y otra tía materna finada por cáncer de mama.

Vivienda tipo urbana, con servicios básicos intradomiciliarios, sin hacinamiento ni fauna doméstica; sin inmunizaciones ni viajes recientes. Nunca ha vivido en Estados Unidos. No tenía tatuajes ni perforación periumbilical (*piercing*).

La paciente tuvo la menarquia a los 11 años de edad, con ciclos regulares de 28 x 3 días (sangrado escaso), fecha de última menstruación: 16 de octubre de 2012, nunca ha estado embarazada.

Exploración física: presión arterial: 110/70, frecuencia cardíaca: 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 18 por minuto, temperatura: 36.7°C, peso: 49 kg y estatura: 160 cm. Paciente delgada, consciente, orientada, tranquila, en buen estado general, bien hidratada, eutérmica, palidez mucotegumentaria leve, íntegra, edad aparente que concuerda con la real. Cráneo sin alteraciones ni huellas de traumatismo; facies simétrica, pupilas y movimientos oculares normales. Fondo de ojo sin alteraciones, adecuada relación arterio-venosa; sin ictericia en escleras. Oídos normales. Narinas sin alteraciones. Cavidad oral de superficie lisa, sin púrpura húmeda en paladares y carrillos, sin lesiones por *Candida*, sin exudados ni otros datos de infección. Cuello móvil, sin ingurgitación yugular, ni reflujo hepatoyugular, sin soplos, no se palpó la tiroides ni adenopatías. Movimientos de amplexión y amplexación normales, simétricos, campos pulmonares bien ventilados, no se auscultaron estertores ni sibilancias. Ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos ni frotos. Abdomen plano, depresible, sin circulación colateral, sin dolor, peristaltismo aumentado en frecuencia, sin visceromegalias ni masas palpables. Extremidades normotónicas, con

algunas cicatrices atróficas en ambas tibias de úlceras de aproximadamente 1 cm de diámetro, sin edema, petequias ni equimosis. En la mano derecha se observó la falange distal del dedo medio con cambios de coloración con áreas de eritema y necrosis, además de fibrosis tendinosa con deformación (Figura 1). Pulsos normales, llenado capilar de 2 seg. Sin adenopatías en otra localización. Articulaciones normales. En la evaluación neurológica se observó: Glasgow 15, pares craneales normales, fuerza 5/5 simétrica, tono normal, normorrefléxica, sin reflejos patológicos. La coordinación y la marcha eran normales.

Los estudios de laboratorio mostraron hemoglobina de 6.8 g/dL, leucocitos de 8,900/mm², plaquetas de 515,000/mm², la sedimentación globular fue de 54 mm/h corregida con el porcentaje del hematócrito. Sangre oculta en heces positiva, Coombs negativo, factor AR negativo, los estudios bioquímicos y las pruebas funcionales hepáticas fueron negativas. Se le tomó biopsia de la lesión en el dedo y se inició inmediatamente tratamiento con prednisona a dosis de 25 mg cada ocho horas.

Tres semanas después se observó disminución de la lesión en el dedo de 50% (Figura 2) y la dosis se dejó en 50 mg de prednisona, para entonces se obtuvo el reporte histopatológico de la lesión, compatible con pioderma gangrenoso. Seis semanas después la mejoría fue casi total, sólo quedó un pequeño granuloma en la unión de la falangina con la falangeta del dedo afectado (Figura 3). Las concentraciones de hemoglobina y de plaquetas se normalizaron, la eritrosedimentación globular disminuyó a 28 mm/h.



Figura 2. Dedo afectado después de tres semanas de tratamiento con prednisona.



Figura 3. Dedo afectado después de seis semanas de tratamiento.

La cicatrización total de la lesión ocurrió a las 10 semanas de tratamiento (Figura 4), como secuela quedó afectada la contractura de las articulaciones proximal y distal del dedo mediano; la dosis de prednisona se dejó en 7.5 mg/día en días alternos.

DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis inflamatoria neutrofílica estéril, que se distingue por úlceras cutáneas dolorosas, recurrentes, con exudado mucopurulento o hemorrágico. En muchos casos se asocia con enfermedad



Figura 4. Dedo afectado después de diez semanas de tratamiento.

inflamatoria intestinal, enfermedades reumáticas o neoplasia.¹ La identificación de la alteración y el tratamiento oportunos son importantes para limitar los daños causados por la necrosis.

La asociación de pioderma gangrenoso con colitis ulcerativa crónica inespecífica es ampliamente conocida; sin embargo, se estima que 50 a 100% de los casos se asocian con colitis ulcerativa crónica inespecífica. La discrepancia puede ser por la selección de los pacientes y por el método diagnóstico, las imágenes con bario pueden fallar en la detección de lesiones de la colitis ulcerativa crónica inespecífica. En una serie de 14 pacientes con pioderma gangrenoso, se reportó 43% de pioderma gangrenoso con colitis ulcerativa crónica inespecífica (colonoscopia y biopsias múltiples), con afectación de todo el colon. La duración promedio de la colitis antes del pioderma gangrenoso es de 10 años. La mayoría de los pacientes eran ancianos, el más joven de esta serie fue de 27 años.¹⁹ La paciente que reportamos tiene 19 años, el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica se hizo seis años antes de la aparición del pioderma gangrenoso, más joven que en la serie reportada y en un sitio corporal poco frecuente. En ningún paciente reportado en la serie anterior la afectación fue en los dedos de las extremidades superiores.

El pioderma gangrenoso comúnmente afecta la cara anterior de las piernas, otros sitios menos frecuentes incluyen: sitios quirúrgicos recientes, extracutáneos, como las vías respiratorias superiores, la mucosa oral, las órbitas, entre otros. Sin embargo, la afectación en las manos es rara y más en los dedos. Cuando el pioderma gangrenoso afecta las manos, las enfermedades linfoproliferativas como enfermedad subyacente son más frecuentes que la enfermedad intestinal inflamatoria.¹³

Hace poco se comunicó un caso de pioderma gangrenoso en la región periungueal en una mujer de 34 años de edad con colitis ulcerativa, la paciente se recuperó totalmente con el tratamiento con esteroides.²⁰ Nuestra paciente tuvo una evolución igualmente satisfactoria, pero con secuelas severas en la funcionalidad del dedo afectado (Figura 4).

El objetivo general de este reporte de caso es sensibilizar a la comunidad médica al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar secuelas, mediante la historia clínica exhaustiva en todo paciente con lesiones úlcero-necróticas en cualquier parte de la piel que orienten al diagnóstico de pioderma gangrenoso.

REFERENCIAS

1. Crowson AN, Mihm MC, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:97-107.
2. Van den Driessche P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000-1005.
3. Dick DC, Mackie RM, Patrick WJA et al. Pyoderma gangrenosum in infancy. *Acta Derm Venereol* 1982;62:348-350.
4. Powell FC, Schroeter AL, Su WP et al. Pyoderma gangrenosum: A review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173-186.
5. Van Hale HM, Rogers RS, Zone JJ et al. Pyostomatitis vegetans: a reactive mucosal marker for inflammatory disease of the gut. *Arch Dermatol* 1985;121:94-98.
6. Schwaegerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D et al. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:559-568.
7. Yeo H, Abir F, Longo WE. Management of parastomal ulcers. *World J Gastroenterol* 2006;12:333-3137.
8. Miserocchi E, Modorati G, Foster CS, et al. Ocular and extracutaneous involvement in pyoderma gangrenosum. *Ophthalmology* 2002;109:1941-1943.
9. Langeland T, Rokkones E. Pyoderma gangrenosum as a cause of spontaneous vulvovaginal ulceration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1220-1221.
10. Krüger S, Piroth W, Amo Takyi B, et al. Multiple aseptic pulmonary nodules with central necrosis in a patient with Pyoderma gangrenosum. *Chest* 2001;119:977-978.
11. Mijuskovic ZP, Zecevic RD, Pavlovic MD. Pyoderma gangrenosum with spleen involvement and monoclonal IgA gammopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:697-699.
12. Marie I, Levesque H, Joly P, et al. Neutrophilic myositis as an extracutaneous manifestation of neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:137-139.
13. Hayes RC, Curtis A. Pyoderma gangrenosum with a contiguous erosion of the distal ulna. *J Cutan Med Surg* 2004;8:162-165.
14. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:149-158.
15. Török L, Kirschner A, Gurzó M et al. Bullous pyoderma gangrenosum as a manifestation of leukemia cutis. *Eur J Dermatol* 2000;10:463-465.
16. Young VL, Fernando B, Tabas M, Wells SA et al. A case study of pyoderma gangrenosum. *J Hand Surg Am* 1988;13:259-262.
17. Zivanovic D, Tanasilovic S, Skiljevic D, Tomovic M et al. Atypical pyoderma gangrenosum in a patient with osteomyelofibrosis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012;20:204-206.
18. Reich A, Maj J, Cisto M, Szepietowski JC. Periungual lesions in pyoderma gangrenosum. *Acad Emerg Med* 1999;6(6):637, 655-657.
19. Thornton JR, Teague RH, Low-Beer TS, Read AE. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:247-248.
20. Cadavid M, Palacios CP, Molina AL, Gómez LM y col. Pyoderma gangrenosum. Reporte de caso. *Medicina UPB* 2012;31.

Micetoma abdominal, manifestación inusual tratada con imipenem y amikacina

Juan Basilio López-Zaldo,¹ Ana Priscilla Hernández-Ortega,³ Jaime Arias-Amaral,⁴ Pedro González-Esqueda²

RESUMEN

El micetoma es la infección crónica de la piel y del tejido celular subcutáneo que se distingue por aumento de volumen y deformidad de la región, con fístulas que drenan material filante o seropurulento ocasionado por bacterias (actinomicetoma) de las que el género *Nocardia* es el más frecuente (86.5%) o por hongos (eumicetoma). El miembro inferior se afecta en 80% de los casos, la afección abdominal es atípica. En el micetoma abdominal existe riesgo de afección visceral. El ataque al estado general, la anemia y la pérdida de peso que frecuentemente ocurren en pacientes con micetoma se deben principalmente a infección bacteriana secundaria y a sepsis. En estos casos puede ser útil un doble esquema antibiótico de amikacina e imipenem. Se comunica el caso de un paciente con micetoma abdominal y la respuesta terapéutica con imipenem en combinación con amikacina.

Palabras clave: micetoma, *Nocardia*, amikacina, imipenem.

ABSTRACT

Mycetoma is a chronic infection of skin and subcutaneous cell tissue characterized by enhanced volume and sinuses, which drain serum-purulent material caused by *Nocardia* sp. (actinomycetoma) as well as fungi (eumycetoma). Foot is affected in 80% and abdominal mycetoma is an atypical form of presentation. In abdominal mycetoma exists risk of visceral affection. Patients with abdominal mycetoma and sepsis could present general attack, anemia, weight loss, which are mainly due to bacterial infection and sepsis. In those cases it would be useful a double therapeutic scheme with amikacine and imipenem. This patient reports the case of a patient with abdominal mycetoma and therapeutic response to imipenem in combination with amikacine.

Key words: mycetoma, *Nocardia*, amikacine, imipenem.

¹ Residente de Dermatología.

² Médico dermatólogo.

Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud de Jalisco.

³ Residente de Medicina Interna.

⁴ Médico internista, jefe de Posgrado de Medicina Interna. Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud de Jalisco.

Correspondencia: Dr. Juan Basilio López Zaldo. Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud, Jalisco. Av. Federalismo Norte 3102, Atemajac del Valle, Zapopan 45190 Jalisco, México; jlopezzaldo@gmail.com

Recibido: 1 de abril 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: López-Zaldo JB, Hernández-Ortega AP, Arias-Amaral J, González-Esqueda P. Micetoma abdominal, manifestación inusual tratada con imipenem y amikacina. Med Int Mex 2013;29:436-441.

www.nietoeditores.com.mx

Desde el punto de vista clínico-patológico, el micetoma se define como la infección crónica de la piel y de tejido celular subcutáneo, frecuente en México (Morelos, Guerrero, Veracruz y Michoacán), que se distingue por aumento de volumen y deformidad de la región, con fístulas que drenan material filante o seropurulento; contiene granos que corresponden a microcolonias filamentosas de los agentes causales: aerobios (actinomicetomas 97.2%, de los que el género *Nocardia* es el más frecuente [86.5%]) y hongos (eumicetomas 2.8%). Es importante la distinción entre ambas porque la respuesta al tratamiento es diferente. *Nocardia brasiliensis* se ha encontrado en 86% de las infecciones.¹⁻⁵

Los casos de micetoma ocurren con más frecuencia entre la segunda y cuarta décadas de la vida, en hombres en edad productiva, con una proporción hombre: mujer de 3:1.

La vía de entrada es cutánea, a través de traumatismos con espinas, astillas de madera, clavos, piedras, etcétera; es más frecuente en campesinos, pastores, granjeros y jornaleros por la costumbre de cargar sobre la espalda caña de azúcar, paja, madera o productos agrícolas derivados de su actividad laboral.^{3,4}

La localización más frecuente es el miembro inferior (80%) y de éste el pie (44%).⁶

El diagnóstico es clínico y se corrobora mediante examen directo, cultivo e histopatología. En el examen directo el “grano” de *Nocardia* es pequeño, de 50-200 micras, blanco-amarillento, de forma arriñonada o vermiforme, con clavos periféricos.³ En el estudio radiológico se observa osteólisis (geodas). Se ha utilizado también el ultrasonido para detectar daño visceral.⁷ En la resonancia magnética y en la TAC puede observarse el daño óseo en estadios más tempranos, por lo que representan métodos más sensibles y específicos.^{3,8} Estos métodos también son de utilidad en el micetoma de localizaciones atípicas, como el tórax, el cráneo y el abdomen. En este último puede descartarse afección visceral.⁹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad, originario y residente de Villa Mar, estado de Michoacán, México, soltero, campesino (cargador de alimento para ganado), sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Tenía retraso psicomotriz desde el nacimiento.

Acudió a consulta por padecer dermatosis en el abdomen; de aspecto monomorfo, constituida por numerosos nódulos con aspecto de goma, de tamaño variable, de superficie eritemato-violácea de consistencia firme, alternados con áreas de reblandecimiento, de un año y medio de evolución (Figura 1). Recibió tratamiento periódico con múltiples medicamentos sin mejoría (entre ellos, antibióticos como dicloxacilina y clindamicina y pasta de óxido de cinc). Dos semanas previas al ingreso se agregó ataque al estado general, que se distinguía por astenia, adinamia, fiebre no cuantificada e intermitente sin predominio de horario; con aumento de las lesiones dérmicas y salida de material purulento y fétido.

A la exploración física se observaron los siguiente signos vitales: presión arterial: 90/50, frecuencia cardiaca: 110/min, frecuencia respiratoria: 19/min, temperatura: 38.3°C. Paciente consciente, con déficit cognitivo. Pali-



Figura 1. Gomas y lesiones de aspecto granulomatoso en el hemiabdomen inferior y fístulas que drenan material seropurulento.

dez de piel y tegumentos, buen estado hídrico, cuello sin adenopatías, tórax normal, abdomen con lesiones de tipo goma en diferente estadio de 5 a 10 mm de diámetro, eritematovioláceas, que dejaban un trayecto fistuloso y una cicatriz retráctil localizadas en el hipo y el mesogastrio, algunas lesiones con salida de secreción purulenta y fétida (Figura 2), peristalsis normal. Adenopatía inguinal izquierda de 3 cm, dolorosa a la palpación, las extremidades no mostraron datos patológicos.

Los exámenes de laboratorio reportaron: biometría hemática, leucocitos: 21,610, neutrófilos: 81.4% (18.44), linfocitos: 9% (1.95), monocitos: 4.9% (1.06), eosinófilos: 0.6% (0.14), basófilos: 0.1% (0.02). La química sanguínea y las pruebas de función hepática se reportaron con valores normales. En el estudio micológico directo se observaron granos blanco-amarillentos, arriñados tipo *Nocardia* (Figura 2).

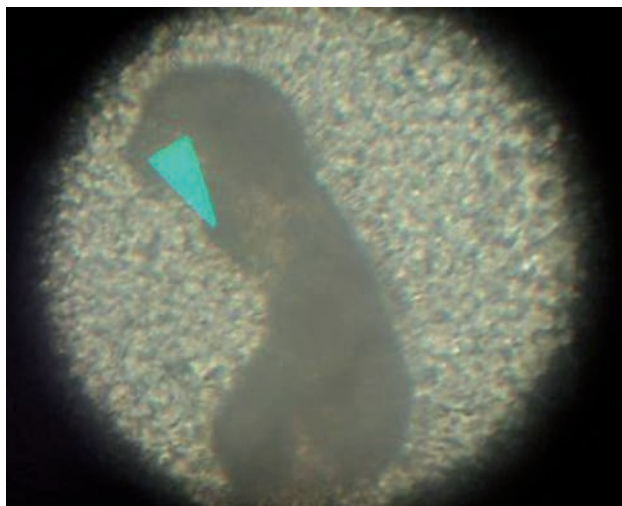


Figura 2. Imagen al microscopio del examen micológico directo de los granos de *Nocardia* sp.

Con la tinción de Gram se observaron numerosos polimorfonucleares y restos de fibrina. Con la tinción de Ziehl-Nielsen no se encontraron bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). El cultivo de secreción de fistulas fue positivo para *Nocardia* sp y el hemocultivo fue positivo para *S. aureus*.

Debido al alto riesgo de afección visceral decidió realizarse ultrasonograma abdominal que reportó engrosamiento en los tejidos de la pared abdominal, peritoneo sin afección ni daño visceral (Figura 3).

La TAC abdominal mostró un tumor abdominal localizado en la pared anterior en los músculos rectos con aumento irregular de la densidad en la fascia posterior y mesenterio, con características tomográficas de fibromatosis (Figura 4).

DISCUSIÓN

El micetoma es un problema de salud pública en países tropicales.¹⁰ En este caso el paciente provenía de una zona de latitudes que conforman el “cinturón del micetoma”.¹¹

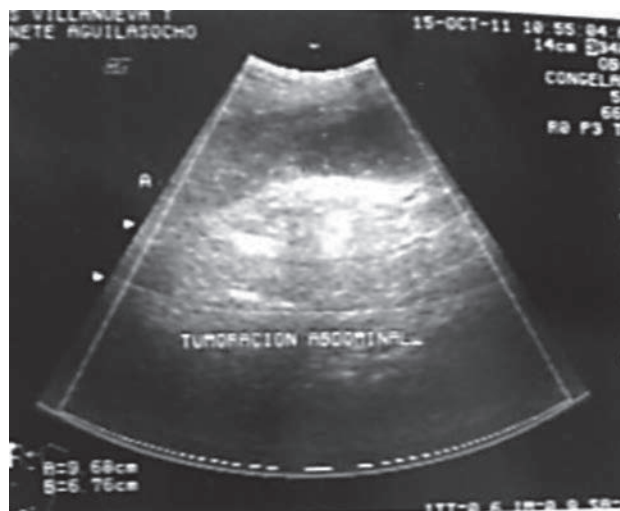


Figura 3. Ultrasonido con proceso infiltrativo en la pared abdominal.

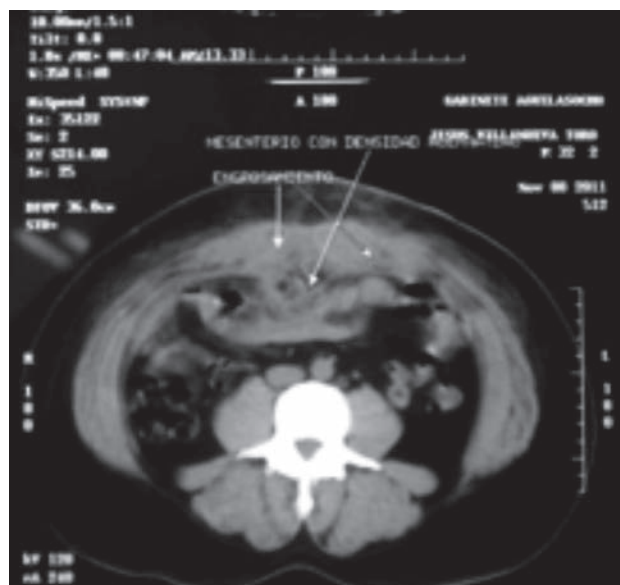


Figura 4. TAC con engrosamiento de la pared abdominal sin participación visceral.

La infección generalmente se contrae a través de una herida punzante en el pie, especialmente en personas que caminan descalzas.¹² En el caso que nos ocupa la vía de contagio fue a través de traumatismo en la pared abdominal relacionado con su ocupación.^{3,4}

En algunos casos la transmisión del microorganismo es bastante cuestionable y difícil de predecir porque se han reportado casos como probable complicación quirúrgica.¹³

El miembro inferior se afecta en 80% de los casos de micetoma.⁶ Se han reportado localizaciones atípicas: craneo-cervical,¹⁴ intranasal,¹⁵ área mastoidea,¹⁶ mediastino y pared torácica¹⁷ que, incluso, llegan a afectar el tejido pulmonar,¹⁸ así como afección biliar que ocasiona el síndrome de colestasis¹⁹ y afección genital en la región vulvar.²⁰ En la bibliografía médica son pocos los reportes de afección en la región abdominal, como el caso que se comunica.^{14,21-23}

No se ha reportado micetoma visceral, aun en pacientes con micetoma extenso en la pared abdominal y retroperitoneal.²¹ Esto puede deberse al movimiento continuo de las vísceras y peristalsis, que previenen la entrada de organismos a estos órganos,^{21,24,25} a menos que se trate de una víscera inmóvil o relativamente móvil.²⁶

La bibliografía muestra que el origen más común son los actinomicetos,²⁷ lo que corresponde a lo encontrado en el estudio micológico de este caso: *Nocardia sp.*, que en la bibliografía se reporta, incluso, en 86.5%.²

El diagnóstico en la mayoría de los casos es clínico, se encuentra la tríada que padeció el paciente de este caso: masa subcutánea indolora, fistulas con secreción y granos.²⁸

El paciente acudió en un estadio tardío de la enfermedad debido a que el diagnóstico podría ser difícil en lesiones tempranas antes de la aparición de fistulas y gomas.²⁸

El diagnóstico diferencial incluye una variedad de tumores de tejidos blandos y granulomas,²⁸ así como tuberculosis, osteomielitis, coccidioomicosis, esporotricosis, actinomicosis y botriomicosis.⁴

El examen micológico directo de la secreción de las lesiones en el actinomicetoma con hidróxido de potasio (KOH) al 10% revela los granos. La forma, tamaño y color, junto con la existencia de clavos, dan una pista para identificar el agente causal.⁴

El micetoma puede diagnosticarse con precisión mediante biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).²⁷

La técnica ultrasonográfica es especialmente útil en los centros donde los estudios micológicos y serológicos no están disponibles y puede determinar acertadamente el tamaño y extensión de las lesiones antes de la cirugía e, incluso, aspectos ultrasonográficos característicos que pueden diferenciar entre eumicetoma y actinomicetoma y entre micetoma y otras lesiones no micetomatosas.²⁹ En el caso que se comunica se describe ecotextura heterogénea y algunas áreas hipocogénicas, compatibles con actinomicetoma.

La TC helicoidal puede resultar benéfica en los casos atípicos (tórax, cráneo y abdomen);⁹ sin embargo, este método es costoso y poco disponible. La TAC simple de abdomen muestra engrosamiento de la pared abdominal y del mesenterio y se descarta afección visceral.

El ataque al estado general, la anemia y la pérdida de peso que frecuentemente ocurren en pacientes con micetoma se deben principalmente a la infección bacteriana secundaria. También pueden deberse a desnutrición, inmunosupresión y depresión mental. Los microorganismos más frecuentes encontrados en pacientes mexicanos son: *S. aureus*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.^{30,31}

Generalmente, los pacientes acuden a la consulta en una etapa avanzada de la enfermedad. Esto puede deberse a la naturaleza indolora y a la lenta progresión de la enfermedad.²⁶

El tratamiento antimicrobiano del actinomicetoma empezó en 1941 cuando la sulfonamida y sulfadiazina fueron los primeros agentes antimicrobianos utilizados exitosamente en el tratamiento del actinomicetoma.³

Puede administrarse trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) con dapsona durante varios meses e incluso años.³² En los casos resistentes a dichos esquemas se prescribe amikacina. Otras alternativas incluyen amoxicilina-clavulanato.³³ Sin embargo, en el caso del actinomicetoma se prefiere el tratamiento combinado a la monoterapia con el fin de evitar resistencia al fármaco y de erradicar la infección residual.⁶

El imipenem, como otros β -lactámicos, inhibe la síntesis de la pared celular al unirse e inactivar a una familia de transpeptidasas conocidas como proteínas de unión a la penicilina (PBPs)³⁴ y ha demostrado ser eficaz *in vitro* para inhibir el crecimiento de colonias de *Nocardia sp.*³⁵ El imipenem, en combinación con amikacina, es efectivo y bien tolerado y debe considerarse en pacientes con riesgo o afección visceral. Sus ventajas con respecto a la combinación de amikacina con sulfonamidas incluyen menor riesgo de efectos adversos y reducción de días de hospitalización.³⁶

Otros autores confirman que a un año de seguimiento la curación continúa siendo clínica y microbiológica con esta combinación terapéutica en casos graves. Sin embargo, la experiencia es aún insuficiente.^{37,38}

En nuestro caso, con base en las metas de sepsis³⁹ y esquemas terapéuticos propuestos,^{36,37} se administró un ciclo de 15 días de imipenem a dosis de 500 mg por vía

intravenosa cada 6 h en combinación con amikacina a dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular cada 12 h durante 21 días, con adecuada respuesta, desaparición del proceso inflamatorio y evidente mejoría clínica. El paciente se dio de alta con función renal adecuada y continúa con régimen terapéutico de 15 mg/kg por vía intramuscular durante 15 días de cada mes y TMP-SMX a dosis de 8/40 mg/kg por vía oral continuo, por tres ciclos para posteriormente continuar con TMP-SMX y cita mensual para valorar la función renal y, al final, realizar cultivo de control.

Se han reportado casos con enfermedad agresiva y septicemia secundaria a gramnegativos o tromboembolia pulmonar que finalmente tienen un desenlace fatal.²⁶ Sin embargo, aunque el micetoma es una enfermedad incapacitante, raramente es mortal.³¹

CONCLUSIÓN

El micetoma es una infección de tejidos blandos endémica de los países tropicales, el caso que se comunica demuestra que México es uno de los países con gran incidencia de la enfermedad, en especial el estado de Michoacán. Afecta a campesinos, porque la vía de entrada es mediante la inoculación del actinomiceto en la piel, por traumatismos con espinas o astillas de madera relacionados con la actividad laboral. Aunque la principal zona afectada son las extremidades inferiores, este caso demuestra que el abdomen también puede ser afectado. El género *Nocardia* sp es el agente etiológico más común de micetoma reportado en la bibliografía, lo que concuerda con este caso.

El tratamiento administrado al paciente fue imipenem en combinación con amikacina que resultó efectivo y bien tolerado; sin embargo, aún falta más experiencia y estudios de casos y controles a gran escala que validen este tratamiento.

REFERENCIAS

- Lavalle P, Padilla MC. Micosis subcutáneas. Micetoma. Pac Derma-2. México: Intersistemas, 2005.
- Padilla M, Vidal A, Micetoma en dorso por *Nocardia brasiliensis*. Rev Cent Dermatol Pascua 2004;13.
- Welsh O. Current concepts in treatment of mycetoma. Int J Dermatol 1991;30:387-398.
- Welsh O, Vera L, Salinas MC. Mycetoma. Clin Dermatol 2007;25:195-202.
- González O. Mycetoma. In: Cañizares O, editor. Clin Trop Dermatol 1975;24-29.
- Fahal AH. Mycetoma: A thorn in the flesh. T Roy Soc Trop Med H 2007;98:3-11.
- Serrano J, Sandoval A. El micetoma. Rev Soc Ven Microbiol 2003;23.
- Czechowski J, Nork M. MR and other imaging methods in the investigation of mycetomas. Acta Radiol 2001;42:24-26.
- Bonifaz A, González A, Albrandt A, Padilla MC, et al. Utility of helical computed tomography to evaluate the invasion of actinomycetoma: a report of 21 cases. Br J Dermatol 2008;158:698-704.
- Hommadi A, Ziadi T, Haouri M, Drissi S, et al. Pied de Madura: à propos de deux cas. Méd et Chirurg Pied 2008;24:79-81.
- Mahgoub ES, Murray IG. Mycetoma. London: William Heinemann. Medical Books, 1973;2-25.
- Asly M, Rafaoui A, Bouyermane H, Hakam H et al. Mycetoma (Madura foot): A case report, Ann of Phys Rehabil Med 2010;53:650-654.
- Elhardello OA, Adam ES, Adam I. Abdominal wall mycetoma presented as obstructed incisional hernia of cesarean section in Eastern Sudan. Infect Dis Obstet Gynecol 2007.
- Beketi AK, Ba MC, Sy MH, Bah L, et al. Le mycétome crânio-cervical. À propos de trois cas. Neurochirurg 2005;51:471-475.
- Wan-Kang J, Seung-Ku J, Chang-Hoon K, Yoon J, Intranasal mycetoma-induced Splendore-Hoeppli phenomenon, Otolaryng Head Neck 2010;142:456-457.
- Yagi H, et al. Mycetoma of the mastoid bone. T Roy Soc Trop Med H 1998;92:68.
- Sood A, Khanna N, Gandhi D, Mukhopadhyay S, et al. Mycetoma involving the anterior mediastinum and chest wall. J Eur Acad Dermatol 2002;16:294-295.
- Padilla C, Novales J, Ortiz M, Cruz D. Micetoma torácico con afectación pulmonar. Dermatol Rev Mex 2010;54:30-35.
- Michieletti G, Tampieri I, Triossi O, Ricci M, et al. Biliary mycetoma: A rare cause of cholestatic syndrome, case report. Gastrointest Endosc 1996;43.
- Fahal AH, Sharfy, AR. Vulvar mycetoma: a rare cause of bladder outlet obstruction. T Roy Soc Trop Med H 1998;92:652-653.
- Fahal AH, Suliman SH, Gadir AFA, El Hag IA, et al. Abdominal wall mycetoma: an unusual presentation. T Roy Soc Trop Med H 1994;88:78-80.
- Gupta SK, Shukla VK, Khanna SS. Primary actinomycotic mycetoma of the anterior abdominal wall (a case report). J Postgrad Med 1990;36:175.
- Leiro V, Olivares L, Negroni R, D'Atri G y col. Micetoma de pared abdominal. Dermatol Argent 2008;14:306-307.
- Lynch JB. Mycetoma in the Sudan. Ann Roy Col Surg 1964;35:319-340.
- Mahgoub, ES. Mycetoma. Semin Dermatol 1985;4:230-239.

26. Fahal AH, Sharfi AR, Sheik HE, El-Hassan AN, et al. Internal fistula formation: an unusual complication of mycetoma. *T Roy Soc Trop Med H* 1996;90:550-552.
27. El Hag IA, Fahal AH, Khalil EAG. Fine needle aspiration cytology of mycetoma. *Acta Cytol* 1996;40:461-464.
28. Hay RJ, Mahgoub ES, Leon G, Al-Sogair S, et al. Mycetoma. *J Med Vet Mycl* 1992;30:41-49.
29. Fahl AH, Sheik HE, Homeida MMA, Arabi YE, et al. Ultrasonographic imaging of mycetoma, *Br J Surg* 1997;84:1120-1122.
30. Magaña M. Mycetoma. *Int J Dermatol* 1984;23.
31. Gumaa SA, Mahgoub ES, El Sid MA. Mycetoma of the head and neck. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:596-600.
32. Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;113-117.
33. Gómez A, Saúl A, Bonifaz A. Amoxicilin and clavulanic acid in the treatment of actinomycetoma. *Int J Dermatol* 1993;32:218-220.
34. Rodloff AC, Goldstein EJC, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chem* 2006;58:916-929.
35. Woods GL, Brown-Elliot BA, Desmond EP, Hall GS, et al. Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard. *NCCLS* 23(18):M24-A.
36. Ameen M, Arenas R, Vásquez E, Fernández R, et al. Efficacy of imipenem therapy for nocardia actinomycetomas refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol* 2009;62.
37. Fernández RF, Arenas R, Reyes M, Zacarías R. Micetoma dorsal por *Nocardia brasiliensis*. Descripción de un caso tratado con imipenem y amikacina. *Dermatol Rev Mex* 2005;49:178-181.
38. Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández R y col. Actinomicetoma por *Nocardia* sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina. *Gac Méd Méx* 2006;142.
39. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36.

Pancreatitis aguda por hiperparatiroidismo debido a deficiencia de vitamina D3 (causa no descrita)

Mariana Monroy-Saint-Martin,¹ Paola Roldán-Sarmiento,³ Héctor Murrieta-González,² Moisés Mercado,³ José Halabe-Cherem¹

RESUMEN

Paciente femenina de 53 años de edad, sin antecedentes de importancia, con dolor epigástrico, náusea y fiebre. Debido al cuadro clínico y a los exámenes de laboratorio se diagnosticó pancreatitis aguda. Se buscó la causa de la pancreatitis y se descartaron las causas más comunes. El calcio sérico permaneció en los límites normales, lo que es anormal en un cuadro como éste, por lo que se midieron las concentraciones séricas de vitamina D3, que se encontraron en límites bajos. También se midieron las concentraciones de PTH, que se encontraron en 277 pg/mL (normal: 17-73 pg/mL). Se dio tratamiento con vitamina D3 durante dos meses, pero la paciente decidió suspender el tratamiento y poco tiempo después tuvo un nuevo cuadro de pancreatitis. Se buscaron las causas comunes de la pancreatitis aguda, pero no se encontró ninguna. Debido a que la paciente tuvo concentraciones normales de calcio durante el proceso agudo, se midieron intencionadamente las concentraciones de calcitriol y de paratohormona, con lo que se realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de calcitriol. Al iniciar el tratamiento sustitutivo con vitamina D3 el cuadro de pancreatitis cedió. Actualmente la paciente toma calcitriol todos los días, sin haber padecido nuevos cuadros de pancreatitis. Proponemos buscar, ante un cuadro de pancreatitis aguda, hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D3, pues el tratamiento sustitutivo puede revertir los cuadros repetitivos de pancreatitis.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, vitamina D3 (calcitriol), pancreatitis aguda.

ABSTRACT

A 53-year-old woman with no medical history of importance with epigastric pain, nausea and fever. Clinical and laboratory examinations diagnosed acute pancreatitis. We sought the cause of acute pancreatitis, discarding the most common causes. Serum calcium remained always within normal limits, which is abnormal in a this diagnosis, and serum levels of vitamin D3 reportedly at low limits. Because of this PTH levels were obtained, which were reported at 277 pg/mL (normal: 17-73 pg/mL). Patient was treated with vitamin D3 for a couple of months and the patient decided to stop treatment and soon after she presented symptoms of acute pancreatitis once again. Currently the patient takes daily calcitriol, without presenting new crisis of acute pancreatitis. Common causes of acute pancreatitis were sought without finding any. Because normal levels of calcium were present during acute phase of pancreatitis, calcitriol and parathyroid hormone levels were obtained, making the diagnosis of secondary hyperparathyroidism due to calcitriol deficiency. When initiating exogen replacement with vitamin D3 pancreatitis disappeared. Currently the patient takes calcitriol daily without presenting new crisis of acute pancreatitis. We propose to search, among the causes of acute pancreatitis, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D3 deficiency, because replacement therapy can reverse the repetitive crisis of acute pancreatitis.

Key words: secondary hyperparathyroidism, vitamin D3 (calcitriol), acute pancreatitis.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Radiología e Imagen Molecular. Centro Médico ABC, México, DF.

³ Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: jhalabe@hotmail.com

Recibido: 4 de abril 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Monroy-Saint-Martin M, Roldán-Sarmiento P, Murrieta-González H, Mercado M, Halabe-Cherem J. Pancreatitis aguda por hiperparatiroidismo debido a deficiencia de vitamina D3 (causa no descrita). Med Int Mex 2013;29:442-444.

www.nietoeditores.com.mx

Paciente femenina de 53 años de edad que acudió al hospital por dolor intenso en el epigastrio, con irradiación en hemicinturón, hacia el lado izquierdo, náusea y aumento de la temperatura (38°C). No tenía vómito ni evacuaciones diarreas. Era una mujer sana, no ingería bebidas alcohólicas, no tenía hipertrigliceridemia, tampoco tomaba medicamentos de manera rutinaria. Se sospechó la posibilidad de pancreatitis aguda, por lo que se solicitaron enzimas pancreáticas, la amilasa sérica se encontró en 2,260 U/L (normal: 18-98 U/L) y la lipasa en 1,340 U/dL (normal: 6-24 U/dL), con lo que se estableció el diagnóstico de pancreatitis aguda. En las primeras horas del ingreso la paciente cursó con leucocitosis de 21,500 con 90% de segmentados, glucosa de 88 mg/dL, calcio sérico de 9.7 mg/dL, fósforo de 2.8 mg/dL. La alanina aminotransferasa (AST) se encontró en 11 UI/L, la aspartato aminotransferasa (ALT) en 15 UI/L y la deshidrogenasa láctica en 141 UI/L, todas en límites normales.

La TC de abdomen evidenció el incremento en la densidad de la grasa alrededor de la cabeza del páncreas, en relación con el proceso inflamatorio. El parénquima pancreático mostró densidad homogénea (Figura 1). En el corte inferior a la imagen anterior, se evidenció líquido en el espacio pararenal anterior secundario al proceso inflamatorio (Figura 2). También tenía derrame pleural bilateral con colapso parcial pasivo de los lóbulos inferiores de ambos pulmones (Figura 3).

Se trató con líquidos intravenosos, control del dolor y nutrición enteral por sonda nasoyeyunal, con lo que la paciente evolucionó de manera favorable y egresó a su domicilio.

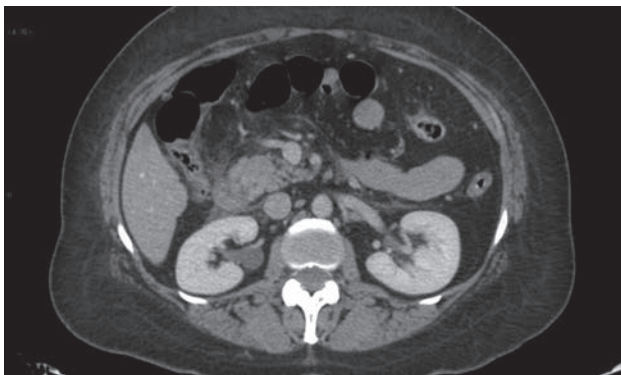


Figura 1. TAC abdominal con incremento de la densidad de la grasa alrededor de la cabeza del páncreas.

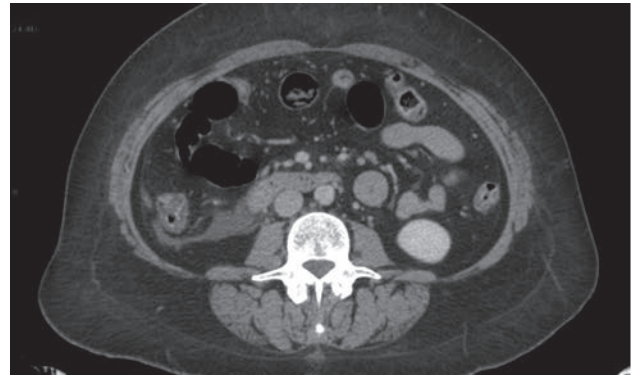


Figura 2. TC de abdomen con líquido en el espacio pararenal.

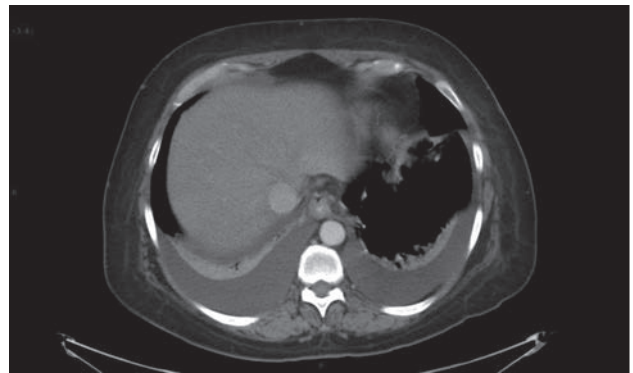


Figura 3. TAC de abdomen en cortes superiores con derrame pleural bilateral.

Se buscó intencionadamente la causa de la pancreatitis, se descartaron las causas más comunes: enfermedad biliar que incluye a la microlitiasis y la ingestión de alcohol.

También se descartó hipertrigliceridemia, no había recibido ningún traumatismo abdominal, no tomaba fármacos, ni se le había realizado ningún procedimiento abdominal. Se buscaron intencionadamente datos de vasculitis o procesos infecciosos, que también se descartaron. El calcio sérico de la paciente siempre persistió en límites normales, hecho que llamó la atención porque habitualmente éste disminuye en los procesos de pancreatitis aguda. Por tal motivo solicitamos la determinación de vitamina D3, que se encontró en 8 ng/mL (normal: 30-100 ng/mL), lo que condicionó que se midieran las concentraciones de PTH, que se encontraron en 277 pg/mL (normal: 17-73 pg/mL).

Después que mejoró el cuadro clínico y enzimático se inició el tratamiento sustitutivo con vitamina D3, con lo que se normalizaron los valores de la misma y de la PTH.

Dos meses después la paciente, por propia iniciativa, decidió suspender la toma de la vitamina D3, y nuevamente sufrió un cuadro sugerente de pancreatitis con elevación de amilasa y lipasa, que nuevamente se trató con nutrición enteral por sonda nasoyeyunal, seis días después de haber cedido el cuadro se inició otra vez tratamiento con calcitriol (vitamina D3), hasta el momento permanece asintomática.

DISCUSIÓN

Cuando el médico se enfrenta a un caso de pancreatitis aguda, es indispensable que, además de dar el tratamiento médico, como se dio en este caso, se busque su origen, porque muchos casos de pancreatitis crónicas podrían prevenirse tratando la causa.¹⁻³ El origen de la pancreatitis aguda es muy diverso y, aunque la mayor parte de los casos es secundaria a una enfermedad biliar y a la ingestión de alcohol, siempre deben tomarse en cuenta otras posibilidades (Cuadro 1).

En el caso que comunicamos se buscaron intencionalmente, en la clínica y con estudios paraclínicos, todas las causas descritas en la bibliografía, sin encontrar ninguna en esta paciente. En todas las series reportadas de la causa de la pancreatitis existe el rubro de pancreatitis idiopáticas. En este caso se solicitó la determinación de calcitriol y paratohormona porque llamó la atención que el calcio sérico haya permanecido en límites normales durante el proceso agudo de la enfermedad.^{4,5}

La recaída de la enfermedad al suspender el tratamiento con vitamina D3 y el hecho de que la paciente permaneció asintomática en la primera y segunda ocasión que se reinició, hace sospechar fuertemente que el origen de la pancreatitis sea un hiperparatiroidismo secundario a defi-

Cuadro 1. Causas de la pancreatitis aguda

Enfermedad biliar
 Ingestión de alcohol
 Hipertrigliceridemia
 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
 Traumatismo abdominal
 Consumo de fármacos: azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclinas, ácido valproico, antirretrovirales
 Disfunción del esfínter de Oddi
 Vasculitis
 Púrpura trombocitopénica trombótica
 Cáncer de páncreas
 Hipercalcemia
 Divertículo periampular
 Páncreas divisum
 Pancreatitis hereditaria
 Fibrosis quística
 Insuficiencia renal
 Infecciones: *Coxsackie*, citomegalovirus, *Echovirus*, parásitos

ciencia de calcitriol, probablemente por la poca exposición al sol que tenía la paciente.

Este hallazgo obliga a los clínicos a considerar en el proceso etiológico de la pancreatitis al hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D3.

REFERENCIAS

1. Cappel MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008;92:899.
2. Frossard JL, et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143.
3. Siow E. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Crit Care Nurse* 2008;28:19-30.
4. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, et al. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2115.
5. Mortelet K, Ip U, Wu B, Conwell D, et al. Acute pancreatitis: imaging utilization practices in an urban teaching hospital-analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes. *Radiology* 2011;258:174-181.



Manuel Ramiro H.

José Ovejero

La invención del amor

Anagrama

México 2013

Con esta obra, José Ovejero obtiene el Premio Alfaguara de novela 2013. Comentábamos en una nota anterior como ha obtenido muchos y diversos premios, en muy diversos géneros, ensayo, novela, viajes al parecer en el territorio de la poesía no ha incursionado, cuando menos no ha sido premiado. También decíamos que Ovejero dice que los premios son un remanso económico que le permite dedicarse sin presiones a trabajar en su obra; ahora podrá hacerlo con relativa calma porque el Alfaguara consta de 175000 dólares. Es una obra, por supuesto muy bien escrita, muy bien llevada; como corresponde a un profesional de la literatura. La trama puede ser entendida de muy diversas maneras, si no hubiera un muerto (muerta) y el personaje central no tuviera depresión severa podría ser una comedia de confusiones, pero no lo es porque es un drama profundo. Un hombre que es exitoso incluso hasta cierto punto un triunfador, pero que transcurre por la vida con la

más absoluta indiferencia y disfruta muy poco o nada de su existencia, aunque, como suele pasar en estos casos, no tiene motivos para pasarla mal, pero así lo pasa; es confundido por una razón, que al final queda clara, con otro Samuel que vive en su mismo edificio y se mezcla en la muerte de una desconocida para él, pero muy conocida para el otro Samuel, y decide aceptar la confusión y se mezcla en el duelo, los problemas familiares e incluso laborales de la que falleció en un accidente automovilístico. Lo va haciendo sin querer, pero aceptando las dificultades e incluso los riesgos, como un mecanismo de evasión que le va brindando posibilidades vitales aunque muy complicadas. El final es extraordinario porque no es tal no sabemos al final que va a pasar con Samuel 1, con la hermana de la muerta y con Samuel 2. Leyendo y releendo podría uno hacer ensayos sobre que antidepresivo prescribir, cuando menos a los personajes principales, que terapia de apoyo sugerir. E incluso se podría si se intentara hacer un ensayo sobre la psicodinamia de al menos Samuel 1, de la muerta y de su hermana.

No siempre los premios Alfaguara corresponden a la expectación que desatan pero esta novela de Ovejero es muy buena y no hay que perdersela.

Manuel Ramiro H.

**Luis Alejandro Santana Chávez, Alberto Lifshitz,
José Luis Martín Castillo Ayala, Sergio Emilio Prieto
Miranda**

El aprendizaje de la clínica

Edición de los autores

Guadalajara, México 2013.

Es un libro que tiene un grandísimo esfuerzo por detrás y seguramente muy pocos apoyos a alrededor. Los autores se atreven a escribir sobre algo de lo que mucha gente habla, pero poca escribe y aun poca enseña y practica de manera adecuada *La Clínica*. Como enseñar y aprender el arte o el oficio, como le queramos llamar, de acercarse a los enfermos, establecer un diagnóstico, un tratamiento congruente, un pronóstico pero sobre todo como ayudar al paciente en el trance de transcurrir durante su padecimiento, todas cosas de las que se dicen muchas cosas, pero ellos se atreven a escribir a sugerir

www.nietoeditores.com.mx

e incluso a sistematizar acciones para su enseñanza y su aprendizaje. Destacan las características y dificultades a las que los que ejercen la clínica se enfrentan actualmente, el papel fundamental que tiene el profesor como Roll Model, proponen la importancia que tiene la educación por competencias; también proponen un modelo específico para el aprendizaje de la clínica, desarrollando una metodología ordenada en el proceso de el diagnóstico, y el tratamiento no olvidando la trascendencia que tiene también el pronóstico. Aunque el tema es tradicional, La Clínica, como es un libro muy moderno trata sobre aspectos fundamentales como la Seguridad del Paciente a lo largo del proceso diagnóstico y terapéutico. De los aspectos éticos de la responsabilidad ante el paciente, destacando la importancia del Profesionalismo. Analiza la importancia que tienen algunos, momentos, procedimientos o auxiliares para la Educación Clínica, como son El

Pase de Visita, La Sesión Clínica, El Expediente, La sesión Bibliográfica, entre otros. Decíamos que como es un libro de educación moderno, no deja de lado la evaluación y analiza algunos métodos especialmente adaptados para la Clínica, lo que no resulta fácil.

Es un magnífico libro que todos los clínicos debíamos revisar, consultar y en todo caso analizar y criticar en todo caso, pero no debe dejarse de lado nos dediquemos o no a la educación, porque es un análisis muy interesante del acto clínico

Se pueden conseguir ejemplares escritos con el Dr. Sergio Emilio Prieto Miranda en: sergioprieto08@gmail.com o bien a través de la red en <http://fundacionlegadopatrons.org/libro.pdf>. Espero que pronto encuentren una editorial valiente e inteligente que apueste por publicarlo y encuentre mayor difusión entre profesores y alumnos de la CLÍNICA.

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 números arábigos 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.** Exprese 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”. Sí 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