



Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México

RESUMEN

Antecedentes: la incidencia de las infecciones fúngicas severas ha aumentado, por ello es importante identificar los factores predisponentes y definir con criterios clínicos el inicio temprano de un tratamiento antimicótico.

Objetivo: determinar los factores de riesgo de candidemia en pacientes adultos, la susceptibilidad a fármacos y la especie de *Candida* sp en pacientes atendidos en el Hospital Juárez de México.

Material y método: estudio retrospectivo y descriptivo efectuado de agosto de 2012 a julio de 2013 con pacientes con candidemia. Los datos se obtuvieron del expediente clínico y del laboratorio de microbiología; siete cepas se enviaron al Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez para determinar la susceptibilidad a antimicóticos e identificar la especie de *Candida* sp.

Resultados: se reportaron 18 casos de candidemia, en 7 se determinó la especie de *Candida* sp, la principal fue *Candida albicans*; la Unidad de Cuidados Intensivos fue el servicio con más casos. El 94.4% de los pacientes tuvo tres puntos o más del puntaje de *Candida*; los principales factores de riesgo de candidemia fueron: nutrición parenteral total, sepsis grave, catéteres venosos centrales y exposición a múltiples antibióticos de amplio espectro. Tres cepas tuvieron resistencia a azoles.

Conclusiones: los enfermos críticos tienen mayor predisposición a candidemia; tener sepsis severa, recibir antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral total y usar dispositivos invasivos son los principales factores de riesgo. En las cepas de *Candida* de nuestra población se observó resistencia a azoles, por lo que es importante determinar rutinariamente la susceptibilidad a los fármacos para proporcionar profilaxis y tratamiento efectivos.

Palabras clave: candidemia, puntaje de *Candida*, antimicóticos, candidiasis invasiva, *Candida* sp, azoles, equinocandinas, polienos.

Risk Factors and Epidemiology of Candidemia at Hospital Juarez de Mexico

ABSTRACT

Background: There is an increased incidence of severe fungal infections, hence the importance of being able to identify predisposing factors and, with clinical criteria, to define the early onset of antifungal treatment.

Viridiana Abigahy de la Torre-Saldaña¹
Mayte Martínez-Velázquez²
Jesús Reséndiz-Sánchez³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico especialista en Infectología y Medicina Interna, servicio de Infectología.
Hospital Juárez de México. México DF.

³ Químico farmacobiólogo, Laboratorio de Micología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México DF.

Recibido: 21 de agosto 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dra. Viridiana Abigahy de la Torre Saldaña
Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07320 México, DF
dradelatorreviridiana@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Torre-Saldaña VA, Martínez-Velázquez M, Reséndiz-Sánchez J. Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México. Med Int Méx 2014;30:121-132.

Objective: To determine the risk factors for candidemia in adult patients and drug susceptibility and species of *Candida* sp at the Hospital Juarez of Mexico.

Material and method: A retrospective analysis was conducted from August 2012 to July 2013 in patients with candidemia, data were obtained from clinical files and the microbiology laboratory, seven strains were sent to the Mycology Laboratory of the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez to determine antifungal drug susceptibility and to identify the species of *Candida* sp.

Results: Eighteen cases were reported with candidemia. In seven cases *Candida* sp species were determined, the main one was *Candida albicans*, the Intensive Care Unit was the service with the highest number of cases. The 94.4% of patients had three points or more of *Candida* Score, the main risk factors for candidemia were total parenteral nutrition, severe sepsis, central venous catheters and multiple exposure to broad-spectrum antibiotics. Three strains were resistant to azoles.

Conclusions: The critically ill patients are more predisposed to candidemia, antibiotics, severe sepsis, total parenteral nutrition and invasive devices are major risk factors. Azoles resistance exists in *Candida* strains in our population, it is important routinely determining the drug susceptibility in order to give an effective prophylaxis and treatment.

Key words: candidemia, *Candida* Score, antifungals, invasive candidiasis, *Candida* sp, azoles, echinocandins, polyenes.

Existen más de 150 especies de *Candida*, aunque sólo se reconocen 15 patógenas para el hombre; *C. albicans* es la más frecuente.¹

Candida sp es una levadura que forma parte de la microbiota de las superficies mucosas de la cavidad bucal, mucosa vaginal y el aparato gastrointestinal en 50% de los individuos sanos, esta cifra se incrementa en los sujetos que han recibido algún tipo de atención médica. Otras especies de *Candida*, saprófitas del medio ambiente (suelo, vegetales), pueden encontrarse transitoriamente en la piel o las mucosas.²

El término candidiasis invasiva comprende una gran variedad de padecimientos graves que incluyen: candidemia, candidiasis diseminada,

endocarditis, meningitis, endoftalmitis y otros que afectan órganos profundos.²

La invasión de *Candida* sp al torrente sanguíneo, llamada candidemia, sigue siendo la forma de candidiasis invasiva diagnosticada con más frecuencia. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY 2008-2009 reportó 1,752 casos de candidemia, 44.5% ocurrió en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y en 55.4% de pacientes con estancia fuera de este sitio.³ En la unidad de cuidados intensivos esta infección puede representar incluso 15% de las infecciones nosocomiales y la tasa bruta de mortalidad es de 25 a 60%. Además, los costos estimados de cada episodio de candidiasis invasiva en adultos hospitalizados son muy altos: por cada episodio de candidiasis invasiva en el adulto la cifra asciende a 40,000 dólares.⁴



En Estados Unidos, en 2003, se reportó infección por *C. albicans* en 62.3% de los casos, por *C. tropicalis* en 7.5% y por *C. famata* en 0.3%.⁵ Si comparamos lo anterior con datos epidemiológicos de Latinoamérica (sin incluir a México), *C. albicans* se encontró en 50%, *C. tropicalis* en 20% y *C. parapsilosis* en 16%.^{5,6}

El inicio temprano del tratamiento antifúngico es fundamental para obtener los mejores resultados.⁷ Por ello, se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir el riesgo de candidiasis invasiva y plantear el tratamiento antifúngico empírico o preventivo en los pacientes en riesgo, uno de los más usados es el puntaje de *Candida* (o *Candida Score*).

Los factores de riesgo más importantes de candidiasis invasiva son: la pérdida de los mecanismos de defensa del hospedero, los clásicos ejemplos son la inmunosupresión, pérdida de las barreras cutáneas y mucosas (debido a intervenciones quirúrgicas, heridas, intubación, quimioterapia o catéteres vasculares) y la colonización de estas barreras por la administración previa de antibióticos de amplio espectro. Otros factores de riesgo son: enfermedad grave subyacente, nutrición parenteral total, tratamiento con esteroides y ventilación mecánica.⁸

El diagnóstico de certeza se basa en el examen directo o histológico y en el aislamiento de las levaduras. Ambos exámenes son necesarios y deben ser indisociables para la interpretación del resultado.

En la actualidad se están estudiando nuevos métodos de diagnóstico más temprano además del cultivo de hongos. Un estudio retrospectivo evaluó la detección del anticuerpo-antígeno β -1,3-D-glucano manano en los sueros de pacientes con candidemia comprobada por cultivo. En 36 de 43 (84%) pacientes con candidemia fue positivo. La sensibilidad fue de 40 a 98% y la especificidad de 53 a 94%.⁹

La determinación de la susceptibilidad a fármacos de la cepa de *Candida* sp es fundamental para el establecimiento del tratamiento adecuado, porque existen cepas específicas que son intrínsecamente resistentes a los azoles; por ello, el conocimiento de la sensibilidad a cada grupo de fármacos antifúngicos de la cepa de *Candida* sp puede repercutir en la toma de decisiones con respecto al tratamiento y pronóstico.

El estudio de vigilancia antifúngica Artemis DISK (1997 a 2003) menciona que en 10 especies la resistencia al fluconazol se incrementó de manera notable: *C. albicans* 0.8 a 1.5%, *C. tropicalis* 3 a 6.6%, *C. parapsilosis* 2 a 4.2%, *C. lusitanae* 1.6 a 6.6% y *C. kefyr* 0 a 5.7%; en otras se ha mantenido durante 6.5 años (aislamientos obtenidos de 127 instituciones en 39 países).¹⁰

Sin embargo, se han observado importantes variaciones y altas tasas de resistencia en aislamientos de *C. glabrata* (14.3 a 22.8%), *C. guilliermondii* (6 a 26.1%), *C. rugosa* (14.3 a 66%) y *C. famata* (9.8 a 47.4%).

Afortunadamente, ahora hay varias alternativas a la anfotericina B que son eficaces y menos tóxicas. Estudios multicéntricos documentan el espectro de tres equinocandinas contra más de 4,000 hemocultivos con aislamiento de *Candida* sp y muestran que las especies *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* son sumamente susceptibles a los tres agentes, mientras que se ha demostrado resistencia en *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, por tanto, es necesario realizar la prueba de susceptibilidad a las cepas aisladas en hemocultivos de *Candida* sp.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo y descriptivo efectuado de agosto de 2012 a julio de 2013 en pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* sp; los datos de los pacientes se obtuvieron del expediente clínico y del laboratorio de micro-

biología; siete cepas se enviaron al Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez para determinar la susceptibilidad a antimicóticos e identificar la especie de *Candida* sp.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Del 15 de agosto de 2012 al 15 de julio de 2013 se obtuvieron 18 hemocultivos positivos para crecimiento de *Candida* sp, de ellos en 7 pudo realizarse la tipificación de la especie. Se incluyeron 13 hombres y 5 mujeres.

El promedio de edad fue de 44 años y el del tiempo de estancia intrahospitalaria de 43 días.

Los diagnósticos de base fueron: leucemia mieloide aguda (2 casos), posoperados de laparotomía exploradora por perforación de víscera hueca, pancreatitis aguda, neumonía grave con empiema secundario, dermatomiositis y enfermedad vascular cerebral.

El número de casos por especie de *Candida* sp se muestra en la Figura 1.

Los servicios médicos en los que se reportaron estas infecciones y su distribución por especie de *Candida* sp se muestran en la Figura 2.

Según el puntaje de *Candida*, 17 casos tuvieron 3 puntos o más. La distribución de los factores de riesgo según el puntaje de *Candida* se muestra en el Cuadro 1.

En la Figura 3 se muestra el porcentaje de representación de cada factor de riesgo reportado.

Los dispositivos invasivos fueron uno de los factores de riesgo estudiados en nuestros pacientes.

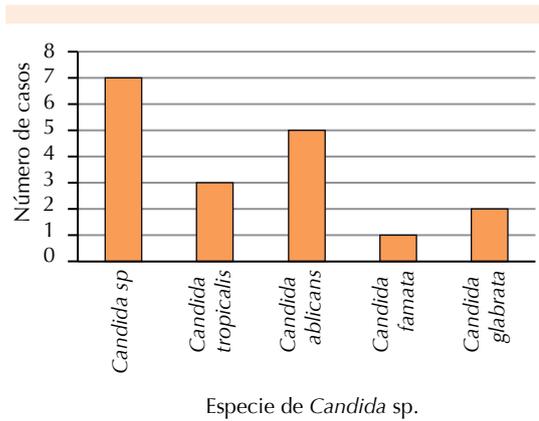


Figura 1. Frecuencia de casos de candidemia por especie de *Candida* sp.

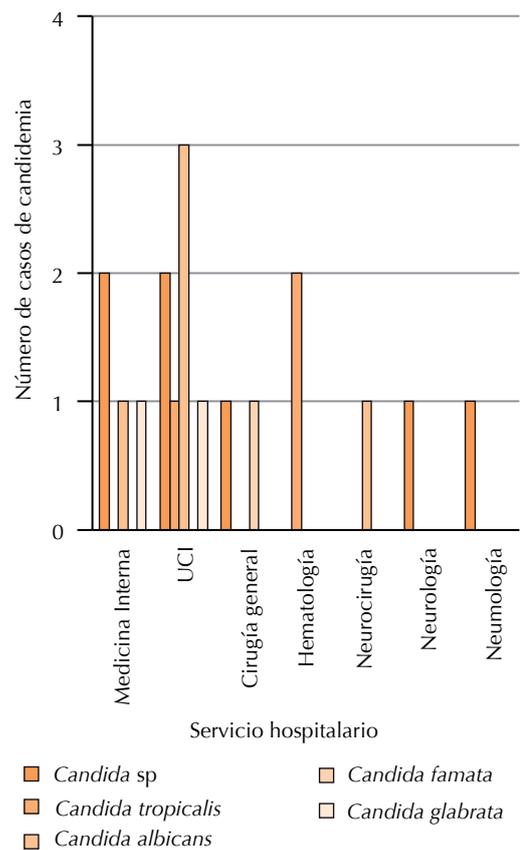


Figura 2. Número y distribución de casos de candidemia por servicio hospitalario y especie de *Candida* sp.



Cuadro 1. Factores de riesgo de candidemia según el puntaje de *Candida*

| Factores | n |
|---|----|
| Nutrición parenteral total | 10 |
| Cirugía abdominal | 7 |
| Aislamiento de <i>Candida</i> sp multifocal | 0 |
| Sepsis grave | 18 |

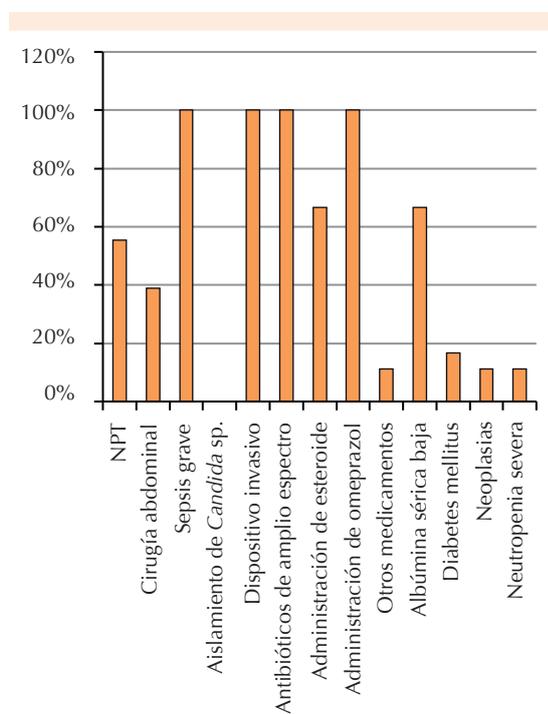


Figura 3. Factores de riesgo de candidemia (18 casos = 100%). NPT: nutrición parenteral total.

En la Figura 4 se muestran los diferentes tipos de dispositivos, con promedio de cinco dispositivos en cada caso.

Otros factores de riesgo fueron: estados mórbidos predisponentes a la candidemia, como diabetes mellitus, neutropenia severa (neutrófilos < 500 (10³)/μL) y neoplasias específicamente hematológicas. En cuanto al estado de inmunocompetencia y de síntesis proteica de los pacientes, los límites

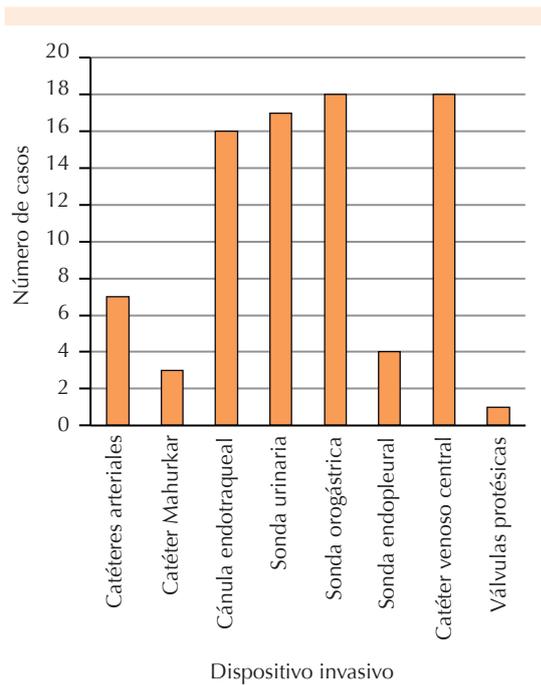


Figura 4. Frecuencia de dispositivos invasivos en pacientes con candidemia.

de albúmina sérica fueron 2.2 y 3.6 mg/dL con promedio de 3.19 mg/dL.

Los límites de días de administración de esteroide fueron 4 y 31 días. La dosis varió de 25 mg de prednisona al día a 1,250 mg/día, promedio de 56 mg/día. Todos los pacientes recibieron bloqueadores de la bomba de protones gástrica durante todo el tiempo de su hospitalización. Otros fármacos administrados fueron mitoxantrón, citarabina y doxorubicina. A todos los pacientes se les administró omeprazol.

En cuanto a los antibióticos administrados, todos los pacientes fueron valorados previamente por el servicio de Infectología y todos recibieron antibióticos durante el tiempo de hospitalización. Los pacientes recibieron 3 e incluso 14 antibióticos diferentes en toda la hospitalización. El promedio de esquemas antibióticos fue de 3 al mismo tiempo.

A siete cepas de *Candida* sp se les realizó prueba de fármaco-susceptibilidad, cuatro fueron de *C. albicans*, una de *C. glabrata*, una de *C. tropicalis* y una de *Candida* sp, sin identificar la especie. Se reportó una cepa de *Candida* sp resistente a fluconazol e itraconazol y una de *C. tropicalis* resistente a itraconazol (Cuadro 2).

El Cuadro 3 muestra los antimicóticos administrados a nuestra población.

El tratamiento antimicótico empírico se inició en 50% de los pacientes con caspofungina, ningún paciente recibió anfotericina B y 3 (16%) recibieron fluconazol.

En cuanto a la evolución final hubo 4 defunciones (22.2%), las cepas aisladas en cada caso fueron: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. albicans* y *Candida* sp.

El sitio afectado con más frecuencia fue la vía urinaria (4 casos), todos tenían sonda urinaria. De los 4 casos con crecimiento de *Candida* sp en otro sitio diferente a la sangre, en 2 se reportó en urocultivo *Candida* sp y en los otros 2, *C. albicans*.

De los que mostraron *C. albicans* en orina, uno tuvo reporte de *C. albicans* en la sangre y el otro *Candida* sp. Un caso de *C. tropicalis* en hemocultivo, en orina se identificó como *Candida* sp. El otro caso de *Candida* sp en sangre coincidió también en orina.

DISCUSIÓN

No se han publicado datos de la epidemiología de la candidemia en población adulta de nuestro centro. En otros centros hospitalarios, esta enfermedad se ha estudiado con más frecuencia en población pediátrica.^{11,12}

Cuadro 2. Susceptibilidad a fármacos de cepas de *Candida* sp sin especie identificada y tratamiento administrado

| Antimicótico | <i>Candida</i> sp (especie no determinada) | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. tropicalis</i> |
|----------------|--|---|--------------------|----------------------|
| Anfotericina B | ≥ 1.0 CIM | 1 (≤ 0.25), 2 (≤ 0.25), 3 (≤ 1.0), 4 (≤ 0.12 ND) CIM | ≤ 0.25 (ND) CIM | ≥ 2.0 CIM |
| Fluconazol | Resistente | Sensible | Dosis dependiente | SI |
| Itraconazol | Resistente | Sensible | Dosis dependiente | Resistente |
| 5 F. C. | Sensible | Sensible | Sensible | Sensible |
| Voriconazol | SI | Sensible | Sensible | Sensible |
| Caspofungina | ≥ 0.06 CIM | 1 (≤ 0.12), 2 (≤ 0.03), 3 (≤ 0.12), 4 (≤ 0.03 ND) CIM | Sensible | ≥ 0.25 CIM |

CIM: concentración inhibitoria mínima; SI: sensibilidad intermedia; ND: no determinado.

Cuadro 3. Tratamiento antimicótico administrado según cada especie de *Candida* sp

| | Fluconazol | Anfotericina B | Caspofungina | Más de un antimicótico |
|------------------------------|------------|----------------|--------------|------------------------|
| <i>Candida</i> sp | 1 | 0 | 4 | 2 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0 | 0 | 2 | 1 |
| <i>Candida albicans</i> | 2 | 0 | 1 | 2 |
| <i>Candida famata</i> | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Candida glabrata</i> | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Total de casos de candidemia | 3 | 0 | 9 | 6 |



Lo anterior es importante, pues la epidemiología local puede estar influida por condiciones climáticas y por las prácticas sanitarias de cada área.¹³

El número anual de casos de sepsis causada por hongos en Estados Unidos aumentó en 207% entre 1979 y 2000.¹⁴ En un estudio efectuado en Latinoamérica (sin incluir a México), la incidencia global fue de 1.18 casos por cada 1,000 admisiones y de 0.23 casos por cada 1,000 pacientes al día.⁶

En cuanto a la distribución por sexo, en nuestro estudio encontramos principalmente hombres (72%), cifra mayor a la reportada en Latinoamérica (58.9%). Los hombres tienen con más frecuencia lesiones traumáticas que pueden requerir atención quirúrgica inmediata, incluida la zona abdominal.¹⁴

En Latinoamérica la candidemia tuvo una frecuencia de 36.2% en adultos de 19 a 60 años y de 19.6% en mayores, con media de 26 años.⁶

En este estudio la estancia intrahospitalaria fue de 18 a 94 días, con promedio de 43 días. Otro estudio reportó 18 días en promedio.¹⁴

La larga estancia hospitalaria de nuestros pacientes se debió a que todos tenían infecciones nosocomiales, como la causada por *Acinetobacter baumannii*, por lo que el tiempo no puede atribuirse totalmente a la infección por *Candida* sp.

La estancia hospitalaria incrementa los costos asociados; en Estados Unidos, incluso en 37,681 dólares.⁴

Como es evidente, existe mayor frecuencia de casos en unidades de cuidados intensivos debido a que estos pacientes suelen tener más factores de riesgo de adquirir esta infección, como la administración de múltiples antimicrobianos potentes y el uso de numerosos dispositivos

invasivos. Incluso 10% de los pacientes que residen en las unidades de cuidados intensivos padecen esta infección grave.¹⁵

En nuestro estudio, la importancia de determinar la especie de *Candida* sp se debe a que *C. glabrata* y *C. krusei* son muy resistentes a itraconazol y a fluconazol.

En un estudio se aisló 10 a 15% de *C. glabrata* y resultó sensible, pero dosis dependiente, a fluconazol. En la bibliografía se encontró que de 46 a 53% de cepas de *C. glabrata* y 31% de *C. krusei* fueron resistentes a itraconazol.¹⁶

Candida albicans fue la principal especie, lo que coincide con los datos epidemiológicos de otros centros, donde *C. albicans* representa incluso 36% de los casos.¹⁴ En nuestro hospital se aisló *C. tropicalis* en tres (16%) casos, dos en el servicio de Hematología y uno en la unidad de cuidados intensivos, misma frecuencia que la reportada en la bibliografía.¹⁴ Las cepas de *C. tropicalis* se aíslan con más frecuencia en pacientes con neoplasias malignas hematológicas que cursan con mucositis y neutropenia, y la colonización en estos pacientes es predictiva de una infección subsiguiente.^{17,18}

Como sistema de predicción utilizamos el puntaje de *Candida*, donde un valor superior a 2.5 puntos tiene sensibilidad de 81% y especificidad de 74% para identificar a pacientes con posibilidad de tener candidiasis invasora.¹⁹

En nuestro estudio, 18 pacientes tuvieron sepsis grave y todos llegaron a choque séptico, 10 (55%) tuvieron nutrición parenteral total, porcentaje similar al reportado en la bibliografía, pero en este estudio la cifra fue 21% mayor en pacientes con cirugía abdominal.¹⁴ Un estudio europeo reportó que 50% de los casos recibieron nutrición parenteral.²⁰

Las tasas de mortalidad hospitalaria en pacientes con candidemia fueron de 15% si se inició la administración de fluconazol cuando se obtuvieron cultivos de sangre, de 24% en caso de inicio de fluconazol un día después, de 37% si el fluconazol se inició dos días después y al menos de 41% si el fluconazol se inició tres o más días después.²¹⁻²³

El patrón de referencia para el diagnóstico de infección por *Candida* sp es su aislamiento en cultivo o demostración en tejidos. Ambos métodos tienen baja sensibilidad y los hemocultivos son negativos en aproximadamente 50%, lo que dificulta el diagnóstico.²⁴

En la actualidad buscamos escalas que ayuden a predecir el riesgo de candidemia y, con base en ello, iniciar la profilaxis, en tanto no se cuente con métodos rápidos, específicos y sensibles.

En pacientes sépticos la alteración de la barrera mucosa o cutánea, los defectos en el número y la función de los neutrófilos o en la inmunidad mediada por células y la disfunción metabólica son los mecanismos principales de la candidemia.²²

Se mencionan múltiples factores de riesgo implicados en la infección por *Candida*, entre ellos: recibir fármacos antimicrobianos o quimioterapia, la duración de la administración de esteroides, la edad, padecer cáncer, neutropenia, hiperglucemia, desnutrición, insuficiencia renal en hemodiálisis o interrupción de las mucosas, la colonización del huésped, la supresión de ácido gástrico, el uso de sondas permanentes, de catéter venoso central, de ventilación mecánica, recibir nutrición parenteral total y haberse sometido a cirugía gastrointestinal.²⁵⁻³²

Los 18 pacientes tuvieron catéter venoso central, incluidos los de inserción periférica y puertos implantados, lo que en algunos hospitales es uno de los principales factores de riesgo, en España

se encuentra en 84%.^{20,33} Lo anterior se justifica por la colonización y la contaminación del catéter durante la toma de muestras;⁸ 17 pacientes tuvieron sonda urinaria, la infección por *Candida* sp se documentó en la vía urinaria en cuatro casos, a pesar de que se realizaba el cambio de la misma con la frecuencia recomendada.

La colocación de dispositivos invasivos –como líneas arteriales, catéteres de Swan-Ganz y sondas urinarias– por periodos prolongados favorece la candidemia.^{14,34-36} Ameritar canulación de la vía aérea predispone a los pacientes, por el mayor número de dispositivos para la monitorización.³⁷

Los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos suelen tener periodos de ayuno prolongado, lo que altera las vellosidades intestinales y facilita esta traslocación; la administración prolongada de antibióticos favorece la proliferación de *Candida* sp en el tubo digestivo por eliminación selectiva de la flora bacteriana. Otros medicamentos implicados en la colonización gastrointestinal son los bloqueadores de la bomba de protones.³⁸⁻⁴⁰

Sería ideal el desarrollo de antimicóticos enterales no absorbibles, así como algunos antimicrobianos, con el fin de ofrecer la profilaxis antimicótica ideal.

La bibliografía refiere que la cantidad de antibióticos administrados, previa a la infección, incrementa el riesgo 1.7 veces; los pacientes que recibieron tres a cinco antibióticos antes de padecer candidemia tuvieron riesgo relativo de 12.5 (IC 95%, 2.95 a 52.91) y en quienes recibieron más de cinco antibióticos, el riesgo relativo fue de 30.51 (IC 95%, 5.23 a 178.02) y de 1.17 (IC 95%, 2.78 a 44.82) cuando la duración fue mayor a 28 días.³⁴⁻³⁶

En este estudio el número de antibióticos diferentes administrados en un caso fue de



14 y el mínimo de 3 en otro paciente. Un estudio describe que 98% de los pacientes con candidemia tuvieron administración de antimicrobianos.¹⁴ En un centro hospitalario de España, 93% de los casos recibió antibióticos de amplio espectro.⁴¹

En cuanto a los fármacos administrados, los esteroides provocan la aparición de infecciones micóticas, pero la mayoría de los pacientes estudiados los recibieron como parte del tratamiento de choque séptico, por lo que una vez más deben individualizarse los casos y tratar de prescribir dosis mínimas por el menor tiempo.

La albúmina sérica se mantuvo, en promedio, en 3.19 mg/dL, lo que muestra que todos los pacientes tienen marcadores de síntesis disminuida de proteínas, lo que condiciona un estado de inmunosupresión por desnutrición.⁸

A ningún paciente se le hizo ecocardiograma transtorácico en búsqueda de vegetaciones. Lo anterior debe considerarse parte del protocolo de pacientes con candidemia, ya que la endocarditis secundaria a *Candida* sp puede requerir tratamiento quirúrgico⁴² y conllevar complicaciones cardiovasculares devastadoras.⁴³ A ningún paciente se le realizó exploración oftalmológica en busca de endoftalmitis por *Candida* sp; la endoftalmitis se detecta en 6.5%.⁴¹

Cuando no hay disponibilidad de fármacos seguros y eficaces contra la candidiasis invasiva y hay resistencia emergente a los azoles y alta mortalidad puede recurrirse a medicamentos alternativos para el control de la infección por *Candida* sp.⁴⁴⁻⁵¹

El tratamiento empírico con fluconazol en pacientes con candidemia ha demostrado claramente su eficacia en quienes tienen estabilidad hemodinámica y sin neutropenia asociada o exposición previa a los azoles.^{21,52} En pacientes

graves, en este tipo de situaciones los polienos o las equinocandinas constituirían el tratamiento empírico de elección.⁵³

En cuanto a los reportes de las pruebas de susceptibilidad a fármacos, las cepas de *Candida albicans* reportaron sensibilidad a fluconazol (100%), lo que corresponde al tratamiento de 80% de candidemia por *C. albicans* en nuestra población. Si bien la determinación de la susceptibilidad antifúngica provee al médico información importante, es de mayor interés en los casos en que el acceso a medicamentos es restringido, ocurren efectos adversos o recaídas o existen cepas con resistencia incrementada a fluconazol.^{1,24,54,55}

En la unidad de cuidados intensivos el tratamiento está indicado según las características epidemiológicas de cada unidad y los factores de riesgo del paciente.²⁵

Un sesgo de nuestro estudio fue obtener los resultados de hemocultivos a partir de agosto de 2012, hubiera sido importante ampliar este estudio, al menos, a cinco años.

Conocer la distribución de las especies y su sensibilidad antifúngica en cada área geográfica es, sin duda, un elemento fundamental para la elección del tratamiento empírico de la candidemia. De ahí la importancia de este trabajo.

CONCLUSIONES

La especie *C. albicans* es la más frecuente en nuestra población y *C. tropicalis* la más frecuente en pacientes hematológicos.

La candidemia ocasiona estancias hospitalarias prolongadas que incrementan los costos a la institución por los múltiples antibióticos prescritos para el tratamiento de infecciones nosocomiales bacterianas, principalmente causadas por *Acinetobacter baumannii*.

Seis casos requirieron la administración de múltiples antimicóticos, lo que pone de manifiesto la posible resistencia a los fármacos antimicóticos durante el tratamiento, aunada a la variabilidad en la biodisponibilidad, el efecto de éstos puede estar alterado, sobre todo en pacientes críticamente enfermos.

No podemos dar recomendaciones específicas con base en nuestros datos para el tratamiento profiláctico, debido a que en 66.6% de los casos no pudo realizarse la prueba de susceptibilidad a fármacos, pero en casos graves debe considerarse la administración de antimicóticos de espectro y potencia más amplios.

Se propone como punto de investigación el desarrollo de antimicóticos enterales no absorbibles, con base en el efecto equiparable que pueden tener con su símil antimicrobiano existente.

En nuestro estudio el puntaje de *Candida* con más de tres puntos se encontró en 94% de los casos, por lo que seguimos considerándola una herramienta adecuada para la evaluación de riesgo e inicio de antimicóticos en los pacientes.

La mortalidad por esta infección severa fue de 22%, similar a la mortalidad mínima reportada en la bibliografía, lo anterior se debe al acceso a múltiples fármacos antimicóticos disponibles en nuestra institución y al manejo integral de los pacientes críticos en general.

Esperamos que este estudio contribuya al inicio de un ensayo multicéntrico para la obtención de datos específicos en cada región y nacionales de las características específicas de cada centro hospitalario; la sola información de bibliografía extranjera con zonas geográficas muy diversas puede llevar a errores terapéuticos.

Es indispensable que en los centros hospitalarios se realice de rutina la determinación de la

especie de *Candida* sp a fin de proporcionar el tratamiento más efectivo.

Se debe promover el seguimiento de protocolos diagnósticos y terapéuticos específicos, como la realización de ecocardiograma y la exploración oftalmológica dirigida. Asimismo, debe fomentarse el desarrollo de sistemas electrónicos para el expediente clínico a fin de evitar la pérdida de datos fundamentales para la realización de estudios epidemiológicos en México.

REFERENCIAS

1. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:485-506.
2. Glick M, Siegel MA. Viral and fungal infections of the oral cavity in immunocompetent patients. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:817-831.
3. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheria M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011;38:65-69.
4. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998;27:781-788.
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
6. Nucci M, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: A laboratory-based survey. *PLoS ONE* 2013;8:3.
7. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2011;27:123-147.
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 7ª ed. Editorial Elsevier, 2011;4155.
9. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999;37:1510-1517.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5 year analysis of susceptibilities of *Candida* species to other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007;1735-1745.



11. Sánchez G y col. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol Med Hosp Infant Mex 2004;61:289-296.
12. Reséndiz SJ, Morales AJJ. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 2007;64:91-98.
13. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents *in vitro*. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:267-276.
14. Zarate V y col. Prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de los pacientes con candidemia atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante enero 2008 a diciembre 2010. Rev Ci EMed UCR 2012;2.
15. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. Am J Med 2002;113:480-485.
16. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004;38:161-189.
17. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009;48:1695-1703.
18. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. Clin Infect Dis 2001;33:1676-1681.
19. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006;34:730-737.
20. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. Enf Infec Microbiol Clin 2011;29:328-333.
21. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med 1994;331:1325-1330.
22. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, et al. Immunotherapy for fungal infections. Clin Infect Dis 2006;42:507-515.
23. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006;43:25-31.
24. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006;34:857-863.
25. Diekema DJ, Pfaller MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:624-626.
26. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. Int J Antimicrob Agents 200;15:83-90.
27. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. Curr Opin Infect Dis 2003;16:533-537.
28. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:739-744.
29. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. Clin Infect Dis 2006;43:3-14.
30. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br J Haematol 2000;110:273-284.
31. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:628-633.
32. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988;148:2642-2645.
33. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter related candidemia. J Clin Microbiol 2008;46:2222-2226.
34. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, et al. Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia. Am J Med 1989;87:614-620.
35. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. Arch Intern Med 1989;149:2349-2353.
36. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, et al. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. J Clin Microbiol 1988;26:429-432.
37. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis 2003;3:772-785.
38. Lipsett PA. Surgical critical care: fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 2006;34:215-224.
39. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. Clin Infect Dis 2005;41:521-526.
40. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004;42:4419-4431.
41. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. Enf Infec Microbiol Clin 2011;29:328-333.
42. Gullu AU et al. Case report-valves candida parapsilosis tricuspid native valve endocarditis: 3-year follow-up after surgical treatment. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2008;7:513-514.
43. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida* parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:915-926.

44. Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, Bowler IC, Forfar JC. Candida prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. Clin Infect Dis 2005;40:72-74.
45. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:753-755.
46. Del Castillo M, Wainsztein N, Klein F, Manganello S, Orellana N. Treatment with caspofungin of *Candida tropicalis* endocarditis resistant to fluconazol. Medicina 2004;64:152-154.
47. Bacak V, Biocina B, Starcevic B, Gertler S, Begovac J. *Candida albicans* endocarditis treatment with caspofungin in an HIV-infected patient-case report and review of literature. The Journal of Infection 2006;53:11-14.
48. Jiménez-Exposito MJ, Torres G, Baraldes A, Benito N, et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. Clin Infect Dis 2004;39:70-73.
49. Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. Clin Infect Dis 2004;39:1253-1254.
50. López-Ciudad V, Castro-Orjales MJ, León C, Sanz-Rodríguez C, et al. Successful treatment of *Candida parapsilosis* mural endocarditis with combined caspofungin and voriconazole. BMC infectious diseases 2006;6:73.
51. Mrowczynski W, Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis. The pediatric infectious disease journal 2004;23:376.
52. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:337-345.
53. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 2006;42:244-251.
54. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:662-678.
55. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001;233:542-548.



Fibrilación auricular. Estratificación, tratamiento con anticoagulantes y seguimiento

RESUMEN

Antecedentes: la fibrilación auricular, que afecta a 2% de la población, se duplicará en los próximos 50 años. Los varones son los más afectados. Este padecimiento duplica la tasa de muerte, los accidentes cerebrovasculares, los episodios tromboembólicos en otros sitios, la insuficiencia cardíaca y las hospitalizaciones. Para reducir los síntomas y las complicaciones, el tratamiento antitrombótico o anticoagulante y el control del ritmo o de la frecuencia ventricular y de las cardiopatías concomitantes son fundamentales.

Objetivo: observar la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con los inhibidores de la vitamina K.

Pacientes y método: estudio observacional y prospectivo efectuado con pacientes con fibrilación auricular no valvular del Hospital General de Zacatecas, de abril de 2012 a mayo de 2013. Los pacientes fueron evaluados con la clasificación CHA₂DS₂-VASc, que sirvió de base para elegir el tratamiento antitrombótico o anticoagulante de acuerdo con el siguiente puntaje: puntaje 1: aspirina 100 mg/d, puntaje 2 o más: dabigatrán 150 mg/2/d, rivaroxabán 20 mg/d, o warfarina o acenocumarina hasta llevarlos a un INR de 2.5-3. Se usó la clasificación EHRA. La fibrilación auricular se clasificó en: paroxística, persistente, persistente prolongada o permanente. Los criterios de valoración fueron: accidente cerebrovascular, embolia sistémica y mortalidad. El criterio de seguridad fue hemorragia grave.

Resultados: se incluyeron 37 pacientes con fibrilación auricular no valvular, 23 mujeres y 14 hombres; 97.2% mayores de 50 años; 33 con fibrilación auricular permanente; 2 tenían puntaje CHA₂DS₂-VASc 1 y recibieron ácido acetilsalicílico, 35 tenían puntaje de 2 o más, de los que 24 fueron tratados con inhibidores de la vitamina K, seis con dabigatrán y cinco con rivaroxabán. Las complicaciones fueron: accidente cerebrovascular en 10, diátesis hemorrágica en nueve y mortalidad en 2 (5.1%).

Conclusiones: la incidencia de accidente cerebrovascular (27%) y de diátesis hemorrágica (24%) es alta comparada con otros reportes (1.6 y 3.3%, respectivamente) y se debe a la inadecuada anticoagulación. Con base en los criterios de valoración y el criterio de seguridad, los nuevos anticoagulantes orales mostraron mejores resultados que los inhibidores de la vitamina K, en números absolutos, pero sin significación estadística, resultados que permiten la introducción de un nuevo tratamiento.

Palabras clave: fibrilación auricular, anticoagulantes, antiagregantes.

Juan Manuel Cortés-Ramírez¹
Juan Manuel de Jesús Cortés-de la Torre²
Raúl Arturo Cortés-de la Torre³
Raquel de la Torre-Murillo⁴
Baldomero Javier Reyes-Méndez⁴
Alfredo Salazar-de Santiago⁴
Beatriz Toribio-Domínguez⁴
María Guadalupe Campos-Candelas⁴
Juan Armando Torres-Hernández⁴
Arturo Araujo-Conejo⁴

¹ Hospital General de Zacatecas.

² Residente de Medicina Interna, Hospital San José Tec de Monterrey.

³ Escuela de Medicina Ignacio Santos, Tec de Monterrey.

⁴ Área de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Zacatecas.

Recibido: 28 de agosto 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Juan Manuel Cortés Ramírez
dr.cortesramirez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cortés-Ramírez JM, Cortés-de la Torre JM, Cortés-de la Torre RA, De la Torre-Murillo R y col. Fibrilación auricular. Estratificación, tratamiento con anticoagulantes y seguimiento. Med Int Méx 2014;30:133-139.

Atrial Fibrillation. Stratification, Treatment with Anticoagulants and Following

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation, affecting 2% of the population, will be double in the next 50 years. Males are more affected. This disease doubles the rate of: death, cerebrovascular accident, thromboembolic events at other levels, heart failure and hospitalizations. To reduce symptoms and complications antithrombotic or anticoagulant treatment, or the control of the rhythm or ventricular rate and concomitant heart disease are basic.

Objective: To observe the safety of the new oral anticoagulants compared with vitamin K inhibitors.

Patients and method: An observational and prospective study was done with selected patients with non-valvular atrial fibrillation attended at Zacatecas General Hospital from April 2012 to May 2013. To choose antithrombotic or anticoagulant patients were evaluated with CHA₂DS₂-VASc: Score 1 aspirin, score 2 or more: dabigatran, rivaroxaban or warfarin, by systematic selection. EHRA classification was employed. Atrial fibrillation was classified in: paroxysmal, persistent, persistent, prolonged or permanent. Endpoints were: stroke, systemic embolism and mortality. A safety criterion was severe bleeding.

Results: Thirty-seven patients with non-valvular atrial fibrillation were included, 23 women and 14 men; 97.2% over 50 years; 33 with permanent atrial fibrillation. Two had CHA₂DS₂-VASc score of 1 and were treated with acetylsalicylic acid, 35 with a score of 2 or more were given vitamin K inhibitors (n=24), dabigatran (n=6) and rivaroxaban (n=5).

Conclusions: Complications were: stroke in 10, hemorrhagic diathesis in 9 and mortality in 2 (5.1%). The incidence of stroke (27%) and bleeding diathesis (24%) is high compared with other reports (1.6% and 3.3%, respectively) and are caused by an inadequate anticoagulation. Based on the evaluation criteria and safety criteria, the new oral anticoagulants showed better results than vitamin K inhibitors, in absolute numbers but without statistical significance; these results allow the introduction of a new treatment.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, antiplatelet.

La fibrilación auricular afecta a 1-2% de la población, cifra que se duplicará en los próximos 50 años.¹⁻⁵ Puede ser silente en una tercera parte de las personas, por lo que no acudirán

a recibir atención médica.^{6,7} Aumenta con la edad de 0.5% a los 40 a 50 años hasta 5 a 15% a la edad de 80 años.¹⁻⁵ Los varones son más afectados.



La fibrilación auricular duplica la tasa de muerte, los accidentes cerebrovasculares, los episodios tromboembólicos y la insuficiencia cardíaca y reduce la capacidad para el ejercicio.^{3,8,9} Uno de cada 20 accidentes cerebrovasculares es secundario a fibrilación auricular, además, son más graves y discapacitantes. La fibrilación auricular silente causa accidentes cerebrovasculares criptogénicos.^{3,10,11} La paroxística conlleva el mismo riesgo de accidente cerebrovascular que la persistente o permanente.¹²

Además, la fibrilación auricular causa una tercera parte de las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo, además de la necesidad de internamiento por descompensación de insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas y la necesidad del manejo agudo de la arritmia; también favorece la disfunción cognitiva¹¹ y disminuye la calidad de vida y de la función del ventrículo izquierdo.¹³ Sólo el tratamiento anti-trombótico ha reducido las muertes por fibrilación auricular.¹⁰

Los factores de riesgo de fibrilación auricular y sus complicaciones son: hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, taquimiocardiopatía, valvulopatías (la fibrilación auricular reumática es rara),^{14,15} miocardiopatías, enfermedades cardíacas eléctricas primarias en jóvenes,¹⁶ comunicación interauricular, cardiopatía isquémica, disfunción tiroidea, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica.^{14,15}

El tratamiento antitrombótico, el control del ritmo o de la frecuencia ventricular y el tratamiento de las enfermedades cardíacas concomitantes (lo ideal es alcanzar frecuencias de 80-100 latidos por minuto) son fundamentales para reducir los síntomas y prevenir complicaciones.

El accidente cerebrovascular se previene con anticoagulantes; los inhibidores de la vitamina K

han demostrado eficacia, pero tienen problemas importantes: un rango terapéutico muy estrecho (INR entre 2 y 3), ya que con un INR bajo no se previene el embolismo y uno más alto se asocia con complicaciones hemorrágicas; además, interactúan muchos fármacos y alimentos que alteran el nivel de anticoagulación y requieren la vigilancia periódica del INR.

Los nuevos anticoagulantes orales son antagonistas directos de la trombina (dabigatrán) que interfieren poco con fármacos y alimentos y pueden administrarse en dosis fija sin necesidad de vigilancia, con menor riesgo hemorrágico. Los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán), al igual que el dabigatrán, se administran de manera fija sin necesidad de vigilancia, tienen eficacia similar a la de los inhibidores de la vitamina K con incidencia similar de hemorragias graves, pero con menor tasa de hemorragia intracraneal y hemorragia mortal.¹

En 2012 un estudio con seguimiento de 946 días en pacientes con fibrilación auricular, anticoagulados, reportó 8.6% de pacientes con hemorragias mayores, 10.8% falleció, 11.7% sufrió eventos adversos cardiovasculares y 24.6% eventos adversos mayores.¹⁶

Para elegir el tratamiento antitrombótico o anticoagulante el esquema de evaluación es la clasificación CHA2DS2-VASc.

Los síntomas relacionados con la fibrilación auricular se evalúan de acuerdo con la puntuación EHRA:

EHRA I: sin síntomas.

EHRA II: síntomas leves, la actividad diaria normal no está afectada.

EHRA III síntomas graves, la actividad diaria normal está afectada.

EHRA IV: síntomas incapacitantes, se interrumpe la actividad diaria normal.

Los diferentes tipos de fibrilación auricular pueden ser: diagnosticada por primera vez, de diagnóstico reciente, paroxística, de alivio espontáneo en 48 horas, los paroxismos pueden continuar siete días. Después de 48 horas la conversión espontánea es baja porque persiste más de 7 días y para terminarla se requiere cardioversión eléctrica o farmacológica. Persistente de larga duración. Un año de diagnóstico o más en el momento en que se decide controlar el ritmo. Permanente. Ritmo en fibrilación auricular, aceptada por el paciente y el médico.

El objetivo general de este artículo fue conocer la seguridad de los nuevos anticoagulantes antagonistas directos de la trombina o inhibidores del factor Xa, en comparación con los inhibidores de la vitamina K; los criterios de valoración fueron el accidente cerebrovascular, la embolia sistémica y la mortalidad y el criterio de seguridad fue la hemorragia grave.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional y prospectivo en el que se seleccionaron los pacientes que acudieron al Hospital General de Zacatecas, de abril de 2012 a mayo de 2013, con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, por datos clínicos (arritmia completa), electrocardiograma (ondas P de diferente morfología y R-R variable) y ecocardiograma transtorácico. Se excluyeron los pacientes que no cumplían estos requisitos.

Se evaluaron las siguientes variables: género, edad, tiempo de evolución de la arritmia, tipo de anticoagulante y complicaciones.

Los pacientes fueron evaluados con la clasificación CHA2DS2-VASc, que sirvió de base para elegir el tratamiento antitrombótico o anticoa-

gulante de acuerdo con el puntaje: puntaje 1: aspirina 100 mg/d, puntaje 2 o más: dabigatrán 150 mg/2/d, rivaroxabán 20 mg/d, o warfarina o acenocumarina hasta llevarlos a un INR de 2.5-3. Los diferentes anticoagulantes se adjudicaron por selección sistemática. El criterio principal de valoración fue el accidente cerebrovascular, la embolia sistémica y la mortalidad; la hemorragia grave se definió como criterio principal de seguridad.

Se les dio una puntuación de acuerdo con la clasificación EHRA que evalúa los síntomas relacionados con la fibrilación auricular. Se clasificó el tipo de fibrilación auricular: paroxística, persistente, persistente prolongada o permanente.

RESULTADOS

De abril de 2012 a mayo de 2013 identificamos en la consulta de cardiología del Hospital General de Zacatecas 37 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular; 97.2% de éstos tenían más de 50 años de edad (Figura 1) y 89.2% tenía fibrilación auricular permanente (Cuadro 1), dos pacientes tuvieron puntaje 1 y se les administró ácido acetilsalicílico, en 35 pacientes el puntaje fue de 2 o más, a 24 de estos últimos se les indicó warfarina, a 6 dabigatrán y a 5 rivaroxabán (Figura 2).

Además, se les administró espironolactona a 19 (51.3%) y pravastatina a 25 (67.5%).

Las complicaciones identificadas fueron: accidente cerebrovascular en 9 (24.3%), 7 (77.7%) de ellos tomaban inhibidores de la vitamina K, uno (11.1%) rivaroxabán y uno (11.1%) dabigatrán (Cuadro 2).

La diátesis hemorrágica ocurrió en 9 pacientes (24%), 5 (55.5%) tratados con inhibidores de la vitamina K, 2 (22.2%) con dabigatrán y 2 (22.2%) con rivaroxabán (Cuadro 3).

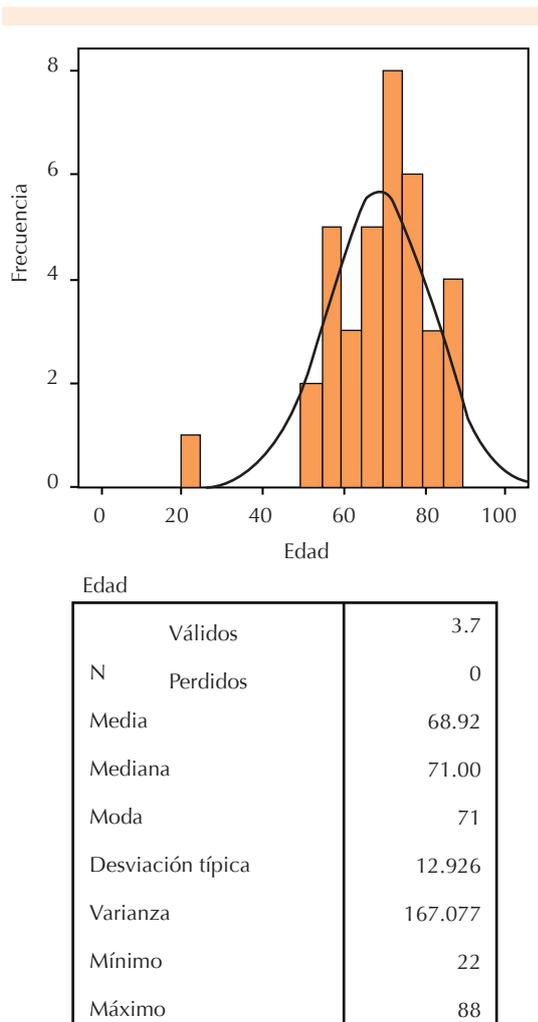


Figura 1. Distribución de los pacientes por edad.

Fallecieron dos pacientes (5.1%), de 60 y 85 años de edad, ambos tratados con inhibidores de la vitamina K (Cuadro 4).

Cuadro 1. Tipo de fibrilación auricular

| | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------------|------------|-------------------|----------------------|
| Paroxística | 3 | 8.1 | 8.1 |
| Persistente | 1 | 2.7 | 10.8 |
| Prolongada | 33 | 89.2 | 100 |
| Total | 37 | 100 | |

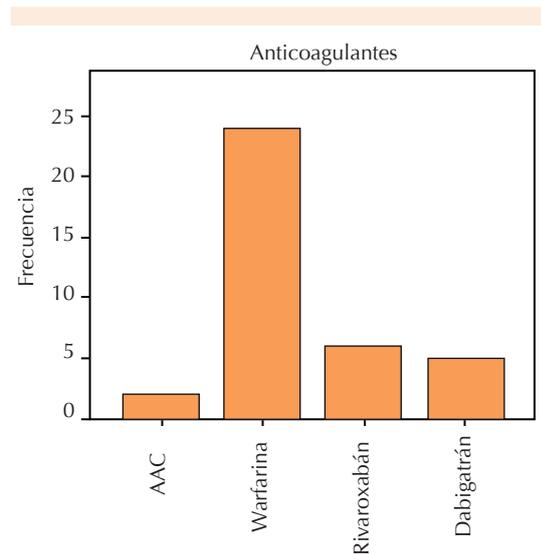


Figura 2. Anticoagulantes administrados.
AAC: ácido acetilsalicílico.

Cuadro 2. Distribución de accidente cerebrovascular por anticoagulante administrado

| Anticoagulante | Accidente cerebrovascular | | Total |
|------------------------|---------------------------|----------|-------|
| | Negativo | Positivo | |
| Ácido acetilsalicílico | 2 | 0 | 2 |
| Warfarina | 17 | 7 | 24 |
| Rivaroxabán | 5 | 1 | 6 |
| Dabigatrán | 4 | 1 | 5 |
| Total | 28 | 9 | 37 |

De los 24 pacientes tratados con warfarina, en 20 (83.3%) se hizo seguimiento de INR (Cuadro 5) con controles variables de 1 a 10 veces, por paciente, durante el año que duró el estudio.

Cuadro 3. Distribución de la hemorragia por anticoagulante administrado

| Hemorragias | Anticoagulantes | | | | Total |
|-------------|------------------------|-----------|-------------|------------|-------|
| | Ácido acetilsalicílico | Warfarina | Rivaroxabán | Dabigatrán | |
| Negativas | 2 | 19 | 4 | 3 | 28 |
| Positivas | 0 | 5 | 2 | 2 | 9 |
| Total | 2 | 24 | 6 | 5 | 37 |

Cuadro 4. Distribución de los fallecimientos por anticoagulante administrado

| Defunción | Anticoagulantes | | | | Total |
|-----------|------------------------|-----------|-------------|------------|-------|
| | Ácido acetilsalicílico | Warfarina | Rivaroxabán | Dabigatrán | |
| Negativa | 2 | 22 | 6 | 5 | 35 |
| Positiva | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 2 | 24 | 6 | 5 | 37 |

Cuadro 5. INR

| Válidos | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------|-------------------|----------------------|
| Negativo | 17 | 45.9 | 45.9 |
| Positivo | 20 | 54.1 | 100.0 |
| Total | 37 | 100.0 | |

El INR se practicó en 57 ocasiones, 19 veces (33.3%) se reportó en los límites buscados (2-3) y 38 estuvieron fuera de rango (66.6%).

Durante el año de seguimiento cuatro pacientes cursaron con hipercoagulación, 12 con hipocoagulación y cuatro con episodios de hiper e hipocoagulación (Cuadro 6). Los 20 enfermos, en un momento dado, estuvieron fuera de rango.

CONCLUSIONES

Nuestra serie es muy corta y requiere ampliarse en cuanto al número de enfermos y el tiempo de seguimiento.

La fibrilación auricular aumenta con la edad, como sucedió en nuestro estudio. La tasa de mortalidad anualizada en los pacientes tratados con warfarina reportada en la bi-

Cuadro 6. Respuesta del INR

| Válidos | Frecuencia | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|------------------|------------|-------------------|----------------------|
| Negativo | 17 | 45.9 | 45.9 |
| Hipocoagulación | 12 | 32.4 | 78.4 |
| Hipercoagulación | 4 | 10.8 | 89.2 |
| Inestable | 4 | 10.8 | 100.0 |
| Total | 37 | 100.0 | |



bliografía es de 4.1%; en nuestra serie fue de 5.1%.

La incidencia de accidente cerebrovascular fue de 27%, cifra muy alta en comparación con reportes españoles de 1.6% anual; lo mismo se observa con las diátesis hemorrágicas: 24 vs 3.3%, favorecido por el inadecuado control de la coagulación, manifestado en el INR.

Con base en los criterios de valoración (accidente cerebrovascular, embolia sistémica y mortalidad) y el criterio de seguridad (hemorragia grave), los antagonistas directos de la trombina o inhibidores del factor Xa mostraron mejores resultados que los inhibidores de la vitamina K en números absolutos, pero sin significación estadística: nueve pacientes tuvieron accidente cerebrovascular, siete tomaban inhibidores de la vitamina K, uno rivaroxabán y uno dabigatrán. Fallecieron dos pacientes, ambos tratados con inhibidores de la vitamina K. La diátesis hemorrágica afectó a nueve pacientes, cinco recibían inhibidores de la vitamina K, dos dabigatrán y dos rivaroxabán.

Estos resultados pueden permitir la introducción de un nuevo tratamiento farmacológico y generar datos relevantes para los reguladores y dirigentes de la salud pública.

REFERENCIAS

1. ACCF/AHA task force on practice guidelines. Methodologies and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. Available at: http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf and <http://circ.ahajournals.org/Manual/>. Last update July 20, 2010. Accessed January 3, 2011.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Downloaded from and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Circulation* 2006;114:257-354.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran *versus* warfarin in patients with Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
5. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-797.
6. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200-1202.
7. Dabigatrán medication guide. Available at: http://bidocs.boehringerelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase_renetnt&folderPath_/Prescribing_Information/PIs/Pradaxa/Patient_Info/PradaxaMedGuide.pdf. Last update November 23, 2010. Accessed January 3, 2011.
8. ACCF/AHA task force on practice guidelines. Methodologies and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. Available at: http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf and <http://circ.ahajournals.org/manual/>. Accessed July 2, 2010.
9. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient *versus* strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
10. Atwood JE, Myers J, Sandhu S, et al. Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:45-48.
11. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Circulation* 2006;114:257-354.
12. Fitts SM, Hill MR, Mehra R, et al. Design and implementation of the dual site atrial pacing to prevent atrial fibrillation (DAPPAF) clinical trial. DAPPAF Phase 1 Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:139-144.
13. Frey B, Heinz G, Binder T, et al. Diurnal variation of ventricular response to atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 1995;129:58-65.
14. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, et al. Variability of the ventricular response in atrial fibrillation and prognosis in chronic nonischemic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1994;74:906-911.
15. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-1208.
16. Jovera E, Roldán V, Gallegos P, Hernández-Romero D y col. Valor predictivo de la escala CHA 2DS2-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:627-633.



¿Es tiempo de mandar a la vancomicina al baúl de los recuerdos?

RESUMEN

Antecedentes: el punto de corte de susceptibilidad de *S. aureus* con vancomicina recientemente se redujo de 4 a 2 µg/mL por mala respuesta, ahora se cuestiona si debe reducirse aún más.

Objetivo: revisar la frecuencia de aislamientos de cepas de *S. aureus* resistente a metilicina y vancomicina.

Material y método: estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Durante tres años se aislaron las cepas de *S. aureus* y con el sistema MicroScan (Dade-Behring, de Sacramento, CA) se obtuvo la concentración mínima inhibitoria (CIM) a vancomicina de acuerdo con el Clinical and Laboratory Standards Institute.

Resultados: 7 (13.2%) de las 53 cepas de *S. aureus* susceptibles a metilicina y 17 (19.1%) de las 89 cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina tuvieron una concentración mínima inhibitoria a vancomicina de 2 µg/mL. En ningún caso la CIM fue mayor. De estas 24 muestras, 10 (41.6%) provenían de abscesos subcutáneos, 8 (33.3%) de lavados bronquiales, 4 de hemocultivos y 2 de la cavidad articular.

Conclusiones: la resistencia de nuestros aislados de *S. aureus* a metilicina es alta e importante la coexistencia de SARM y de SASM con la concentración mínima inhibitoria a vancomicina de 2 µg/mL. No encontramos cepas con CIM de 4 o mayor. El laboratorio debe estar al tanto de las cepas con CIM a vancomicina de ≥ 2 µg/mL, información que debe confirmarse en casos de infecciones severas.

Palabras clave: vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, SARM, resistencia a la vancomicina.

Is it Time to Save Vancomycin in the Trunk of Memories?

ABSTRACT

Background: Recently the susceptibility cutoff point of *S. aureus* to vancomycin was reduced 4 to 2 mg/mL due to poor response, now questions whether a further reduction should be done.

Objective: To review the frequency of isolations of methicillin and vancomycin resistant strains of *S. aureus* in our hospital.

Material and method: A retrospective, cross-sectional and descriptive study was done; within 3 years we isolated strains of *S. aureus* and MICs to vancomycin were obtained with the MicroScan system (Dade-Behring, Sacramento, CA) according to the Clinical and Laboratory Standards Institute.

Juan Jacobo Ayala-Gaytán¹
Mary Cruz Alemán-Bocanegra¹
Claudia Elena Guajardo-Lara²
Salvador Bruno Valdovinos-Chávez³

¹ Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

² Laboratorio de Microbiología Clínica.
Hospital San José-Tec de Monterrey.

³ Jefatura de Enseñanza e Investigación SSNL-Hospital Metropolitano Dr. Bernardo Sepúlveda. Profesor de Medicina, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, ITESM.

Recibido: 2 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Juan Jacobo Ayala-Gaytán
Unidad de Vigilancia Epidemiológica
Hospital San José-Tec de Monterrey
Av. Morones Prieto 3000 pte
64710 Monterrey, NL
jjag@hsj.com.mx

Este artículo debe citarse como

Ayala-Gaytán JJ, Alemán-Bocanegra MC, Guajardo-Lara CE, Valdovinos-Chávez SB. ¿Es tiempo de mandar a la vancomicina al baúl de los recuerdos? Med Int Méx 2014;30:140-145.



Results: Seven (13.2%) out of 53 MSSA and 17 (19.1%) out of 89 MRSA strains gave vancomycin MIC of 2 µg/mL, MIC was not greater in any case. From these 24 samples, 10 (41.6%) were from subcutaneous abscesses, 8 (33.3%) from bronchial lavage, 4 from blood cultures and two from joint fluid.

Conclusions: The resistance in our isolates of *S. aureus* to methicillin is high, and important the coexistence of methicillin-resistant and -susceptible *S. aureus* with vancomycin MICs of 2 µg/mL. We found no strains with MICs ≥ 4 µg/mL. The laboratory must be aware of the strains with vancomycin MIC > 2 µg/mL, and this information should be confirmed in cases of severe infections.

Key words: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, vancomycin resistance.

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista, muy eficiente, que produce infecciones con gran repercusión clínica y económica en el ámbito intrahospitalario y en la comunidad; los cuadros más importantes son: celulitis, abscesos subcutáneos, bacteriemias, endocarditis, neumonías e infecciones osteoarticulares, entre otros.

En febrero de 2011 la IDSA (Infectious Diseases Society of America) publicó las primeras guías clínicas para el tratamiento de estas infecciones¹ en las que se recomienda a los betalactámicos como antibióticos para el tratamiento de pacientes con infecciones severas por cepas de *S. aureus* susceptibles a metilina (SASM). Para las cepas de *S. aureus* resistentes a metilina (SARM) se recomienda el glucopéptido vancomicina. Pese a saberse de este agente desde hace más de 50 años y ser uno de los antimicrobianos más utilizados en el hospital, también es mucho lo que desconocemos. El clínico constantemente se preocupa por la potencia, las concentraciones séricas, la toxicidad e incluso por la definición de resistencia de los antibióticos que prescribe.^{2,3} La relación entre concentraciones séricas, éxito o falla en el tratamiento en infecciones graves por *Staphylococcus aureus* se estableció hace poco. En el año 2006 el punto de corte que

definía la susceptibilidad a vancomicina tuvo que reducirse de 4 a 2 µg/mL, debido a que se evidenciaba toxicidad y mala respuesta clínica incluso en 60% de los casos en los que la cepa aislada de *S. aureus* tenía una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 4 µg/mL. Ahora, con más razón, surge la preocupación de una posible resistencia a 2 µg/mL y es necesario establecer una relación de área bajo la curva/CIM de 400.^{3,4} Derivado de esto actualmente las guías IDSA para la prescripción de este antibiótico recomiendan cambiar a otra alternativa en pacientes con infección por *S. aureus* cuando la CIM a vancomicina es ≥ 2 µg/mL y para guiar el tratamiento en forma apropiada insisten en la conveniencia de que el laboratorio de microbiología determine adecuadamente las concentraciones mínimas inhibitorias.⁵ Por lo anterior consideramos conveniente determinar en nuestro hospital la frecuencia con la que se aísla *S. aureus* con concentración mínima inhibitoria a vancomicina ≥ 2 µg/mL.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en el Laboratorio de Microbiología del Hospital San José-Tec de Monterrey. Este

nosocomio tiene 220 camas, es una institución de enseñanza, privado y de tercer nivel de atención. En un periodo de tres años, abril 2008 a mayo 2011, se seleccionaron los aislamientos clínicos de *S. aureus* susceptibles o resistentes a oxacilina obtenidos de muestras representativas de proceso infeccioso, en cada caso diferente sólo se incluyó la primera muestra del paciente. La identificación y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se efectuó con el sistema automatizado de MicroScan (Dade-Behring, Sacramento, CA) de acuerdo con los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute.⁶ Los SAMR se confirmaron mediante prueba de disco con cefoxitina de 30 µg y posteriormente se congelaron a -70°C.

Al completarse cada uno de los tres años del estudio, las muestras se descongelaron para obtener las CIM a vancomicina mediante placas de microdilución en caldo con rangos de dilución expandida de Trek Diagnostic Systems (Cleveland, OH). Como cepas control se utilizaron *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. En todos los casos los paneles se leyeron manualmente por un solo investigador (CEGL).

Se revisaron las características demográficas, padecimientos subyacentes, internamientos previos, sitio de infección, antibióticos administrados y evolución de todos los pacientes con cepas de *S. aureus* con CIM a vancomicina ≥ 2 µg/mL.

RESULTADOS

Siete (13.2%) de las 53 cepas SASM y 17 (19.1%) de las 89 SARM tuvieron una CIM a vancomicina de 2 µg/mL, en ningún caso la CIM fue mayor. De estas 24 muestras, 10 (41.6%) provenían de abscesos subcutáneos, 8 (33.3%) de lavados bronquiales, 4 de hemocultivos y 2 de la cavidad articular.

Los 7 pacientes con SASM y CIM a vancomicina de 2 µg/mL estaban o estuvieron recientemente internados cuando se hicieron los aislamientos, 5 pertenecían al sexo masculino con edad promedio de 39.5 años (límites 1 y 60), 4 de ellos recibieron tratamiento con vancomicina, 1 con linezolid, y del resto no se especificó. En este grupo ocurrió una muerte. De los 17 pacientes con SARM con CIM de 2 µg/mL, 11 eran de sexo masculino, el promedio de edad fue de 37.6 años (límites 1 y 86); de ellos, 3 casos correspondieron a infecciones adquiridas en la comunidad, y no conocimos el tratamiento administrado, 4 recibieron vancomicina, 1 teicoplanina, otro linezolid y uno más clindamicina; antibióticos de los que se conoce su efecto contra *S. aureus*, al resto se les administraron quinolonas o betalactámicos; en este grupo no ocurrieron defunciones (Cuadro 1).

Los diagnósticos basales fueron muy variados pero la mayoría eran padecimientos de larga evolución.

DISCUSIÓN

Al igual que en otros centros⁷ en nuestro hospital la prevalencia de SARM es superior a 40%, en este estudio fue de 62.6%, que no refleja la verdadera prevalencia por la forma en que hicimos la selección y el número reducido de muestras. Sin embargo, la elevada prevalencia de resistencia a la meticilina motiva mayor prescripción de la vancomicina y que así ésta ejerza presión selectiva. Desde 1987 se detectan *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, fenómeno mediado por transposones (gen *vanA*), fenómeno del que se cree que pueda diseminarse al *S. aureus*, responsable de las resistencias a vancomicina aunque ésta afortunadamente es rara (en Estados Unidos no sobrepasan una docena los aislamientos).^{7,8} En el decenio de 1990 surgieron cepas de *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina (SAVI). En 1997 se reportó



Cuadro 1. Distribución por año de las cepas de *Staphylococcus aureus* según resistencia a meticilina y de acuerdo con una concentración mínima inhibitoria (CIM) a vancomicina de 2 µg/mL

| Año | S. <i>aureus</i> (n) | SASM (n) | SASM (%) | SASM-Vco2 (n) | SASM-Vco2 (%) | SARM (n) | SARM (%) | SARM-Vco2 (n) | SARM-Vco2 (%) |
|-------|----------------------|----------|----------|---------------|---------------|----------|----------|---------------|---------------|
| 2008 | 34 | 14 | 41.2 | 2 | 14.2 | 20 | 58.8 | 3 | 15% |
| 2009 | 40 | 13 | 32.5 | 0 | 0 | 27 | 67.5 | 3 | 11.1 |
| 2010 | 35 | 11 | 31.4 | 3 | 27.2 | 24 | 68.6 | 8 | 33.3 |
| 2011 | 33 | 15 | 45.5 | 2 | 13.3 | 18 | 54.5 | 3 | 16.6 |
| Total | 142 | 53 | 37.3 | 7 | 13.2 | 89 | 62.6 | 17 | 19.1 |

SASM: *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; Vco2: CIM a vancomicina de 2 µg/mL.

la primera cepa de SAVI heterogénea (SAVI h), expresión que actualmente representa al tipo de resistencia más frecuente, aunque es difícil de detectar.⁹ Se define SAVI h a una subpoblación resistente ($\leq 10^{-5}$ a 10^{-6} UFC) en un aislamiento total susceptible (CIM ≤ 2 µg/mL), se piensa que son precursores de los SAVI, con prevalencia de 2-13%. En la actualidad 80% de los SAVI h tienen una CIM a vancomicina ≥ 2 µg/mL.^{2,9} Debido a lo anterior existe mucha preocupación por los cambios de la CIM a vancomicina de *S. aureus*,^{3,4} además de que frecuentemente se detectan casos clínicos con escasa respuesta terapéutica, pese a que las CIM están en el límite alto pero dentro de lo considerado susceptible.

Holland y Fowler¹⁰ citaron en su editorial cuando menos 13 artículos en los que se demostró mala respuesta al tratamiento con vancomicina en infecciones por SARM conforme la CIM fuera más alta pero dentro del límite de susceptibilidad actualmente aceptado. Lo atribuyen a que la vancomicina no alcanza una relación óptima de área bajo la curva/CIM, esto obliga a los clínicos a aumentar la dosis de vancomicina o bien a cambiarla por otros antibióticos. Sin embargo, lo mismo ocurre en infecciones por SASM con CIM alta a vancomicina, tienen mala evolución aunque se traten con oxacilina. En la actualidad se considera a la CIM a vancomicina un marcador de algún factor en el microorganismo o en el

huésped que puede predecir una mala respuesta al tratamiento.

Para determinar la CIM se utilizan diversos métodos y esto complica su interpretación debido a variaciones en los resultados con uno u otro método. Es difícil diferenciar una CIM de 1 y 2 µg/mL. Van Hal y su grupo¹¹ y Kruzel y colaboradores¹² consideran que el patrón de referencia para medir la CIM es la microdilución en caldo y que existe una moderada relación con otros métodos; por ejemplo, el E-test es una dilución mayor cuando la CIM es baja, y una menor cuando la CIM es de 2 µg/mL. En comparación con los sistemas automatizados el MicroScan proporciona una dilución mayor y el Vitek 2 una menor. Además, el método de dilución en caldo con una CIM ≥ 2 µg/mL tiene la mejor relación de costo-beneficio para detectar heterorresistencia¹³ y se recomienda, sobre todo, cuando se manejan cepas congeladas,¹⁴ razón por la que recurrimos a este método.

De todos las cepas de estafilococos estudiadas 16.9% tuvieron una CIM a vancomicina de 2 µg/mL, cifra cuatro veces más alta que la reportada por Hawser y su grupo.⁷ El 19.1% de los SARM estudiados tenían la misma CIM, en una proporción cuatro veces mayor que la informada en la misma serie de 5.3%; no obstante, existen reportes en los que incluso 68.7% de los SARM

tienen CIM de 2 µg/mL.¹⁵ Estudios de gran escala, con más de 24,000 cepas de SARM, informan 16.2%,¹⁶ semejante al observado en nuestra serie. En todos estos reportes se utilizó el método de microdilución en caldo. Lo mismo sucede al comparar los resultados de los SASM, 13.2% tenían CIM a vancomicina de 2 µg/mL; alto si se compara con 3% reportado en la serie de Hawser y su grupo,⁷ aunque existen reportes de 23.2 y 26.1% en estudios donde emplearon el método de E-test.^{17,18}

En un estudio de 70 pacientes con neumonía por SARM¹⁹ se demostró que un aumento en la CIM a vancomicina de 1 a 2 µg/mL tiene una asociación independiente de falla al tratamiento y que la prevalencia de SAVI h es mayor con la CIM de 2 µg/mL, que actualmente se estima entre 10.5 y 15%.^{20,21}

Si bien el objetivo de nuestro estudio no fue determinar la evolución con los tratamientos, de acuerdo con otros reportes²⁰ nuestros pacientes tienen padecimientos de larga evolución y hospitalizaciones frecuentes, en nuestra serie sólo en tres pacientes la infección fue auténticamente adquirida en la comunidad.

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones: la muestra es pequeña y proviene de una sola institución, y no establecimos si al momento de tomar las muestras el paciente se encontraba con influencia de algún antimicrobiano.

CONCLUSIONES

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a metilicina es alta; la prevalencia de cepas de SARM y de SASM con CIM a vancomicina de 2 µg/mL es importante. No encontramos cepas con CIM ≥ 4. El clínico debe conocer los resultados de la CIM a vancomicina sobre todo cuando trata infecciones severas por *S.aureus* o con poca penetración

del antibiótico, como osteomielitis-endocarditis. Cuando la CIM se encuentre en 2 µg/mL conviene pensar en prescribir antibióticos alternos. El laboratorio de microbiología debe estar al tanto de las cepas con CIM ≥ 2 µg/mL y confirmarlas en los casos de infecciones severas.

REFERENCIAS

1. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52:285-292.
2. Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50 something-year –old antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med* 2011;78:465-471.
3. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
4. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011;52:975-981.
5. Rybak M, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus from the Infectious Disease Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infectious Disease Pharmacy. *Clin Infect Dis* 2009; 49:325-327.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement; M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2010.
7. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-200. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:219-224.
8. Hawkey PM. Low-level glycopeptide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and how to test it. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:2-9.
9. Van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:405-410.
10. Holland TL, Fowler VG. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl o pellet? *J Infect Dis* 2011;204:329-331.



11. Van Hal SJ, Barbagiannakos T, Jones M, Wehrhahn MC, Mercer J, Chen D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vancomycin susceptibility testing: methodology correlations, temporal trends and clonal patterns. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2284-2287.
12. Kruzal MC, Lewis CT, Welsh KJ, Lewis EM, Dundas NE, Mohr JF, et al. Determination of vancomycin and daptomycin MICs by different testing methods for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2011;49:2272-2273.
13. Van Hal SJ, Wehrhahn MC, Barbagiannakos T, Mercer J, et al. Performance of various testing methodologies for detection of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in bloodstream isolates. *J Clin Microbiol* 2011;49:1489-1494.
14. Edwards B, Milne K, Lawes T, Cook I, Robb A, Gould IM. Is vancomycin MIC "creep" method dependent? Analysis of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) susceptibility trends in blood isolates from North East Scotland 2006-10. *J Clin Microbiol* 2012;50:318-325.
15. Honda H, Doerm DC, Dunne M, Warren DK. The impact of vancomycin susceptibility on treatment outcomes among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis* 2011;11:335.
16. Tenover FC, Moellering RC, Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-1215.
17. Aguado JA, San-Juan R, Laluleza A, Sanz F, et al. High vancomycin MIC and complicated Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1099-1102.
18. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011;204:340-347.
19. Choi EY, Huh JW, Lim CM, Koh Y, et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2011;37:639-647.
20. Satola SW, Lessa FC, Ray SM, Bulens SN, et al. Clinical and laboratory characteristics of invasive infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates demonstrating a vancomycin MIC of 2 micrograms per milliliter: lack of effect of heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus* phenotype. *J Clin Microbiol* 2011;49:1583-1587.
21. Richter SS, Satola SW, Crispell EK, Heilmann KP, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* isolates with heterogeneous intermediate-level resistance to vancomycin in the United States. *J Clin Microbiol* 2011;49:4203-4207.



Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos

RESUMEN

Antecedentes: las adipocitocinas son péptidos producidos por el tejido adiposo que participan en la regulación de la resistencia a la insulina y la inflamación y juegan un papel decisivo en la enfermedad cardiovascular.

Objetivo: valorar las concentraciones circulantes de las adipocitocinas adiponectina y resistina en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos e hipertensos.

Material y método: estudio clínico, transversal; por el método de ELISA (RyDSystems Minneapolis) se determinaron las concentraciones séricas de adiponectina y resistina de pacientes diabéticos tipo 2, la mitad normotensos y la otra sin tratamiento antihipertensivo previo, y 40 sujetos normotensos no diabéticos; se utilizó el método estadístico ANOVA.

Resultados: se estudiaron 80 pacientes diabéticos tipo 2 (40 normotensos y 40 hipertensos sin tratamiento antihipertensivo previo) y 40 sujetos normotensos no diabéticos. Si bien el grupo control tuvo menores valores de resistina que el de pacientes diabéticos normotensos, no alcanzó significación estadística (13.3 vs 16.7 ng/mL, $p>0.05$). La coexistencia de hipertensión elevó significativamente los valores de resistina (25.9 ng/mL, $p<0.005$). A su vez, el grupo control tuvo valores significativamente mayores de adiponectina que los pacientes diabéticos normotensos (9.7 vs 7.5 $\mu\text{g/mL}$, $p<0.05$). La coexistencia de hipertensión no modificó significativamente los valores de esta adipocitocina (7.4 $\mu\text{g/mL}$, $p>0.05$).

Conclusiones: los pacientes diabéticos tienen mayores concentraciones de resistina y menores de adiponectina que los no diabéticos. La coexistencia de hipertensión aumenta significativamente los valores de resistina, pero no los de adiponectina; esto podría explicar la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con estas enfermedades.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, resistina, adiponectina, hipertensión arterial, inflamación.

Levels of Adipocytokines in Patients with Diabetes Type 2, Normotense and Hypertense

ABSTRACT

Background: Adipocytokines are adipocyte-secreted peptides that are involved in the pathways that lead to insulin resistance, inflammation and the development of cardiovascular disease.

Alberto Francisco Rubio-Guerra^{1,2}
Hilda Vargas-Robles³
Juan Antonio Suárez-Cuenca²
José Juan Lozano-Nuevo^{1,2}
Leticia Rodríguez-López^{1,2}
Montserrat Berenice Durán-Salgado^{1,2}
Bruno Alfonso Escalante-Acosta⁴

¹Unidad de Investigación Clínica-metabólica, Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud, Gobierno del Distrito Federal.

²Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, AC. México.

³Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

⁴Centro de Investigación y de Estudios Superiores, Monterrey, México.

Recibido: 12 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Plan de San Luis s/n, esquina Bandera
07330 México, DF
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Suárez-Cuenca JA, Lozano-Nuevo JJ y col. Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos. Med Int Méx 2014;30:146-151.



Objective: To evaluate the levels of the adipocytokines resistin and adiponectin in normotensive and hypertensive diabetic patients.

Material and methods: Clinical and transversal study; circulating levels of resistin and adiponectin were measured by ELISA (RyDSystems Minneapolis) in 80 type-2 diabetic patients (40 normotensive and 40 hypertensive naïve to antihypertensive therapy), and in 40 normotensive non-diabetic subjects. Statistical analysis was performed with ANOVA.

Results: We found a non-significantly decreased levels of resistin in control group when compared with diabetic normotensive patients, (13.5 vs 16.7 ng/mL $p > 0.05$); however, the coexistence of hypertension increased significantly (25.9 ng/mL $p < 0.005$) those values. We also observed increased values of adiponectin in control group when compared with diabetic normotensive patients (9.6 vs 7.5 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.05$), but the coexistence of hypertension did not modified those values significantly (7.4 $\mu\text{g/dL}$ $p > 0.05$).

Conclusions: Diabetic patients have increased levels of resistin and lower values of adiponectin when compared with non diabetic subjects, coexistence of hypertension increase the levels of resistin but do not modified adiponectin values, this may explain why diabetic patients (hypertensive or not) had more complications than normotensive patients.

Key words: type 2 diabetes, resistin, adiponectin, hypertension, inflammation.

Durante mucho tiempo el tejido adiposo se consideró inerte, diseñado para almacenar grasa; hoy se sabe que desempeña una actividad endocrina intensa que produce los mediadores que se muestran en el Cuadro 1: las adipocitocinas o adipocinas.¹

Las adipocitocinas participan en varias vías fisiopatológicas y tienen relación con mecanismos que promueven o inhiben la inflamación, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial, de esa forma pueden favorecer la enfermedad cardiovascular. Algunas tienen acciones antiaterogénicas y cardioprotectoras.²

La adiponectina es una hormona con actividad antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina, la función endotelial y posee un efecto antiaterogénico. Sus concentraciones

disminuidas se correlacionan con mayor riesgo de enfermedad coronaria.³

La resistina produce resistencia a la insulina (de allí su nombre) y disfunción endotelial, posee efecto aterogénico y favorece la enfermedad cardiovascular. Si bien su producción por el adipocito está bien demostrada, al parecer en el humano su principal origen es el macrófago y posee una importante actividad proinflamatoria.^{2,4}

La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial cursan con disfunción endotelial, un estado proinflamatorio que favorece la aterosclerosis.⁵ Algunos autores sugieren que los valores séricos aumentados de resistina y las concentraciones disminuidas de adiponectina⁶ son factores que influyen en el inicio de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 1. Hormonas producidas por el tejido adiposo

| Participación en la inflamación | Acciones metabólicas | Efectos vasomotores | Procoagulantes |
|---|----------------------|---------------------|--|
| Factor de necrosis tumoral α | Adiponectina | Angiotensina | Inhibidor del activador del plasminógeno-1 |
| Interleucinas (1 β , 6) | Resistina | Prorrenina | |
| Factor de crecimiento globular β -1 | Leptina | | |
| Resistina | Visfatina | | |
| Omentina (antiinflamatoria) | Omentina | | |
| | Apelina | | |

El propósito de este trabajo es evaluar las concentraciones circulantes de adiponectina y resistina en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos y compararlos con los de un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico y transversal, efectuado en pacientes en quienes se determinaron las concentraciones séricas de adiponectina y resistina (ELISA, RyDSystems Minneapolis) y sus valores se compararon con los de sujetos no diabéticos normotensos.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardiaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina > 2.5 mg/dL) y diabetes mellitus tipo 1, antecedentes de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, tratamiento con antihipertensivos, estatinas y glitazonas.

Todas las muestras se tomaron por punción venosa (aproximadamente 15 mL), después de ayuno de 8 horas, en tubos sin anticoagulante. Las muestras se centrifugaron a 800 rpm durante 15 minutos, posteriormente se separó el suero para ser procesado.

Las determinaciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFÉ), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicé-

ridos (triglicérido-PAP) fueron inmediatas. La cuantificación de LDL se realizó mediante el método de Friedewald en pacientes con valores de triglicéridos menores de 400 mg/dL, y en quienes tuvieron valores superiores se determinaron directamente. Las muestras para cuantificación de adipocitocinas se congelaron a -70° C hasta el momento de su determinación, lo que se realizó por medio de reactivos disponibles en forma comercial, por personal que desconocía el grupo al que pertenecían los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética e Investigación del Hospital General de Ticomán, Servicios de Salud del Gobierno del Distrito Federal y se realizó de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki. Antes de ser incluidos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

El método estadístico utilizado fue el análisis de variancia (ANOVA). Los datos se presentan como media \pm desviación estándar y se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 80 pacientes diabéticos (40 normotensos y 40 hipertensos). Las características basales de los pacientes y controles se muestran en el Cuadro 2. La edad, la distribución por sexo,

Cuadro 2. Características basales de los pacientes

| | Control | Diabetes mellitus y normotensión | Diabetes mellitus e hipertensión | p |
|-------------------------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Edad | 58±11 | 58±10 | 60±9 | NS |
| Sexo (M/F) | 19/21 | 18/22 | 16/24 | NS |
| Glucemia (mg/dL) | 100±11* | 135±25 | 133±29 | <0.001* |
| Hemoglobina glucosilada (%) | 5+ | 6 | 6 | <0.001* |
| LDL (mg/dL) | 127.8±24 | 127.5±26 | 125 ±29 | NS |
| Albuminuria (mg/24 h) | 63±15 | 358±61 | 493±73* | <0.001* |
| Presión arterial (mmHg) | 122/76 | 124/74 | 175/93* | <0.001* |
| IMC | 29.8 ±6 | 30.4 ±5 | 30.4 ±5 | NS |
| Antecedentes de diabetes mellitus 2 | | 8.48 años | 8.36 años | NS |

NS: no significativo; * diferencia estadística.

las concentraciones de lípidos y el índice de masa corporal son similares, aunque se encontraron diferencias significativas en los valores de glucemia en el grupo control y en los valores de albuminuria y las cifras de presión arterial de los sujetos hipertensos.

El grupo control tuvo menores valores de resistina que el de pacientes diabéticos normotensos, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (13.3 vs 16.7 ng/mL, $p>0.05$), la coexistencia de hipertensión elevó significativamente los valores de resistina (25.9 ng/mL, $p<0.005$). A su vez, el grupo control tuvo valores significativamente mayores de adiponectina que el de pacientes diabéticos normotensos (9.7 vs 7.5 $\mu\text{g/mL}$ $p<0.05$). La coexistencia de hipertensión no modificó significativamente los valores de esta adipocitocina (7.4 $\mu\text{g/mL}$, $p>0.05$). Figura 1

DISCUSIÓN

Los pacientes diabéticos tienen concentraciones significativamente menores de adiponectina que los sujetos no diabéticos. En los diabéticos se encontró que la coexistencia de hipertensión no modifica significativamente los valores de adipocina. A su vez, los valores de resistina, aunque menores, no mostraron diferencia

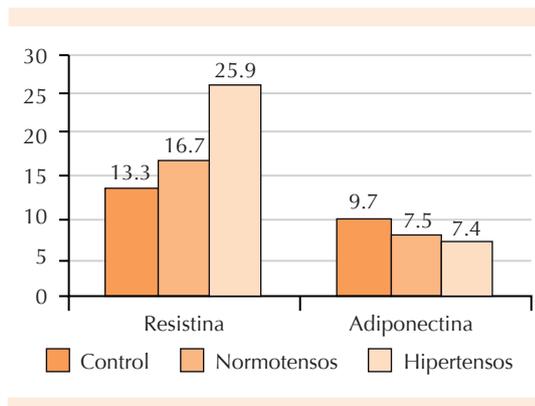


Figura 1. Valores de adipocinas en los distintos grupos.

significativa en sujetos normotensos, fueran o no diabéticos; sin embargo, la coexistencia de hipertensión aumentó significativamente los valores de la hormona.

Al realizar el análisis estadístico, el diseño del estudio con determinación de las concentraciones de adipocinas por duplicado permitió tomar en cuenta la variación interpersonal. Además, la inclusión de un grupo control y de pacientes diabéticos hipertensos sin tratamiento antihipertensivo, y sin tratamiento previo con estatinas o glitazonas (fármacos que modifican las concentraciones de esas moléculas),^{4,5} permite tener resultados confiables y hacer un análisis sin sesgos y llegar a conclusiones válidas.

Al contrario de nosotros, Schindler y su grupo no encontraron diferencia en las concentraciones de ambas adipocinas entre sujetos diabéticos y no diabéticos, con síndrome metabólico.⁷

Otros reportes señalan el riesgo de diabetes mellitus o hipertensión en quienes tienen concentraciones aumentadas de resistina o disminuidas de adiponectina,^{6,8} pero no muestran los valores de las hormonas en quienes ya padecen las enfermedades. El nuestro parece ser el primer reporte en México de los valores de ambas adipocinas en sujetos diabéticos normales, diabéticos y diabéticos con hipertensión.

La hipoadiponectinemia y la hiperresistinemia se han asociado con incremento del riesgo cardiovascular. Las modificaciones en la proporción de ambas adipocinas deben tener mayor repercusión en la aterosclerosis que sus valores aislados;⁵ por eso nuestros hallazgos, con menores concentraciones de adiponectina y mayores de resistina en pacientes diabéticos explican, al menos en parte, la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, de hecho, nuestro grupo encontró que las concentraciones de resistina se correlacionan con el grosor íntima-media en pacientes diabéticos hipertensos.⁵

El que las concentraciones de resistina sean mayores en los hipertensos también contribuye al mayor daño a órgano blanco; se ha reportado que las concentraciones aumentadas de esta adipocina favorecen la proteinuria y el daño renal.⁹ En nuestro estudio los pacientes hipertensos mostraron concentraciones más elevadas de resistina y albuminuria (Cuadro 2).

Nuestros resultados también sirven para orientar la decisión del tratamiento de estos pacientes; se sugiere la indicación de fármacos antihipertensivos (inhibidores del eje renina angiotensina, calcioantagonistas)¹⁰ e hipoglucemiantes (gli-

tazonas, inhibidores dpp-4)¹¹ y estatinas⁵ que reduzcan las concentraciones de resistina e incrementen las de adiponectina.

CONCLUSIÓN

A diferencia de lo reportado en otros países, en México los pacientes diabéticos tienen mayores concentraciones de resistina y menores de adiponectina que los no diabéticos. La coexistencia de hipertensión aumenta significativamente los valores de resistina, pero no los de adiponectina, esto debe contribuir a la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con ambas enfermedades.

Al diseñar el tratamiento de estos pacientes es recomendable incluir fármacos que modifiquen favorablemente las concentraciones de ambas adipocinas.

REFERENCIAS

1. Rubio-Guerra AF. Adipocitocinas. Regulación del equilibrio energético y de la resistencia a la insulina. En: Rubio AF. Síndrome metabólico. México: Nieto Editores, 2008;29-35.
2. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today* 2012 Apr 25. Doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05602.x
3. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:888-896.
4. Lozano-Nuevo JJ, Estrada-García T, Vargas-Robles H, Escalante-Acosta BA, Rubio-Guerra AF. Correlation between circulating adhesion molecules and resistin levels in hypertensive type-2 diabetic patients. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:27-31.
5. Rubio-Guerra AF, Cabrera-Miranda JL, Vargas-Robles H, Maceda-Serrano A, Lozano-Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. Correlation between Levels of circulating adipokines and adiponectin/resistin index with carotid intima-media thickness in hypertensive type 2 Diabetic Patients. *Cardiology* 2013;125:150-153.
6. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, et al. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2008;51:534-539.



7. Schindler K, Vila G, Hoppichler F, Lechleitner M, et al. The impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. *Obes Facts* 2012;5:270-276.
8. Jee SH, Ahn CW, Park JS, Park CG, et al. Serum adiponectin and type 2 diabetes: a 6-year follow-up cohort study. *Diabetes Metab J* 2013;37:252-261.
9. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 2007;50:708-714.
10. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano-Nuevo JJ, Elizalde-Barrera CI, et al. Beneficial effect of combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type-2 diabetes. *Exp & Clin Cardiol* 2012;17:202-204.
11. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin, with pioglitazone improves glycaemic control, lipid profiles and beta-cell function in db/db mice. *Br J Pharmacol* 2009;157:415-426.



Factores de riesgo de síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 16 años

Magali Morales-Viveros
Alexis Jardón-Reyes

Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Medicina Familiar núm. 79 Valle Ceylán, Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones, constituido por obesidad central, disminución del colesterol de alta densidad (cHDL), elevación de triglicéridos, hipertensión arterial sistémica e hiperglucemia. En México no se tiene evidencia del registro de síndrome metabólico en población infantil.

Objetivo: identificar los indicadores clínicos y bioquímicos de riesgo de síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 16 años.

Material y método: estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo efectuado en la Telesecundaria Ricardo Flores Magón, ubicada en el Estado de México. Se obtuvieron: historia clínica y datos de presión arterial, índice de masa corporal, acné, acantosis nigricans y glucosa capilar.

Resultados: se estudiaron 101 adolescentes; los indicadores clínicos y bioquímicos identificados como factores de riesgo de síndrome metabólico de acuerdo con el sexo fueron: en el masculino obesidad en 5 sujetos (11%), acantosis nigricans en 15 (30%), acné en 7 (14%), glucosa capilar alterada en 9 (18%) y presión arterial alterada en 6 (13%). En tanto que en el sexo femenino se encontró obesidad en 9 (17%), presión arterial alterada en 9 (17%), acné en 4 (7.8%), acantosis nigricans en 13 (25%) y glucosa capilar alterada en 7 (13%).

Conclusiones: cada día existe mayor número de factores de riesgo de síndrome metabólico. Debido a la mínima búsqueda de éstos en la población infantil se continúa favoreciendo el diagnóstico tardío y sus complicaciones. Son importantes las acciones preventivas para identificar este tipo de padecimientos en los adolescentes.

Palabras clave: síndrome metabólico, adolescentes, obesidad, sobrepeso, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hiperglucemia, población infantil.

Risk Factors of Metabolic Syndrome in Adolescents of 12-16 Years Old

Recibido: 14 de septiembre de 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dra. Magali Morales Viveros
Blvd. Lomas de la Hacienda 2
52925 Atizapán de Zaragoza, Estado de México
magalimoralesv@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Viveros M, Jardón-Reyes A. Factores de riesgo de síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 16 años. Med Int Méx 2014;30:152-158.

ABSTRACT

Background: The metabolic syndrome is the set of disturbances, which includes: central obesity, decreased high-density cholesterol (HDL-C), elevated triglycerides, systemic hypertension and hyperglycemia. In Mexico there is no evidence on the record of metabolic syndrome in children.

Objective: To identify the clinical and biochemical markers of risk of metabolic syndrome in 12-16 years old adolescents.



Material and method: An observational, prospective, transversal and descriptive study was done at Telesecundaria Ricardo Flores Magón, located in Estado de México. The universe of the sample included 50 men and 51 women. We obtained data about: medical history, blood pressure, body mass index, acne, acanthosis nigricans and capillary glucose.

Results: In clinical and biochemical indicators considered risk factors of metabolic syndrome, parameters according to sex were highlighted and in male subjects obesity was reported in 5 (11%), acanthosis nigricans in 15 (30%), acne in 7 (14%), altered capillary glucose in 9 (18%) and altered blood pressure in 6 (13%). While in female obesity was found in 9 (17%), altered blood pressure in 9 (17%), acne in 4 (7.8%), acanthosis nigricans in 13 (25%) and altered capillary glucose in 7 (13%).

Conclusions: There are increasingly larger numbers of factors contributing to the development of metabolic syndrome. The minimal search of these factors among children favors the delayed diagnosis and its complications. Therefore, preventive measures are important to detect this type of illness in adolescents, who because of their age, represent the future of Mexico.

Key words: metabolic syndrome, adolescents, obesity, overweight, hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, children.

El síndrome metabólico incluye: obesidad central, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica; el mecanismo común fisiopatológico de éstas y su efecto aterogénico favorecen el alto riesgo cardiovascular. Su aparición en población adulta se ha relacionado con sobrepeso u obesidad (particularmente de distribución central), sedentarismo, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, acantosis nigricans, antecedente familiar de diabetes mellitus, antecedente de intolerancia a los carbohidratos y etnicidad (los latinos, los hispanoamericanos, los afroamericanos y los grupos indígenas reportan mayor riesgo).¹ En México no hay evidencia del registro de síndrome metabólico en población infantil; sin embargo, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, 35% de los adolescentes tiene sobrepeso u obesidad. A nivel nacional esto representa alrededor de 6,325,131 individuos entre 12 y 19 años de edad. Además, indica que

sobrepeso y uno por cada diez sufre obesidad. La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes fue de alrededor de 35.8% para el sexo femenino (lo que representa 3,175,711 adolescentes del sexo femenino en todo el país) y 34.1% en el sexo masculino (3,148,146 adolescentes varones) en 2012.

La proporción de sobrepeso fue más alta en mujeres (23.7%) que en hombres (19.6%, 4 puntos porcentuales más) y con respecto a la obesidad los datos revelan que el porcentaje de adolescentes de sexo masculino con obesidad fue mayor (14.5%) que en el femenino (12.1%, 2.4 puntos porcentuales más). El aumento de 2006 a 2012 fue de 5% para los sexos combinados (0.28 puntos porcentuales/año); el aumento en el sexo femenino fue de 7% (0.40 puntos porcentuales/año) y en el masculino de 3% (0.18 puntos porcentuales/año).

Al considerar la creciente importancia de los casos de diabetes e hipertensión en edades tem-

pranas, la ENSANUT 2012 incluyó la revisión de los diagnósticos previos de estas afecciones entre los adolescentes.

Únicamente 0.7% reportó haber recibido previamente el diagnóstico de diabetes, por lo que esta proporción es mayor en mujeres (0.8%) que en hombres (0.6%), con proporción mayor entre las mujeres de 16 a 19 años de edad (0.95 vs 0.47% en hombres del mismo grupo de edad).

Con respecto al diagnóstico previo de hipertensión, éste se reportó en 1.8% de los adolescentes, por lo que es igualmente mayor entre mujeres con 2.5% que en hombres con 1.2%.

Entre las mujeres de 16 a 19 años esta cifra alcanza 4%, en tanto que para los hombres en el mismo intervalo llega a 2.2%. El reto que implican los padecimientos crónicos comienza a notarse desde la adolescencia, por lo que deben fortalecerse las estrategias de prevención temprana.²

Se tiene amplia evidencia en la bibliografía que apoya la asociación entre obesidad en la edad pediátrica y diversas enfermedades. Un niño con sobrepeso u obesidad que no es tratado persistirá con el problema hasta la vida adulta, con las resultantes enfermedades crónico-degenerativas asociadas.

Desde que un niño padece sobrepeso tiene complicaciones que pueden clasificarse en inmediatas, intermedias y tardías de acuerdo con el lapso que transcurre entre el inicio del sobrepeso y la aparición de las manifestaciones asociadas:

Inmediatas. Con el simple hecho de padecer sobrepeso se observa incremento de las alteraciones ortopédicas (como pie plano), resistencia a la insulina, incremento de andrógenos, aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y de triglicéridos, así como alteraciones

pulmonares, menstruales, diabetes mellitus 2 y psicológicas (como autoimagen deteriorada).

Mediatas. En un lapso de dos a cuatro años después del inicio de la obesidad, se incrementa el riesgo de padecer, además de las manifestaciones inmediatas: hipertensión arterial (diez veces más), hipercolesterolemia (cuatro veces más), lipoproteínas de baja densidad altas (tres veces más) y lipoproteínas de alta densidad bajas (ocho veces más).

Tardías. Si la obesidad persiste hasta la edad adulta, además del agravamiento de las complicaciones mediatas, se tendrán incidencias y prevalencias altas de enfermedades coronarias, hipertensión vascular, enfermedad renal vascular, aterosclerosis, artritis y ciertas neoplasias, mismas que elevan la morbilidad y explican la mortalidad en la vida adulta.

La evaluación antropométrica es la medición de las dimensiones físicas del cuerpo humano en diferentes edades y su comparación con estándares de referencia. A partir de ello, el clínico puede determinar las anomalías en el crecimiento y desarrollo.

Es claro que el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en pediatría debe ser integral, de ahí que los indicadores antropométricos tienen un gran valor de tamizaje en la construcción del diagnóstico. Sin embargo, no hay que perder de vista que éstos deben complementarse con indicadores clínicos y en ocasiones bioquímicos, pues los alcances de la antropometría no permiten establecer las causas de la obesidad ni el diagnóstico final completo.

El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet es el cociente que resulta de dividir el peso corporal (en kilogramos) entre el cuadrado de la estatura (en metros) y se usa en estudios epidemiológicos para estimar la gravedad de la obesidad



en adultos. En el caso de la población adulta, un punto de corte de 25 es indicativo de sobrepeso y un valor de 30 o superior indica obesidad.

Estos puntos de corte se relacionan con aumento de las comorbilidades y la mortalidad por enfermedades asociadas con el sobrepeso y la obesidad, y se reconocen internacionalmente, por lo que se usan para hacer comparaciones entre estudios y entre países.

Además de su uso en adultos, actualmente varios comités de expertos de distintos ámbitos y países, incluido México, recomiendan que el IMC para la edad se utilice para evaluar sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. Su recomendación se basa, entre otros aspectos, en que tiene una correlación positiva con la adiposidad en estas edades; el IMC en la infancia y sus cambios en esta etapa se asocian con factores de riesgo de enfermedad coronaria y de otras enfermedades crónicas. A pesar de su utilidad práctica, es importante dejar en claro que el IMC representa la masa grasa y la masa libre de grasa, por lo que es un medidor de peso (o masa), pero no de adiposidad como tal.

Cuando se desea comparar a un niño o a un grupo de niños con una población de referencia, cada índice, en este caso el IMC, puede expresarse en distintas formas, según el objetivo que se persiga: el puntaje Z y los percentiles son las formas más comunes. El percentil es la posición de un individuo respecto al dado por una población de referencia, expresada en términos de qué porcentaje del grupo o individuos es igual o diferente.

Los percentiles son de uso general en la clínica debido a que pueden utilizarse para vigilar el crecimiento o evolución del indicador en el tiempo.

En la revisión de las recomendaciones, los expertos del comité de 2005 optaron por lla-

marle sobrepeso y obesidad a los valores de IMC correspondientes a los percentiles iguales o mayores de 85 y menores de 95, e iguales o mayores a 95, respectivamente.³

Desde 1998, la Organización Mundial de la Salud considera a la obesidad una epidemia global que constituye un importante problema de salud pública. Los estudios epidemiológicos sugieren que las causas principales se relacionan con los cambios ambientales y del estilo de vida ocurridos en las últimas décadas. Además, 30 a 60% de la población de la región no logra siquiera realizar el mínimo de actividad física recomendado.

En los adolescentes esta falta de actividad física es especialmente preocupante, porque el desarrollo de hábitos saludables se logra en esta etapa y éstos generalmente se mantienen durante toda la vida.

Con respecto a la etapa temprana de la vida, existen estudios que han observado una clara relación dosis-respuesta entre la duración de la lactancia materna y la prevalencia del sobrepeso u obesidad. Los niños y niñas que habían sido amamantados durante al menos seis meses tuvieron 22 a 30% y más de 40% menos probabilidades de padecer sobrepeso y obesidad, respectivamente.

El tiempo ante el televisor se asocia significativamente con el riesgo de obesidad y el cambio de hábitos de comportamiento por parte de la población en los lugares gravemente afectados por la violencia criminal.⁴

La coexistencia de tres o más de los siguientes factores: obesidad abdominal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial, aumenta notablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus 2.⁵ El riesgo de enfermedad metabólica y de muerte que conlleva

va el síndrome metabólico en la población adulta no se observa en la pediátrica. Sin embargo, se ha comprobado que el proceso patológico y los factores de riesgo asociados se inician durante la infancia.⁶

No menos importante es la persistencia de los componentes del síndrome metabólico a través del tiempo; se ha demostrado que 60% de los niños con alto riesgo de enfermedad cardiovascular conservan esta condición al llegar a la edad adulta.⁷

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo efectuado en la Telesecundaria Ricardo Flores Magón, ubicada en la calle Zacatecas s/n, colonia Valle Ceylán, Tlalnepantla, Estado de México.

Se incluyeron 101 sujetos, de uno y otro sexo, entre 12 y 16 años de edad, con el consentimiento informado del tutor. El universo de muestra incluyó a 50 hombres y 51 mujeres inscritos durante el periodo académico 2012-2013.

La integración de participantes y tutores fue con invitación personalizada en la dirección escolar, previa explicación de los objetivos; a quienes aceptaron, se les exploró en un salón de clases, a través de la evaluación clínica de medidas antropométricas, utilizando una báscula análoga calibrada y cinta métrica marca SECA, se procuró que usaran el mínimo de ropa; con los datos de peso y talla se calculó el IMC con la fórmula de Quetelet, y se comparó el resultado con las tablas del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC-2005), se consideró que por arriba del percentil 85 había sobrepeso y arriba del percentil 95 obesidad.

La toma de la presión arterial se realizó con bolsa neumática para niño y adulto, cuidando

que abarcara más de 50% de la circunferencia del brazo y un estetoscopio pediátrico y para adulto marca Littman, con el sujeto en posición supina se determinó como presión sistólica al identificar la fase I de Korotkoff y la diastólica en la fase V, una vez determinado el valor de la presión arterial, éste se comparó según los parámetros del Programa Nacional de Educación en Hipertensión en Niños y Adolescentes de Estados Unidos para determinar si estaba o no alterado.⁸

La determinación de glucosa se realizó en muestra de sangre capilar del dedo medio o anular, con apoyo de un glucómetro portátil One Touch® Select Simple®, el tiempo de medición es de cinco segundos.

La medición de la cintura se efectuó en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca, con el sujeto en posición erguida (de pie) y al final de una espiración forzada.

Se consideraron factores de riesgo de síndrome metabólico: obesidad (IMC > percentil 95 para edad y sexo), sobrepeso (IMC 85-95), presión arterial alterada (sistólica o diastólica) arriba del percentil 90 para la edad, género y altura; glucosa capilar en ayuno mayor de 100 mg/dL, acantosis nigricans y acné.

RESULTADOS

Se estudiaron 101 individuos, la mitad de ellos de sexo masculino; 59.4% con carga genética para obesidad, 55.4% con hipertensión arterial, 65.3% para diabetes mellitus 2 y 41.5% para dislipidemia; además de que 54.5% de los participantes refirió sedentarismo importante y 63.3% consumía comida chatarra más de tres veces por semana.

Entre los indicadores clínicos y bioquímicos, considerados factores de riesgo de síndrome



metabólico, destacaron parámetros de acuerdo con el sexo. En el masculino se reportó obesidad en 5 sujetos (11%), acantosis nigricans en 15 (30%), acné en 7 (14%), glucosa capilar alterada en 9 (18%) y presión arterial alterada en 6 (13%). En el sexo femenino se encontró obesidad en 9 (17%), presión arterial alterada en 9 (17%), acné en 4 (7.8%), acantosis nigricans en 13 (25%) y glucosa capilar alterada en 7 (13%). Cuadro 1 y Figura 1

DISCUSIÓN

La distribución de los participantes por sexo mostró una diferencia porcentual mínima a favor de las mujeres, por lo que puede considerarse que hubo homogeneidad respecto al género. Se determinaron los parámetros que componen al síndrome metabólico en la población infantil participante, y se comprobó la importancia de los factores hereditarios.

Semejante a lo reportado por Weiss en Estados Unidos, en esta investigación destacan el sobrepeso y la obesidad como los datos clínicos con frecuencias relativamente elevadas,

Cuadro 1. Valoración clínica de los participantes

| Indicador | Hombres | Mujeres |
|----------------------------|----------|----------|
| Desnutridos | 7 (14%) | 2 (4%) |
| Normal | 29 (58%) | 30 (59%) |
| Sobrepeso | 9 (20%) | 10 (20%) |
| Obesidad | 5 (11%) | 9 (17%) |
| Presión arterial | | |
| Normal | 44 (87%) | 42 (83%) |
| Alterada | 6 (13%) | 9 (17%) |
| Acné | | |
| Sí | 7 | 4 |
| No | 43 | 47 |
| Acantosis nigricans | | |
| Sí | 15 | 13 |
| No | 35 | 38 |
| Glucosa capilar | | |
| Normal | 41 (82%) | 44 (86%) |
| Alterada | 9 (18%) | 7 (14%) |

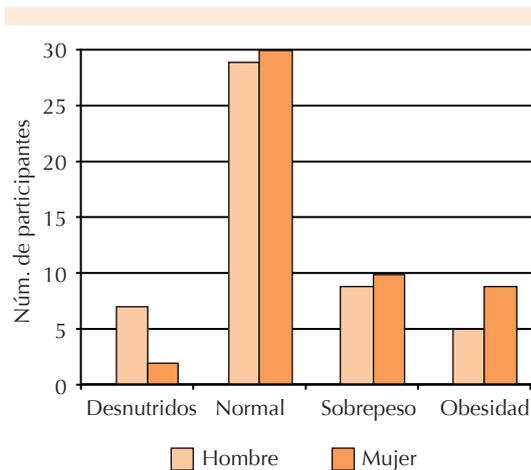


Figura 1. Distribución de los participantes por índice de masa corporal.

circunstancia que amerita atención especial porque reconoce que la obesidad tiene gran importancia en la aparición de resistencia a la insulina y, con ello, del síndrome metabólico y representa un factor de riesgo sumamente modificable si se incide en el estilo de vida del individuo, especialmente en la dieta y el ejercicio.⁹

Se obtuvo un elevado porcentaje de alteración de la presión arterial en el grupo participante, situación que, por tratarse de población infantil y aparentemente sana, no se esperaba, lo que refuerza la necesidad de retomar un tamizaje fuera de los límites generalmente establecidos.

Aunque sin significación estadística, la identificación de acantosis nigricans y acné cobra relevancia para la conformación del síndrome metabólico, si se considera que los sujetos estaban aparentemente sanos.

La glucosa capilar alterada debe mantenerse en observación a pesar de los pocos casos con cifras mayores a 100 mg/dL en este estudio; se deberá contar con nuevos controles de glucosa central y

reforzar la búsqueda intencionada del síndrome metabólico en población infantil.¹⁰

REFERENCIAS

1. Bautista SL, Saldaña CM, Hernández PJ. Síndrome metabólico en población de 6-16 años de edad en primer nivel de atención. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2010;53.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. México 2012;88-90,168-170.
3. Kauffer HM, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 2008;65:502-515.
4. Córdova VJA, Barriguete MJA, Rivera MME, Manuell LG, Mancha MC. Sobrepeso y obesidad. Situación actual y perspectivas. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2010;8:203-206.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
6. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the Young Committee (Council on cardiovascular in the young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation* 2003;107:1448-1453.
7. Katzmarzyk PT, Pérusse L, Malina RM, Bergeron J, et al. Stability of indicators of metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adult: the Québec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:190-195.
8. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. *Official journal of the American Academy of Pediatrics*. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/114/2/s2/555>
9. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
10. Cárdenas-Villareal VM y col. Prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes. *Arch Cardiol Mex* 2010;80:19-26.



Sepsis

RESUMEN

La sepsis es una enfermedad muy frecuente en los servicios de Medicina Interna que ha aumentado paulatinamente en los últimos años; en México ocurren 40,957 casos por año, con mortalidad de 30%, por lo que es primordial el adecuado control de los pacientes con sepsis. En este artículo se presenta una revisión sistematizada de la sepsis, desde conceptos generales que permitirán llegar al diagnóstico temprano y adecuado de la sepsis y sus complicaciones, así como del tratamiento que se recomienda actualmente.

Palabras clave: sepsis, diagnóstico, tratamiento.

Jair Francisco Martín-Ramírez¹
Andrés Domínguez-Borgua²
Al David Vázquez-Flores³

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

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

³ Residente de cuarto año de Medicina Interna.
Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

Sepsis

ABSTRACT

Sepsis is a common pathology in internal medicine, which has been increased gradually in recent years. In Mexico there are 40,957 cases per year with mortality of 30%; so it is paramount the adequate control of patients with sepsis. This paper presents a systematic review of sepsis with general concepts that allow us to reach early and adequate diagnosis of sepsis and its complications, as well as the management currently recommended.

Key words: sepsis, diagnosis, treatment.

Recibido: 9 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Jair Francisco Martín Ramírez
Hospital Regional Tlalnepantla
Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco
54090 Estado de México, México
jair_13@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A, Vázquez-Flores AD. Sepsis. Med Int Méx 2014;30:159-175.

La sepsis es una enfermedad común en todos los servicios de Medicina Interna que en los últimos años se ha incrementado su incidencia, sobre todo de la severa y del choque séptico. Su tratamiento es un tema de discusión pero ésta debemos ubicarla en nuestro contexto y realidad. La epidemiología ha sido evolutiva, a finales del decenio de 1970 ocurrían 164,000 casos en Estados Unidos, para el año 2000 la incidencia aumentó a más de 650,000 casos, quizá como consecuencia de la edad avanzada, inmunosupresión e infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos.¹

En México, Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que la mortalidad es de 30% y los costos de atención ascienden de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, lo que muestra la repercusión de la sepsis en nuestro país.²

Definiciones

Antes de 1992 la definición de sepsis era confusa, incluso los términos infección, sepsis, septicemia y bacteremia se utilizaban como sinónimos. En 1992, con base en la revisión de Roger C Bone de las fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron el consenso que definía a la sepsis y dieron el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que permitió unificar criterios e iniciar las bases de la vigilancia y del tratamiento de la sepsis.

La introducción del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica permitió clasificar la respuesta en padecimientos no infecciosos, como traumatismos, quemaduras,

pancreatitis, cirugías, entre otros, y los infecciosos, que le dio el nombre a la sepsis, con lo que se llegó a la conceptualización actualmente válida (Cuadro 1).

Fisiopatología

Una vez que se conocen las definiciones y los criterios que comprenden el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis, es importante entender los mecanismos fisiopatológicos que los desencadenan, ya que no sólo

Cuadro 1. Definiciones relacionadas con sepsis

| Bacteremia | Bacterias en sangre (hemocultivo positivo) |
|--|--|
| Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica | Respuesta sistémica a una gran cantidad de estímulos, manifestada por dos o más de los siguientes criterios: 1. Frecuencia cardíaca > 90/min 2. Hiperventilación; frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO ₂ menor de 32 mmHg 3. Leucocitos > 12,000 mm ³ , < 4,000 mm ³ o >10% de bandas 4. Temperatura > 38°C o < 36°C |
| Sepsis | Respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección que puede generar una reacción inflamatoria generalizada que a la larga puede inducir disfunción orgánica múltiple |
| Sepsis severa | Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental |
| Choque séptico | Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir, pero no están limitadas, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental |
| Disfunción orgánica múltiple | Función orgánica alterada en un paciente críticamente enfermo en el que la homeostasia no puede mantenerse sin intervención |



la virulencia de los microorganismos desencadenantes conlleva a la respuesta sistémica, más bien es la cascada de citocinas que desencadena.

La infección sistémica por bacterias gramnegativas es la situación que más se estudia en modelos experimentales y humanos. El factor de virulencia más constante de estos microorganismos gramnegativos es una endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria, es un lipopolisacárido que se libera hacia el torrente sanguíneo cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de lipopolisacárido, que tiene un peso aproximado de 65 kDa y concentraciones séricas de 2-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pero puede incrementarse hasta 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en caso de inflamación sistémica. Esta proteína fijadora de lipopolisacárido forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano que cataliza la unión de éste al receptor CD14 en el macrófago, lo que resulta en síntesis de citocinas proinflamatorias. Otro papel de la proteína fijadora de lipopolisacárido es unir este último con lipoproteínas de alta densidad, lo que neutraliza el lipopolisacárido y, en teoría, se logra el equilibrio durante la endotoxemia. La proteína fijadora de lipopolisacárido también tiene efectos de opsonización que facilitan la fagocitosis de bacterias gramnegativas.^{3,4}

La respuesta inmunitaria es correctamente controlada y por lo general se autorregula de manera efectiva para limitar las infecciones y promover la reparación celular y tisular. Normalmente este equilibrio se da a través de la cascada de citocinas: proinflamatorias, como el TNF- α , las interleucinas 1 y 12 y el interferón gamma, y señales antiinflamatorias, como interleucinas 10, 4 y 6 y el factor de crecimiento transformador beta, el antagonista del receptor de interleucina 1 y algunas prostaglandinas. En el caso de que predomine la respuesta proinflamatoria sobre-

viene la sepsis; sin embargo, en el caso de que predomine la respuesta antiinflamatoria ocurre un estado de inmunosupresión relativa.⁵

Durante la sepsis las células endoteliales pierden trombomodulina y heparansulfato (que actúa como cofactor para la antitrombina III), se incrementa la síntesis de factor tisular que impide la activación de proteína C que, al igual que su cofactor, la proteína S inactiva los cofactores para la respuesta procoagulante, principalmente los factores Va y VIIIa, lo que modifica el equilibrio procoagulante-anticoagulante con franco predominio procoagulante, que provoca trombosis microvascular en diversos órganos, hipoperfusión celular y disfunción orgánica múltiple.⁶

Ahora bien, es importante determinar cómo los procesos inflamatorios sistémicos llevan a un estado de vasodilatación generalizada y está determinado principalmente por el óxido nítrico (NO). La síntesis del óxido nítrico por la célula endotelial, catalizada por la familia de las óxido nítrico sintasas a partir del aminoácido L-arginina, es responsable del tono vasodilatador, esencial para la regulación de la presión arterial y una síntesis excesiva puede ser responsable de la hipotensión resistente del choque séptico. Las citocinas proinflamatorias estimulan la liberación masiva endotelial de esta sustancia al inducir la expresión de una isoforma, diferente de la habitual, de la enzima sintasa de óxido nítrico. Además, esta liberación desmesurada de óxido nítrico desencadena un mecanismo de actuación diferente del habitual. En condiciones fisiológicas, el óxido nítrico ejerce sus efectos mediante la activación de la fracción soluble de la enzima guanilato ciclasa, con el consiguiente aumento en la concentración del segundo mensajero guanosina monofosfato cíclico (cGMP). En este nuevo marco hiperproductor, el óxido nítrico actúa independientemente de la cGMP, ya sea aumentando la ribosilación de ADP en las proteínas plaquetarias, inactivando enzimas

mitocondriales, o dañando el ADN, en definitiva, causando daño celular intenso irreversible en la microcirculación, lo que lleva a la vasodilatación generalizada y, por ende, a un estado de hipoperfusión generalizada que produce un estado de choque.⁷

Otro mecanismo fisiopatológico que puede originar sepsis es la insuficiencia suprarrenal relativa o asociada con sepsis, éste es el resultado de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por citocinas proinflamatorias. La endotoxemia que resulta durante la sepsis estimula la producción de interleucinas 1 y 6 y el TNF- α . Las interleucinas 1 y 6 son activadores hipotalámicos que aumentan la liberación de la hormona liberadora de corticotropina, lo que aumenta la secreción de cortisol, el TNF- α es inductor de la secreción de hormona adrenocorticotropa, pero deteriora la liberación de la hormona adenocorticotropa inducida por la hormona liberadora de corticotropina, lo que conlleva a la insuficiencia suprarrenal relativa, donde la expresión clínica más severa en los pacientes con sepsis es la baja respuesta a aminas vasopresoras.⁸

Tratamiento

Es importante que el médico identifique y trate a tiempo la sepsis, por ello se han realizado consensos para su definición desde 1992 y consensos para su tratamiento, el último se celebró en 2012 y hoy debe ajustarse a las nuevas guías.

Las guías dan recomendaciones que pueden llevar al adecuado manejo del paciente con sepsis y pueden sistematizarse (Figura 1).

Diagnóstico

Es importante retomar los conceptos establecidos en el consenso de 2003, en los que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es la respuesta del organismo a agresiones infecciosas y no infecciosas; sin embargo, la definición de síndrome

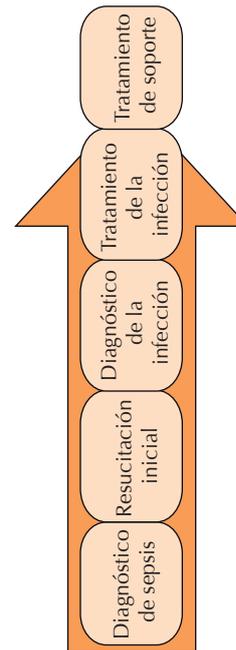


Figura 1. Esquema sistematizado del manejo de la sepsis.

de respuesta inflamatoria sistémica es muy inespecífica y no explica todos los eventos que ocurren en el organismo; por ende, la sepsis tiene otros criterios, que son las manifestaciones iniciales del organismo a la infección, éstos son los criterios de sepsis, al cumplir más de uno se considera sepsis (Cuadro 2).³

Es importante determinar la severidad de la sepsis, hay criterios que la determinan que, por definición, están dados por alguna disfunción orgánica; sin embargo, también se toman en cuenta datos de hipoperfusión, como el lactato, por lo que la definición no se limita a la disfunción orgánica de un órgano (Cuadro 3).⁴

Resucitación inicial

La resucitación inicial es el manejo adecuado del paciente a la llegada a urgencias, después de la valoración inicial y el diagnóstico de sepsis.

**Cuadro 2.** Criterios de sepsis**VARIABLES GENERALES**

- Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C)
- Hipotermia (temperatura menor de 36°C)
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto o mayor de dos desviaciones estándar del valor normal para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o equilibrio hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg durante más de 24 horas)
- Hiperglucemia (glucemia mayor a 140 mg/dL o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes

VARIABLES INFLAMATORIAS

- Leucocitosis (cuenta de leucocitos mayor de 12,000 mm³)
- Leucopenia (cuenta de leucocitos menor de 4,000 mm³)
- Cuenta de leucocitos normal con más de 10% de formas inmaduras
- Proteína C reactiva plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal
- Procalcitonina plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal

VARIABLES HEMODINÁMICAS

- Hipotensión arterial (presión arterial sistólica: <90 mmHg, presión arterial media: <70 o un descenso de la presión arterial sistólica mayor a 40 mmHg)
- Saturación venosa mixta de oxígeno >70%
- Índice cardíaco > 3.5 L/min/m²

VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA

- Trombocitopenia (cuenta plaquetaria <100,000 mm³)
- Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300)
- Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 mL/kg/hora o 45 mmol/L al menos durante dos horas)
- Aumento de la creatinina mayor de 0.5 mg/dL
- Anormalidades de coagulación (INR >1.5 o aPTT >60 s)
- Íleo (en ausencia de obstrucción intestinal)
- Hiperbilirrubinemia (BT: >4 mg/dL o 70 mmol/L)

VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR

- Acidosis láctica (> 1 mmol/L)
- Disminución del llenado capilar o piel marmórea

sis. Este manejo debe realizarse en las primeras 6 horas y las guías de manejo de *Sobrevivir a la sepsis* agregan a las metas de las primeras 6 horas otros objetivos a las 3 horas que permiten tratar adecuadamente al paciente y mejorar el pronóstico. El objetivo principal es disminuir la hipoperfusión tisular determinada por el

Cuadro 3. Criterios de severidad de la sepsis

- Hipotensión inducida por sepsis
- Lactato por arriba de los valores normales de laboratorio
- Gasto urinario < 0.5 mL/kg/h durante más de 2 horas a pesar de una adecuada resucitación con líquidos
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ < 250 en ausencia de neumonía
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ < 200 en presencia de neumonía
- Creatinina > 2 mg/dL
- Bilirrubina total > 2 mg/dL
- Plaquetas < 100,000
- Coagulopatía (INR > 1.5)

lactato > 4 mmol/L,⁹ las metas se describen en el Cuadro 4.

La guía *Sobrevivir a la sepsis* 2012 menciona objetivos adicionales a las tres horas encaminados a disminuir el lactato sérico y el tratamiento con antibióticos (Cuadro 5).

Cuadro 4. Metas de resucitación en las primeras 6 horas

- Presión venosa central 8-12 mmHg
- Presión arterial media ≥ 65 mmHg
- Uresis media horaria ≥ 0.5 mL/kg/h
- Saturación de oxígeno venoso central 70% o de sangre mezclada 65%

Llama la atención la importancia que se le da al lactato en esta actualización de las guías de *Sobrevivir a la sepsis*, no sólo hablan de su medición, sino que es primordial mejorar las concentraciones del mismo porque predicen mortalidad.

Jones y colaboradores compararon el aclaramiento de lactato contra la saturación venosa central de oxígeno. La meta para el aclaramiento de lactato es su reducción en 10% a las dos horas; el aclaramiento de lactato se realiza con la fórmula de lactato inicial menos el lactato a las dos horas de iniciada la resucitación con líquidos x 100%. Jones y su grupo demostraron que la resucitación inicial para la disminución del aclaramiento de lactato no tuvo diferencias

Cuadro 5. Metas adicionales**Completar a las 3 horas**

Medición de la concentración de lactato
 Obtener las muestras para los cultivos
 Administrar antibióticos de amplio espectro
 Administrar 30 mL/kg de cristaloides para el tratamiento de la hipotensión o el lactato ≥ 4 mmol/L

Completar a las 6 horas

Aplicar vasopresores en caso de hipotensión que no responde a terapia de resucitación hídrica para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg
 En los casos que persistan con hipotensión a pesar de la resucitación hídrica o la concentración de lactato se mantenga ≥ 4 mmol/L está indicado medir la presión venosa central, medir la saturación venosa central de oxígeno
 Nueva medición de lactato y verificar si está elevado

en la reducción de la mortalidad, por lo que la resucitación inicial para la disminución del lactato puede compararse con la meta de saturación venosa central de oxígeno.¹⁰

Mantener la presión venosa central

Los pacientes con sepsis deben mantener una presión venosa central entre 8 y 12 mmHg, la medición habitual es con cmH₂O, por lo que hay que realizar conversión a mmHg tomando en cuenta que 1 cm de agua es igual a 0.7355412731 mm de mercurio.

Para mantener la saturación venosa central se recomienda la terapia hídrica inicial con cristaloides, porque la sepsis condiciona hipoperfusión tisular, por lo que cuando haya sospecha de hipovolemia se debe dar rehidratación para conseguir, al menos, 30 mL/kg o su equivalente en albúmina.

Las recomendaciones para la resucitación con líquidos de la guía *Sobrevivir a la sepsis* se muestran en el Cuadro 6.

Es importante determinar cuál es el cristaloides más indicado en la resucitación del paciente crítico con sepsis y choque séptico. Se han realizado múltiples estudios que comparan

Cuadro 6. Fluidoterapia en sepsis severa

En pacientes con sepsis severa y choque séptico los cristaloides son la primera elección para la reanimación hídrica

En pacientes con sepsis severa y choque séptico se puede indicar hidroxietil almidón en la reanimación hídrica. La albúmina se puede utilizar en la reanimación hídrica en pacientes con sepsis severa y choque séptico que requieren grandes cantidades de cristaloides

En los pacientes en quienes la sepsis induce hipoperfusión tisular con sospecha de hipovolemia se debe lograr una infusión mínima de 30 mL/kg de cristaloides (o su equivalente en albúmina)

La infusión de fluidos en el caso de hipoperfusión tisular se debe continuar hasta que haya mejoría hemodinámica (cambio en la presión de pulso, variación del volumen sistólico) o variables estáticas (presión arterial, frecuencia cardíaca)

principalmente coloides contra cristaloides. Soar y su grupo realizaron un estudio en 2012 que demostró que los coloides no disminuyen la mortalidad más que los cristaloides y que a pesar de la expansión de volumen que mantienen en la circulación general, no se encuentra otro beneficio, por lo que no son superiores a los cristaloides.¹¹ Esto está apoyado por las recomendaciones de las guías *Sobrevivir a la sepsis* de 2012, que comentan el uso de hidroxietil almidón y albúmina.

Con respecto a los cristaloides es importante determinar cuál es el mejor en la resucitación inicial del paciente con sepsis, porque la administración excesiva de solución salina puede causar acidosis hiperclorémica y la solución de Hartman puede causar acidosis hiperclorémica o, incluso, alteraciones cardíacas, por la concentración de calcio y potasio.

Reid y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que compararon la solución salina vs solución de Hartman en pacientes en estado crítico, no específicamente con sepsis; este estudio demostró que no hay superioridad de alguno de los dos tipos de cristaloides, pero determinó que la resucitación con



solución salina causa acidosis hiperclorémica, pero ésta es una complicación esperada; sin embargo, la resucitación con solución de Hartman causa acidosis hiperclorémica en casos de insuficiencia hepática y en algunos casos de insuficiencia renal, por lo que podría implicar mayor riesgo de complicaciones por lactato en estos pacientes. Los autores concluyeron que ambos cristaloideos son adecuados para los pacientes en estado crítico; sin embargo, su uso depende de las condiciones subyacentes de los pacientes.¹²

En la revisión de 2011 se recomienda la administración de albúmina; ha habido controversia con respecto a la misma en pacientes en estado crítico: el estudio SAFE demostró que no hay diferencia en la supervivencia a 28 días ni disminuye la mortalidad, tampoco tiene mayor efecto en la función renal o en la disfunción orgánica múltiple, porque los pacientes con sepsis severa que recibieron albúmina tuvieron daño renal y sustitución de la función renal en 18.7% de los casos vs quienes recibieron solución salina (18.2%), sin variabilidad significativa, por lo que la albúmina en la resucitación del paciente con sepsis severa puede administrarse sin mayor beneficio.¹³

Mantener la saturación venosa de oxígeno

La meta para la saturación venosa de oxígeno por gasometría debe ser $\geq 70\%$ y de sangre mezclada $\geq 65\%$; el volumen intraplasmático permitirá mejor distribución del oxígeno por los eritrocitos y facilitará su difusión a los tejidos, por ende, debe realizarse la fluidoterapia adecuada. La fluidoterapia con cristaloideos debe ser $\geq 1,000$ mL para mantener 30 mL/kg las primeras 4 a 6 horas. Pueden utilizarse bolos en caso de que no haya repercusión hemodinámica y vigilancia estrecha en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Si con la adecuada resucitación con fluidoterapia no se alcanza la meta de situación venosa

o de sangre mezclada es indicativo verificar el hematócrito, porque que si no se tiene la concentración adecuada de eritrocitos, no podrá transportarse el oxígeno, no habrá adecuada difusión y, por ende, habrá hipoperfusión tisular.

En los pacientes con sepsis la meta es mantener un hematócrito $\geq 10\%$, en caso de no contar con esta concentración de hematócrito está indicada la hemotrasfusión, ésta se toma como coloides en la resucitación con fluidoterapia.⁹

En caso de no alcanzar la meta de saturación venosa a pesar del tratamiento con fluidos y con meta de hematócrito, debe considerarse la infusión de dobutamina.

Inicialmente la disfunción miocárdica en la sepsis se describió en términos clínicos de acuerdo con las dos formas de presentación del choque séptico: el choque frío y el caliente.⁵ Mientras el choque caliente se distingue por fiebre, hipotensión, piel tibia y oliguria, el choque frío se manifiesta con pulso débil, hipotensión y piel fría. El monitoreo hemodinámico de estos pacientes muestra que la forma fría se asocia con bajos índices cardíacos, mientras que la caliente corresponde a un patrón hemodinámico hiperdinámico caracterizado por índices cardíacos elevados y resistencias vasculares sistémicas bajas.¹⁴

La forma fría del choque séptico se asoció con disfunción miocárdica. Sin embargo, la sepsis se distingue por una marcada hipovolemia efectiva que se asocia con bajas presiones de llenado y caída del índice cardíaco secundario. Así, muchos de los choques fríos iniciales corresponden a estados de sepsis con hipovolemia asociada. La resucitación con volumen restituye el volumen intravascular y eleva el gasto cardíaco en una alta proporción de los pacientes, con lo que el porcentaje de pacientes en choque frío disminuye sustancialmente. No obstante,

aproximadamente 20 a 30% de los pacientes sépticos permanecen con índices cardiacos bajos luego del aporte de volumen y se comportan como pacientes con sepsis hipodinámica persistente. Estos pacientes tienen disfunción miocárdica clínicamente evidente.¹⁵

Por tanto, en el paciente con sepsis severa o choque séptico la dobutamina a dosis 2.5 a 20 µg/kg/min está indicada en presencia o sospecha de disfunción miocárdica manifestada por presión de llenado elevada, gasto cardiaco bajo o saturación venosa central de oxígeno disminuida. El objetivo es alcanzar una saturación venosa central de oxígeno mayor a 70%.⁹

Vasopresores

Si la presión arterial media es menor de 65 mmHg, se inician vasopresores para mantener la presión de perfusión tisular adecuada. Para esto es recomendable reforzar la evaluación de la presión de perfusión tisular mediante la determinación de lactato sérico, déficit de base y gasto urinario; las siguientes alteraciones indican hipoperfusión y daño en tejidos:

Lactato sérico: > 4

Gasto urinario: < 0.5 mL/kg/hora

Déficit de base: - 10

El exceso de base también es un marcador útil para determinar isquemia e hipoperfusión tisular. En 2006 Park y su grupo demostraron que el exceso de base -7 indica mayor probabilidad de mortalidad que el exceso de base -3 o menor, por lo que puede considerarse marcador de hipoperfusión tisular y de mal pronóstico.¹⁶

Por tanto, los vasopresores se indican cuando se encuentra una presión arterial media menor de 65 mmHg y el vasopresor ideal en el caso del choque séptico es la norepinefrina.

Se realizó un estudio comparativo entre norepinefrina y dobutamina en pacientes con choque, incluido el choque séptico, hipovolémico y cardiogénico. No hubo diferencia significativa en la tasa de muerte entre los pacientes tratados con dopamina como agente vasopresor de primera línea y los que recibieron norepinefrina; sin embargo, la dopamina se asoció con mayor número de eventos adversos, principalmente arritmias cardiacas: 24% con dopamina vs 12% con norepinefrina, lo que conlleva a recomendar de manera inicial la norepinefrina.¹⁷

Por tanto, se recomiendan vasopresores para mantener la presión arterial media. Las recomendaciones se indican en el Figura 2.

Esteroides

Durante el proceso de sepsis los pacientes generan insuficiencia suprarrenal, su mayor complicación es la baja respuesta a los vasoconstrictores del tipo de la norepinefrina y epinefrina, por lo que su administración durante la sepsis se justifica por esta insuficiencia suprarrenal.

Antes de indicar el esteroide hay que tomar en cuenta que los pacientes pueden tener respuesta a las aminas presoras, pero hay casos en los que no hay respuesta, por tanto, hay que recordar que el choque resistente es el que persiste por más de una hora y no responde al suministro de fluidos, inotrópicos u otra medida terapéutica.

Por tanto, los esteroides están indicados en los casos de choque resistente, la recomendación es hidrocortisona 200 mg IV en una dosis al día. Sin embargo, no hay predilección en el tipo de administración de la hidrocortisona intravenosa. Mark y colaboradores administraron dosis intravenosas de 50 mg cada 6 horas e infusión intravenosa de 200 mg de hidrocortisona en 24 horas, sin diferencias significativas, por lo que

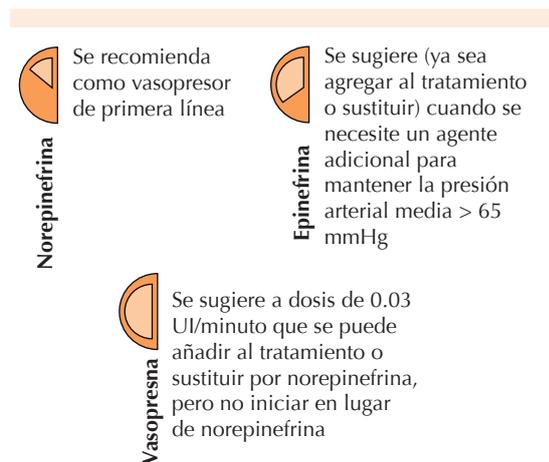


Figura 2. Administración escalonada de vasopresores.

la forma de administración no se relaciona con el pronóstico.¹⁸

La administración de corticoesteroides durante el choque séptico ha mostrado varios resultados controvertidos. El estudio de Sprung y colaboradores determinó que la hidrocortisona no mejoró la supervivencia o la reversión del choque en los pacientes con choque séptico, ya sea en general o en pacientes sin respuesta a la corticotropina, aunque en los casos en los que el choque revirtió la hidrocortisona apresuró la reversión; sin embargo, llama la atención que el inicio del esteroide fue a las 24 horas de iniciado el choque resistente, mientras que en el estudio de Park y colaboradores la administración de hidrocortisona fue, en promedio, a las 8 horas de instaurado el cuadro. Ese estudio demostró que en los pacientes que recibieron la hidrocortisona a las 6.5 horas de instaurado el cuadro, en comparación con el que la recibió a las 10.4 horas, la mortalidad fue menor.

Por tanto, la administración de hidrocortisona en los pacientes con choque séptico mejora la reversión del choque y, según el inicio del cuadro y la administración de la hidrocortisona, hay mejoría en la supervivencia de los pacientes.^{19,20}

Diagnóstico de la infección

Se basa en la sospecha del probable foco infeccioso, dependerá de manera inicial de la historia clínica detallada y de cultivos, estudios de imagen y control de la fuente.

Cultivos

Anteriormente no había meta en el tiempo de la toma de los cultivos; sin embargo, es primordial la toma de los mismos para la identificación adecuada del agente causal y el tratamiento dirigido. Por lo que se recomienda obtener cultivos apropiados antes de iniciar el tratamiento antibiótico, siempre y cuando la toma de los cultivos no retrase su inicio, el tiempo límite es de 45 minutos de retraso de inicio del tratamiento antibiótico.

Se recomienda tomar dos muestras para hemocultivo de aerobios y anaerobios antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. También se recomienda la toma de cultivo de cualquier acceso percutáneo que tenga más de 48 horas de su colocación, porque puede ser foco de infección nuevo o el origen de la infección generalizada.

Los cultivos de otros sitios, como la orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias u otros fluidos corporales que pueden ser el origen de la infección también deben obtenerse antes del tratamiento antimicrobiano, si con ello no causa retraso significativo en la administración de antibióticos más allá de 45 minutos.⁹

Los pacientes críticamente enfermos son susceptibles a infecciones oportunistas, como infecciones por hongos, principalmente *Candida*, que pueden hacerse sistémicas y ser la causa de la sepsis, por lo que para su detección se recomienda la prueba β -1,3-D-glucano y la prueba de anticuerpos manano y antimanano; sin embargo, su desventaja es que no es accesible a todos los centros de atención médica.

El diagnóstico de certeza de la candidiasis invasiva no candidémica es casi imposible en la práctica clínica diaria, desde el punto de vista académico se requiere la identificación histológica de invasión tisular por *Candida* spp. Ello no es factible en la mayoría de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, por lo que se utilizan métodos subjetivos y puntajes que puedan ayudar a identificar esta fungemia, uno de los más utilizados es el puntaje de *Candida*, que permite sospechar la invasión de *Candida* en el paciente crítico (Cuadro 7).²¹

Cuadro 7. Puntaje de *Candida*

| Variables | Puntos |
|--|--------|
| Nutrición parenteral | 1 |
| Cirugía | 1 |
| Colonización multifocal por <i>Candida</i> * | 1 |
| Sepsis severa | 2 |

* Dos o más aislamientos no contiguos de la misma o distinta especie.

Leroy y su grupo evaluaron el puntaje de *Candida* en los pacientes en estado crítico y determinaron que el puntaje de *Candida* es una herramienta útil para determinar qué pacientes se verán beneficiados con tratamiento antifúngico temprano, una puntuación >3 es indicativa de iniciar el tratamiento, por lo que el puntaje de *Candida* es útil para mejorar la supervivencia de los pacientes en estado crítico.²²

Estudios de imagen

Los estudios de imagen deben realizarse lo más pronto posible con la finalidad de identificar el origen de la infección.

En los casos en que el paciente tenga inestabilidad hemodinámica o sea difícil su transporte, se recomienda el ultrasonido antes de transportar al paciente para determinar el probable origen del proceso infeccioso.⁹

Control de la fuente

El diagnóstico anatómico de la fuente de infección (fascitis necrotizante, peritonitis difusa, colangitis, infarto intestinal, etc.) debe hacerse o excluirse rápidamente en las primeras seis horas de su aparición.

Todo paciente con sepsis severa debe ser evaluado por un foco de infección tratable: drenaje de un absceso o foco local de infección, desbridamiento de tejido necrótico infectado y remoción de un artefacto potencialmente infectado.

El drenaje quirúrgico debe hacerse en las primeras 12 horas del diagnóstico porque mejora la supervivencia de los pacientes y debe hacerse después de iniciado el tratamiento antimicrobiano.

Cuando se requiere controlar la fuente de infección, la intervención debe realizarse con la menor lesión fisiológica, por lo que se debe valorar el drenaje percutáneo vs drenaje quirúrgico de un absceso, según su localización y tamaño.

Si el instrumento de acceso intravascular es potencialmente la fuente de sepsis severa o de choque séptico, debe ser prontamente removido después de que otro acceso vascular sea colocado en otro lugar que no sea el mismo del acceso probablemente infectado.⁹

Tratamiento de la infección

El tratamiento de la sepsis se centra en las metas de reanimación inicial, porque esto estabiliza al paciente y mejora el pronóstico; sin embargo, la piedra angular del manejo de la sepsis es el tratamiento de la infección, porque es el desencadenante de toda la respuesta inflamatoria. Por ello, el objetivo del tratamiento contra la infección debe ser la administración de antibióticos intravenosos efectivos en la primera hora de reconocimiento del choque séptico y la sepsis grave sin choque séptico.



Se recomienda que el tratamiento empírico inicial antiinfeccioso incluya uno o más fármacos con actividad contra todos los patógenos probables (bacterias, hongos y virus) y que esos fármacos tengan adecuada penetración en los tejidos presuntamente infectados.

La elección del tratamiento antibiótico empírico depende de cuestiones complejas relacionadas con la historia del paciente, incluidas las intolerancias medicamentosas, y algo muy relevante es el antecedente de antibióticos que ha recibido en los últimos tres meses, porque puede cambiar la elección del antibiótico a prescribir.

También deben considerarse las enfermedades subyacentes, el síndrome clínico y patrones de susceptibilidad de los patógenos en la comunidad y el hospital en que se encuentre el paciente.

Los patógenos más comunes que causan choque séptico en pacientes hospitalizados son bacterias grampositivas, seguidas por microorganismos bacterianos gramnegativos y mixtos.⁹

Debe revisarse diariamente el régimen antimicrobiano para valorar su retiro o incluso agregar antibióticos, según la respuesta del paciente y principalmente de los resultados de los cultivos, a fin de prevenir la resistencia y reducir la toxicidad y los costos.

En pacientes con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y choque séptico, se sugiere administrar tratamiento combinado de amplio espectro según el patógeno sospechado:

Pseudomonas aeruginosa: se recomienda betalactámico de amplio espectro más un aminoglucósido o fluoroquinolona.

Streptococcus pneumoniae: se recomienda betalactámico de amplio espectro más un macrólido.

Se sugiere que el tratamiento antimicrobiano se administre durante 7 a 10 días si el estado clínico ha mejorado. Sin embargo, pueden recomendarse esquemas más prolongados en pacientes con respuesta clínica lenta, cuando hay focos infecciosos drenados o por drenar, bacteremia por *Staphylococcus aureus*, infecciones virales o por hongos y en deficiencias inmunológicas, incluida la neutropenia.

Desde la aparición de la influenza H1N1, se recomienda la búsqueda intencionada de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a virus, por lo que se recomienda incluir tratamiento antiviral en los casos de sospecha de influenza, a pesar de no contar con la confirmación y, sobre todo, en los casos confirmados.²³

El tratamiento antibiótico también ha sido motivo de controversia. Brunkhorst y su grupo compararon el tratamiento empírico de meropenem vs meropenem y moxifloxacino en pacientes con sepsis severa y disfunción orgánica múltiple; demostraron que no hay diferencia significativa, porque la mortalidad a 28 días con el tratamiento combinado fue de 23.9% en comparación con monoterapia de 21.9%; concluyeron que el tratamiento con betalactámico de amplio espectro no se beneficia con la adición de una fluoroquinolona.²⁴

Sin embargo, el metanálisis que realizaron Kumar y su grupo demostró que la monoterapia implica mayor riesgo de mortalidad, incluso de 25% más que en los pacientes que recibieron tratamiento combinado; los regímenes más prescritos fueron carbapenem con fluoroquinolona y carbapenem con macrólido.²⁵

Por tanto, el tratamiento combinado disminuye la mortalidad, no hay un régimen establecido de qué antibióticos combinar, porque dependerá de los agentes causales más frecuentes en cada área hospitalaria, así como de la susceptibilidad y la resistencia a los antibióticos.

Un área relevante es la prevención de infecciones, por lo que se recomiendan las medidas preventivas de infecciones nosocomiales. Se sugiere la descontaminación oral selectiva y la descontaminación digestiva selectiva, estas medidas reducen las neumonías asociadas con la ventilación. La recomendación de gluconato de clorhexidina para descontaminación orofaríngea se da en las guías de *Sobrevivir a la sepsis* 2012.⁹

Tratamiento de soporte

En el proceso de la sepsis hay situaciones que pueden llevar a mayor deterioro del paciente o provocar descompensación, por lo que se hacen distintas recomendaciones paralelas a las medidas de resucitación inicial y del tratamiento de la infección.

Administración de productos sanguíneos

Una vez que se ha conseguido resolver la hipoperfusión tisular generalizada, y sin otras atenuantes como isquemia miocárdica, hipoxia severa y hemorragias activas, se recomienda mantener la hemoglobina > 7 g/dL, por lo que si el paciente está por debajo de este valor está indicado hemotrasfunder para mantener o alcanzar concentraciones promedio de 7 a 9 g/dL.

La eritropoyetina no se recomienda como tratamiento específico de la anemia asociada con sepsis severa. Sólo puede administrarse cuando el paciente séptico tiene otras razones aceptadas para la administración de eritropoyetina, como producción de glóbulos rojos inducida por insuficiencia renal.

No se recomienda la administración de plasma fresco congelado si no hay datos de sangrado o se va a realizar algún procedimiento invasivo, ya que los tiempos de coagulación no se corregirán con plasma fresco congelado cuando la causa no

es el sangrado, aunado al riesgo de la trasfusión de algún hemoderivado.

La administración de plaquetas a pacientes con sepsis severa está indicada cuando el conteo es $< 5,000/\text{mm}^3$ sin sangrado aparente. Debe considerarse la trasfusión de plaquetas cuando el conteo está en $5,000$ a $30,000/\text{mm}^3$ y hay riesgo significativo de sangrado. Para realizar cirugía o procedimientos invasivos se requiere un alto conteo de plaquetas ($> 50,000/\text{mm}^3$).

Ventilación mecánica en el síndrome de dificultad respiratoria aguda inducida por sepsis

El síndrome de dificultad respiratoria aguda puede ser secundario a la sepsis, en respuesta al proceso inflamatorio generalizado, por lo que se hacen las siguientes recomendaciones para su tratamiento.

- Titular volumen corriente de 6 mL/kg de peso
- La presión de meseta debe ser medida hasta un límite superior < 30 cmH₂O
- Se recomienda la utilización de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) para evitar atelectrauma
- Se recomienda el uso de estrategias con presión positiva al final de la espiración en vez de presión positiva baja al final de la espiración
- Se recomiendan maniobras de reclutamiento en pacientes con hipoxemia resistente
- Utilizar posición prona (boca abajo) cuando la PaO₂/FiO₂ es menor de 100
- A menos que esté contraindicado, los pacientes en ventilación mecánica deben mantenerse con la cabecera de la cama elevada para limitar el riesgo de aspiración



y prevenir la broncoaspiración. La posición de la cabeza debe estar elevada aproximadamente 30 a 45 grados.

Se recomienda: llevar un protocolo adecuado de retiro de la ventilación mecánica que incluya periodos de ventilación espontánea, realizar prueba de destete cuando se cumplan los siguientes criterios: que el paciente se encuentre despierto, hemodinámicamente estable (sin agentes vasopresores), sin condiciones nuevas potencialmente graves, con parámetros del ventilador bajos y FiO_2 baja que puede hacerse de forma segura con una mascarilla o cánula nasal.

Si la prueba de respiración espontánea tiene éxito debe considerarse la extubación.^{9,25}

Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular

La administración de sedantes, analgésicos y bloqueo neuromuscular dependerá del origen de la sepsis y de la evolución del paciente en la ventilación mecánica, tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

El uso de protocolos de sedación es un método para limitar el uso de la sedación; un ensayo clínico aleatorizado, controlado, encontró que la sedación protocolizada, en comparación con la atención habitual, reduce la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia y las tasas de traqueotomía. Evitar la sedación y la ventilación es otra estrategia; sin embargo, dependerá del estado clínico del paciente.

La sedación en bolos intermitentes o en infusión continua para alcanzar objetivos predeterminados de escalas de sedación, con interrupción diaria o aligerando la infusión continua, con despertar y retiro, son métodos recomendados para la administración de la sedación en el paciente séptico en ventilación mecánica.

Si es posible, los bloqueadores neuromusculares deben evitarse en el paciente séptico debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado luego de su suspensión. Los bloqueadores neuromusculares están indicados en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Si el paciente tiene este síndrome se administrarán sólo las primeras 48 horas para mejorar sus condiciones.⁹

Control glucémico

El síndrome de disfunción-insuficiencia multiorgánica es, en muchas ocasiones, resultado de complicaciones infecciosas que interfieren con la evolución de los pacientes provocando una "segunda agresión". La persistencia de cifras elevadas de glucemia parece jugar un papel importante que favorece las infecciones nosocomiales en pacientes críticos.

Existen pruebas que indican que la hiperglucemia produce disfunción en los mecanismos de defensa antimicrobiana (adhesión, quimiotaxis, fagocitosis), que afecta a la función defensiva de los macrófagos. También existen datos que indican que el mantenimiento de valores de glucemia elevados se asocia con aumento en las complicaciones infecciosas en pacientes posoperados.²⁶

Por ello se recomienda el adecuado protocolo de control glucémico en pacientes con sepsis cada 4 a 6 horas. Debe comenzarse la administración de insulina cuando haya dos tomas de glucemia > 180 mg/dL. Es necesario mantener la glucemia entre 110 y 180 mg/dL. En infusión de insulina debe realizarse cada hora o máximo cada dos horas y realizar los ajustes necesarios. El control glucémico debe basarse en las glucemias capilares y determinarse las concentraciones de glucemia central.⁹

Terapia de sustitución renal

La sepsis que persiste con proceso inflamatorio generalizado lleva a hipoperfusión que produce

daño renal; el riñón es uno de los órganos iniciales que desencadenan la disfunción orgánica múltiple, por lo que se sugiere valorar la terapia de sustitución renal.

Por ello, se recomienda la hemodiálisis continua y no intermitente en los pacientes con insuficiencia renal aguda con oliguria y la hemodiálisis para facilitar el equilibrio de líquidos en pacientes con choque séptico.⁹

La hemodiálisis continua y no intermitente es motivo de controversia; sin embargo, Kellum y su grupo realizaron un metanálisis de comparación de hemodiálisis continua contra intermitente en pacientes en estado crítico, incluidos la sepsis severa y el choque séptico y concluyeron que la hemodiálisis continua en pacientes con oliguria mejora la supervivencia.²⁷

En contraste con este estudio, Lins y su grupo realizaron la misma comparación en 2009 y no encontraron diferencias en la mortalidad hospitalaria, duración de la hospitalización y la recuperación renal al alta entre ambos grupos de pacientes.²⁸

Sin embargo, ambos estudios se efectuaron en pacientes de unidades de cuidados intensivos no sólo por sepsis, la base de la fisiopatología de la sepsis es la cascada de citocinas que sobreviene y un principio básico de la hemodiálisis continua es que es capaz de extraer estas citocinas, con lo que disminuye el efecto inflamatorio sistémico, por lo que se necesitan más estudios para confirmar los resultados obtenidos.

No se recomienda el bicarbonato para disminuir los requerimientos vasopresores. Sólo podrá administrarse cuando las concentraciones de hipoperfusión induzcan acidemia láctica para mantener concentraciones de $\text{pH} \geq 7.15$.⁹

Tromboprofilaxis

La sepsis es un estado procoagulante y, por ende, los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis antitrombótica. Las heparinas de bajo peso molecular están indicadas como primera línea en la profilaxis. Si no hay heparinas de bajo peso molecular puede administrarse infusión de heparina a bajas dosis. Para pacientes sépticos con contraindicación de heparina, se recomienda la profilaxis mecánica (compresión intermitente), a menos que esté contraindicada por enfermedad vascular periférica. En pacientes con alto riesgo, como los sujetos con sepsis severa y antecedente de trombosis, se recomienda la combinación de tratamiento farmacológico y mecánico.⁹

Profilaxis de úlceras de estrés

El proceso de la sepsis es un estado de estrés generalizado por la respuesta inflamatoria tan severa; por eso las úlceras por estrés son frecuentes. La profilaxis de úlcera de estrés debe darse a todos los pacientes con sepsis severa. Se recomiendan más los inhibidores de la bomba de protones que los inhibidores H2. Sólo están indicados si hay factores de riesgo identificados.

Nutrición

La sepsis es un proceso de alto consumo metabólico y de energía, por lo que es primordial la nutrición en estos pacientes y el ayuno está contraindicado completamente.

Es preferible la alimentación enteral que parenteral (sólo en caso necesario) según la tolerancia, las primeras 24 horas después del diagnóstico de sepsis severa y choque séptico. La dieta debe ser de más de 500 calorías al día según la tolerancia del paciente. Se recomienda glucosa intravenosa o combinada con nutrición parenteral total los primeros siete días después del diagnóstico de sepsis severa o choque séptico.⁹



Determinar cuáles son las indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral permitirá dar la dieta adecuada y mejorar las condiciones del paciente. Para ello las guías más actuales al respecto son las de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), ambas de Estados Unidos.

Las siguientes son las recomendaciones más significativas de las guías de ASPEN 2009:

La terapia nutricional (apoyo en forma de nutrición enteral) debe iniciarse en el paciente críticamente enfermo que es incapaz de mantener la ingestión volitiva.

La nutrición enteral es la ruta preferida de alimentación a través de la nutrición parenteral para el paciente críticamente enfermo que requiere terapia de apoyo nutricional.

La alimentación enteral debe comenzarse en las primeras 24 a 48 horas después de la admisión y avanzar hacia la meta en las próximas 48 a 72 horas.

En el ajuste de la afectación hemodinámica (pacientes que requieren soporte hemodinámico significativo incluidas altas dosis de catecolaminas, solas o en combinación con el fluido de gran volumen o administración de productos de sangre para mantener la perfusión celular). La nutrición debe posponerse hasta que el paciente esté completamente resucitado o estable.

Para el inicio de alimentación enteral en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos no se requiere la presencia ni la ausencia de ruidos intestinales, tampoco la evidencia de paso de flatos y heces.

Cualquier tipo de alimentación intestinal gástrica es aceptable en la unidad de cuidados intensi-

vos. Los pacientes críticos deben alimentarse a través de un tubo de acceso enteral colocado en el intestino delgado si tienen alto riesgo de aspiración o después de mostrar la intolerancia a la alimentación gástrica. La suspensión de la alimentación enteral por altos volúmenes gástricos residuales repetidos, por sí sola, puede ser razón suficiente para cambiar a la alimentación del intestino delgado (la definición de alto volumen gástrico residual puede variar de un hospital a otro, según lo determinado por el protocolo institucional individual).

Las contraindicaciones de la dieta enteral son: el choque séptico, así como el uso elevado de aminas vasoactivas; sin embargo, estudios multicéntricos recomiendan la dieta enteral porque mejora la supervivencia, en comparación, sobre todo, con dietas con aminoácidos específicos, pero es importante basarnos en cuándo podría indicarse la dieta en pacientes con choque séptico.²⁹

Un estudio realizado por Parrish³⁰ demostró la necesidad de dieta enteral en pacientes con administración de aminas vasoactivas. Este autor concluye que no es una contraindicación a dosis establecidas, y que los pacientes se ven beneficiados con la dieta. Los parámetros para el inicio de la dieta enteral deben considerar las siguientes dosis de vasopresores: epinefrina: $\leq 5 \mu\text{g}/\text{min}$, norepinefrina: $\leq 5 \mu\text{g}/\text{min}$, dopamina: $\leq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, vasopresina: $\leq 0.04 \text{ U}/\text{min}$. Con estas dosis debe mantenerse una presión arterial media mayor de 60 mmHg.

Este grupo de estudio refiere que existe un riesgo elevado de complicaciones al iniciar la alimentación enteral en pacientes que ameritan vasopresores; sin embargo, la dieta enteral ofrece mayores beneficios, por lo que la monitorización adecuada y permanente permitirá aumentar la supervivencia del paciente con vasopresores.³⁰

Otro parámetro a tomar en cuenta es el inicio de la dieta enteral en pacientes en estado crítico. Khalid y su grupo compararon la supervivencia de los pacientes en quienes se inició la dieta enteral de manera temprana antes de 48 horas de haber iniciado la ventilación mecánica y los vasopresores contra los que la recibieron después de 48 horas.³¹ En este estudio disminuyó 10% la mortalidad en los pacientes con alimentación temprana, así como los días de ventilación mecánica y los días de estancia en terapia intensiva; por tal motivo, se recomienda el inicio temprano de la dieta enteral en pacientes sin contraindicaciones para el inicio de la dieta enteral.

Por tanto, la dieta enteral en pacientes en estado crítico demuestra aumento de la supervivencia y del pronóstico del paciente.³¹

Comunicación y pronóstico

A pesar del adecuado tratamiento de los pacientes con sepsis, no siempre se podrá llegar a la recuperación y es necesario tener una adecuada comunicación con los pacientes y sus familiares. Por ello, la guía *Sobrevivir a la sepsis* recomienda que las metas obtenidas y las no alcanzadas se documenten y discutan con los familiares. La comunicación del diagnóstico y el estado real del paciente debe realizarse las primeras 72 horas del diagnóstico de sepsis severa y choque séptico. Debe valorarse si el paciente debe entrar en un protocolo de medidas paliativas o en un protocolo para un final adecuado de la vida.⁹

CONCLUSIONES

La respuesta metabólica a la sepsis se distingue por pérdida proteica que origina disminución de la masa visceral capaz de conducir a alteraciones funcionales con consecuencias clínicas significativas, como la fatiga muscular que impli-

ca problemas en la recuperación de la función ventilatoria. Las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado también pueden tener repercusiones en la evolución de los pacientes.

El tratamiento antibiótico y las medidas de soporte hemodinámico y ventilatorio constituyen la base del tratamiento de los pacientes sépticos, otras medidas, como el soporte metabólico y nutricional, también deben considerarse en las fases iniciales con objeto de contribuir a la recuperación de los pacientes.

Es importante que el soporte nutricional esté planteado con la finalidad de adecuarse a las alteraciones metabólicas y, al mismo tiempo, evitar complicaciones debidas a la sobrecarga de nutrientes. La manipulación metabólica y nutricional en los pacientes sépticos debe ser equilibrada en el aporte de sustratos y considerar la administración de fármaco-nutrientes, utilizando la vía enteral siempre que sea posible.

El proceso de la sepsis es muy variable, no tiene una evolución predecible en todos los pacientes, sino todo lo contrario, porque cada paciente es diferente con diversos padecimientos subyacentes y causas de la sepsis. Hay que recordar que las guías son sólo eso, una guía de tratamiento que nunca podrá sustituir el juicio clínico de los médicos tratantes según la evolución del paciente, por lo que lo más importante es aprovechar el conocimiento que se tiene de la enfermedad y utilizarlo para mejorar la condición del paciente, siempre siendo críticos y abiertos a más posibilidades.

REFERENCIAS

1. Martin GS. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
2. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
3. Levy M, Fink M, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-538.



4. Parrillo J. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-1477.
5. Hotchkiss RS. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
6. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-1713.
7. Cobb J, Danner R. Nitric oxide and septic shock. *Jama* 1996;275:1192-1196.
8. Cooper MS. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-734.
9. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Med* 2013;41:580-637.
10. Jones AE, Trzeciak S. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy. A randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-746.
11. Mapatuna Cr, Soar J. Bet 2: which fluid (colloids or crystalloids) is better in initial resuscitation of severe sepsis? *Emerg Med J* 2012;29:509-511.
12. Reid F, Lobo DN. Normal saline and physiological hartmann's solution: A randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:17-24.
13. Finfer S. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37:86-96.
14. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: A heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 2006;32:799-807.
15. Andersen M. Disfunción miocárdica en la sepsis. *Rev Med Chile* 2010;138:888-896.
16. Park M, Pontes Lc. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: Still outcome markers? *Clinics* 2006;61:47-52.
17. Backer D. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.
18. Cooper MS. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 348;727-734.
19. Park Hy. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: A retrospective observational study. *Critical Care* 2012;16:3.
20. Sprung Cl. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:11-124.
21. Montero JG. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012. Doi: 10.1016/J.Eimc.2012.02.011
22. Leroy G. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: A prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Inten Care* 2011;1:50.
23. Smith Jr, Ariano Re, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38:43-51.
24. Kumar A, Safdar N. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010;38:1651-1654.
25. Luetz A. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Anesthesiology* 25;2:213-219.
26. Hanazaki K. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2009;15:4132-4136.
27. Kellum Ja, Angus Dc, Johnson J. Continuous *versus* intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
28. Lins RL, Elseviers MM, Van Der NP. Intermittent *versus* continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: Results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:512-518.
29. McClave SA, Martindale RG. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:277-316.
30. Parrish CR. Enteral feeding and vasoactive agents: Suggested guidelines for clinicians. *Practical Gastroenterology* 2009:11-22.
31. Khalid I. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-268.



Enfermedad crítica crónica

RESUMEN

La enfermedad crónica del paciente crítico es un síndrome que afecta a los pacientes ingresados en las unidades de terapia intensiva por un largo periodo, habiendo sobrevivido a un episodio crítico agudo, pero sin lograr la recuperación clínica. Se distingue principalmente por ventilación mecánica prolongada o traqueostomía, con incapacidad para retirar el soporte ventilatorio y con trastornos endocrinos, inmunitarios, neuromusculares, cognitivos y un estado de inflamación persistente. Se trata de una entidad con repercusión en la calidad de vida del paciente y sus familiares y que aumenta los gastos anuales en servicios de salud de manera importante. Se revisan las principales características de este trastorno clínico.

Palabras clave: enfermedad crítica crónica, terapia intensiva, ventilación mecánica, insuficiencia multiorgánica.

Raúl Carrillo-Esper¹
Carlos Andrés Peñaherrera-Oviedo²
Luis Esteban Tamariz-Amador²

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Médico Interno de Pregrado.
Fundación Clínica Médica Sur, México DF.

Chronic Critical Disease

ABSTRACT

A clinical entity known as chronic critical illness syndrome appears in patients admitted to intensive care units for a long period of time, having survived an acute critical episode but failing to achieve clinical recovery. Its main feature is the presence of prolonged mechanical ventilation or tracheostomy, with inability to wean the patient from ventilatory support, along with other endocrine, immune, neuromuscular and cognitive disorders, and a state of persistent inflammation. This disorder has a big impact on the quality of life of patients and their families, and it significantly increases the annual costs of healthcare. We offer a review of the main clinical features of this syndrome.

Key words: chronic critical disease, intensive therapy, mechanical ventilation, multiorgan failure.

Recibido: 27 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Carlos Andrés Peñaherrera Oviedo
ca_penaherrera@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Peñaherrera-Oviedo CA, Tamariz-Amador LE. Enfermedad crítica crónica. Med Int Méx 2014;30:176-190.

En las últimas décadas, con el advenimiento de nuevas intervenciones para los pacientes en la unidad de terapia intensiva, se ha logrado disminuir la mortalidad inicial en mayor proporción de pacientes. Sin embargo, esto ha ocasionado que aparezca un nuevo grupo de ellos que sufre de un síndrome conocido como “enfermedad crítica crónica”, o enfermedad crónica del paciente crítico, que se distingue por la dependencia de ventilación mecánica prolongada y otras terapias y por ausencia de mejoría clínica (Figura 1).¹ Se trata de una entidad clínica en la que aparecen discretamente varias alteraciones fisiológicas, disfunción orgánica, inmunológica y neuroendocrina; se sugiere que la exacerbación de las condiciones clínicas crónicas durante la enfermedad crítica aguda interviene parcialmente en la aparición de este síndrome.² El término se utilizó por primera vez en 1985 por Girard y Raffin,³ quienes describieron a los pacientes que sobrevivían a un cuadro crítico inicial, pero permanecían dependientes de los cuidados intensivos, sin deteriorarse o fallecer, ni mejorar clínicamente.^{1,3} Se distingue por debilidad neuromuscular, disfunción cerebral, desnutrición, endocrinopatías y malestar generalizado debido a los síntomas, entre otras.⁴ Ésta es una condición devastadora para los pacientes y familiares y aumenta los costos de la atención médica de manera importante.¹

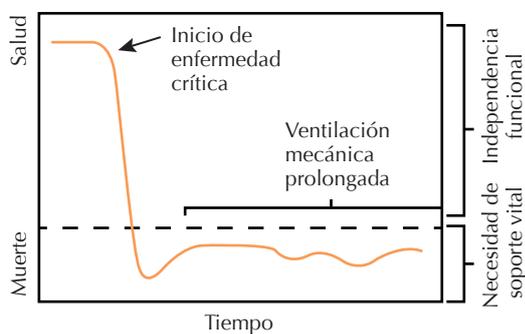


Figura 1. Historia natural de la enfermedad crítica crónica.

Existen varias definiciones publicadas para encasillar a este trastorno. Algunos hablan de insuficiencia respiratoria prolongada y dependiente de ventilador, se propone como tiempo mínimo entre 72 y 96 horas. Otros autores incluyen en su definición, además, a la constelación de trastornos neuroendocrinos, metabólicos e inmunológicos y la necesidad de realizar traqueostomía. Ciertas publicaciones definen un tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva mínimo de dos a tres semanas. Todos los autores coinciden en la estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva con dependencia de ventilación mecánica, que puede considerarse la característica principal de la enfermedad crítica crónica.² Las distintas manifestaciones y complicaciones con las que cursa esta entidad se exponen a lo largo de esta revisión.

Un porcentaje pequeño de los pacientes ingresados a una unidad de terapia intensiva se convertirán en enfermos críticos crónicos, generalmente se habla de 5 a 10%.⁵ La media de estancia hospitalaria de los pacientes con este padecimiento es de 50 días, aunque en los últimos años se ha observado una tendencia a disminuir gracias a nuevos protocolos de retiro de ventilación mecánica y traslado a otras unidades. Además, tiene costos anuales de 22 mil millones de dólares para el sistema de salud en Estados Unidos.^{2,6} Para determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de padecer este trastorno, deben reconocerse rápidamente las comorbilidades de cada individuo y la gravedad del cuadro inicial, además de establecer con los familiares cuáles serán las metas y las expectativas con el paciente, según su pronóstico.⁷ No existe aún un modelo confiable para predecir con exactitud quién tiene mayor riesgo de sufrir esta progresión. La fisiopatología del síndrome no está bien comprendida y es compleja, ocurren múltiples alteraciones de distintos sistemas que, independientemente de la causa, contribuyen a la incapacidad funcional y dependencia de cuidados intensivos de los

que padecen estos pacientes.² Algunos de estos trastornos incluyen, además de la necesidad de ventilación mecánica, la aparición de miopatías, neuropatías, pérdida de masa corporal, desnutrición, anasarca, trastornos neuroendocrinos, vulnerabilidad aumentada a infecciones multirresistentes, disfunción cerebral como coma o delirio, e inmovilidad permanente.¹ Los síntomas que el paciente refiere también influyen en la evolución. En un estudio realizado por Nelson y su grupo⁸ en 50 pacientes con estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva, la principal molestia fue la incapacidad para comunicarse debido a la intubación, seguida por la sed y la falta de energía y otros trastornos de relevancia, como pérdida de peso, dolor y somnolencia.

Se sugiere que en la génesis del trastorno están implicadas las comorbilidades crónicas que padece el enfermo, que causan descompensación durante una enfermedad aguda severa, a lo que se suman las comorbilidades agudas relacionadas con el cuadro del momento, lo que favorece la necesidad del paciente de internamiento en una unidad de terapia intensiva y su dependencia prolongada de ventilación mecánica.¹ Se ha observado que la mayoría de los pacientes con enfermedad crítica crónica son posquirúrgicos y de éstos, los que se sometieron a operación cardíaca o abdominal constituyen el grupo más prevalente, junto con los politraumatizados y quemados.⁵

Para la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad crítica crónica debe conocerse el concepto de alostasia, definida como la capacidad del cuerpo de recuperar y mantener su estabilidad por medio de respuestas fisiológicas interconectadas, mediante ajustes en los principales sistemas orgánicos para responder a cambios ambientales o estrés. Los principales mediadores de la alostasia son el hipotálamo, la adenohipófisis, las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso simpático y el sistema inmu-

nitario, cuyos productos permiten a la persona sobrevivir y recuperar la estabilidad fisiológica luego de una agresión. Esta respuesta varía dependiendo de cada ser humano. Una respuesta inefectiva y prolongada puede causar un estado alostático, donde hay exceso de unos mediadores y deficiencia de otros, y estos estados sostenidos pueden causar lesiones a órganos blanco causando enfermedad, lo que se conoce como carga alostática. Durante la fase aguda de una enfermedad crítica se da una respuesta alostática normal y el desenlace del paciente puede ser uno de tres: respuesta adecuada y curación, muerte o evolución a enfermedad crítica crónica. Si la enfermedad persiste, la respuesta al estrés se vuelve ineficaz y prolongada, con concentraciones anormales de los mediadores alostáticos, mismas que favorecen el catabolismo y alteran la respuesta inmunitaria. Los cambios fisiológicos que se dan en la enfermedad aguda y que conforman la respuesta alostática, así como las disregulaciones que aparecen durante la enfermedad crónica, se discuten más adelante.⁶

Ventilación mecánica prolongada y traqueostomía

La principal característica de este trastorno es la incapacidad para retirar la ventilación mecánica y la necesidad de perpetuarla por periodos prolongados. El tiempo de soporte ventilatorio varía en cada paciente, existen casos en que es posible retirarlo en poco tiempo y, sin embargo, persisten otras alteraciones sistémicas propias del enfermo crítico crónico, y otros casos donde no se puede retirar este apoyo y existen altas probabilidades de que el paciente fallezca en la unidad de terapia intensiva.² Se define como ventilación mecánica prolongada a la necesaria para mantener la vida del paciente durante más de 21 días y más de 6 horas al día.^{1,2} Algunos pacientes son intubados durante la enfermedad crítica aguda y otros requieren el soporte ventilatorio más adelante, durante la evolución, y se



ha observado que la incapacidad para retirar la ventilación mecánica al paciente en las 48 a 72 horas siguientes a su inicio se asocia con mayor probabilidad de terminar en ventilación mecánica prolongada y enfermedad crítica crónica.² La persistencia del apoyo ventilatorio durante más de 21 días tiene un efecto negativo en el pronóstico del paciente, se ha visto que de los sujetos que cumplieron esta característica, un alto porcentaje requirió soporte respiratorio después de su egreso, además de que la ventilación mecánica prolongada aumenta la posibilidad de padecer la enfermedad crítica crónica en su totalidad, y la mortalidad a un año se incrementa.² Hill y su grupo⁹ comunicaron, en 2013, un estudio de 181 pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva con ventilación mecánica prolongada y buscaron establecer la relación entre mortalidad, morbilidad e incapacidad funcional. La media de duración de la ventilación mecánica fue de 12 días y la media de estancia en la unidad de terapia intensiva fue de 14 días. El 12% de los pacientes falleció en un periodo posterior al año de su egreso, 82% tuvo por lo menos un reingreso a la unidad hospitalaria (9% regresó a la unidad de terapia intensiva y recibió ventilación mecánica nuevamente) y 53% dependía de la asistencia de otras personas para sus funciones cotidianas. Este estudio no reportó la presencia o ausencia de enfermedad crítica crónica en sus pacientes; sin embargo, refleja claramente el efecto que tiene la necesidad de ventilación mecánica prolongada en el pronóstico vital y funcional.

De los enfermos críticos crónicos, entre 30 y 50% son a la larga liberados de la ventilación mecánica, con capacidad para respirar independientemente, y el tiempo para que esto ocurra es variable, con promedio de 16 a 37 días. Los pacientes a los que luego de 60 días de ventilación mecánica no ha sido posible retirarlos de ella tienen muy poca probabilidad de que pueda lograrse posteriormente.

Asimismo, no se recomienda retirar la ventilación mecánica a pacientes con procesos pulmonares irreversibles, los que requieren hemodiálisis o que tienen lesiones neurológicas graves.¹ La polineuropatía, miopatía, o ambas en pacientes con enfermedad crítica crónica pueden prolongar de manera importante la duración de la ventilación mecánica, por causar debilidad en los músculos respiratorios. Además, es causa de imposibilidad de retirar el soporte ventilatorio que debe sospecharse si se observa esta condición.¹⁰ Las características de este trastorno neurológico asociado con la enfermedad crítica se comentan en otro apartado.

La necesidad de realizar traqueostomía electiva por fracaso en la capacidad de retirar la ventilación mecánica se ha utilizado en ocasiones como otra definición de la enfermedad crítica crónica y la incidencia de realización de este procedimiento está en aumento en las unidades de terapia intensiva. A pesar de que la traqueostomía es indicativa de la transición entre fases aguda y crónica de la enfermedad crítica, no hay evidencia que respalde su uso temprano para reducir la probabilidad de complicaciones que originen enfermedad crítica crónica; sin embargo, el tiempo esperado para su colocación está disminuyendo en la práctica clínica. Aún se están realizando varios estudios que evalúan la relación entre uso temprano de traqueostomía y disminución de la aparición de este trastorno.^{1,2}

La prioridad para los médicos intensivistas que se enfrentan a esta situación es retirar la ventilación mecánica lo más pronto posible. Una liberación eficiente requiere prácticas organizadas y eficientes en la terapia intensiva, que incluyan pruebas diarias de respiración espontánea y disminución progresiva de los sedantes evitando administrar los de acción prolongada.

El tiempo hasta la liberación de la ventilación mecánica ha disminuido en los últimos años, de acuerdo con lo demostrado por estudios controlados. Si se realizó traqueostomía, primero debe disponerse gradualmente de la ventilación mecánica y posteriormente usar criterios clínicos para decidir efectuar el retiro definitivo de la cánula.¹

Nutrición y metabolismo

En el contexto de la nutrición y metabolismo, la enfermedad crítica crónica consiste en ciertos aspectos clave: desnutrición complicada con una alteración de la composición corporal, aumento de la resorción ósea con deficiencia de vitamina D e hiperglucemia.¹¹

Las estrategias generales para proveer nutrición adecuada a los pacientes con CCIS se basan en varios principios: 1) el aporte de nitrógeno es decisivo en quienes padecen hipoalbuminemia o desnutrición tipo kwashiorkor.¹² Este tipo de desnutrición marca un verdadero “autocanibalismo” que suele volverse resistente a terapias nutricionales solas.¹¹ 2) Debe proveerse de manera constante, minimizando las interrupciones. 3) Deben mantenerse concentraciones adecuadas de glucosa. Es necesario que se realice una valoración nutricional completa y adecuada a los pacientes en cuanto son admitidos a una unidad de terapia intensiva y, siempre que sea posible, por un especialista en esa área.¹²

Es importante evitar la sobrealimentación calórica, en particular cuando las calorías no provienen de proteínas. Esto debido a que puede inducir hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento de producción de CO₂ y daño respiratorio. De igual manera, el exceso de aporte proteico no es conveniente por el aumento de los productos de su metabolismo, en particular el amonio.¹²

Existe otra entidad conocida como síndrome de realimentación que ocurre cuando se vuelven

a introducir carbohidratos en la dieta de estos pacientes. Las características principales de este síndrome son hipofosfatemia aguda, impedimento del aporte de oxígeno, expansión aguda de volumen, agotamiento de magnesio, potasio y tiamina y daño miocárdico. Por esta razón se recomienda mantener la cantidad de calorías en 1,000 al día inicialmente.¹² En pacientes con un sistema gastrointestinal funcional se recomienda iniciar cuanto antes el soporte nutricional enteral. Se ha observado que la pronta implementación de este tipo de nutrición reduce la duración de la necesidad de ventilación mecánica y disminuye la morbilidad.¹²

La excesiva resorción ósea está muy bien documentada. El artículo publicado por Hollander y colaboradores¹¹ indica que este fenómeno es independiente de la hormona paratiroidea (PTH), lo que se evidencia por el hecho que no se logra su supresión con la administración de calcitriol y de esa manera no se logra disminuir la resorción. Las consecuencias de este fenómeno no se reducen únicamente al aumento en el riesgo de fracturas, sino a la posibilidad de complicaciones como hipercalciuria, pérdida renal de agua libre y, en último término, deshidratación hipertónica. Debe ser estudiada más a fondo la utilidad del tratamiento con vitamina D o bisfosfonatos y los beneficios que pueden aportar.^{11,13}

Inflamación sistémica sostenida

Se sabe que la respuesta inflamatoria sistémica es la mediadora del curso clínico de la enfermedad crítica y se ha postulado que puede participar en la aparición de la enfermedad crítica crónica. La respuesta inflamatoria durante un cuadro agudo, sumada a ciertos factores de riesgo, puede causar que se prolongue la reacción al estrés indefinidamente y entrar así en un cuadro crónico. Se sabe que la respuesta del sistema inmunitario en casos de sepsis y lesión pulmonar aguda, ambas causas potenciales de enfermedad crítica crónica, está



dada por mediadores proinflamatorios como el TNF- α , interleucinas 1 y 6, prostaglandinas, leucotrienos, bradicininas y óxido nítrico, entre otros; que pueden causar reacciones mortales de no ser contrarrestados por mecanismos antiinflamatorios, como la interleucinas 4 y 10. Inicialmente se sugirió un desequilibrio entre estos factores pro y antiinflamatorios; sin embargo, ahora se sabe que en casos de enfermedad crítica crónica, no se trata de una respuesta inmunitaria normal. Puede existir inicialmente un estado hiperinflamatorio que posteriormente regresa a concentraciones normales de citocinas e, incluso, tiene la posibilidad de mostrar un periodo hipoinflamatorio.^{2,4}

Algunas manifestaciones de este síndrome pueden estar asociadas con una respuesta inmunitaria anormal. La debilidad y fatiga reportadas por los pacientes luego de su egreso de una unidad de terapia intensiva tras una intubación prolongada, así como la miopatía de la enfermedad crítica, podrían tener su base fisiopatológica en esta disregulación de la función inmunitaria. Se sabe que la proteólisis muscular observada durante la enfermedad crítica está relacionada con ubiquitinas y proteínas lisosomales cuya liberación está mediada parcialmente por factores proinflamatorios que se liberan de manera exagerada durante la respuesta inmunitaria. Del mismo modo, la lesión nerviosa observada durante la enfermedad crítica aguda y crónica está mediada por TNF- α e IL-1. Las citocinas proinflamatorias pueden, además, causar alteraciones del endotelio, aumentar la permeabilidad vascular, incrementando el daño a órganos blanco.⁴

La medición de la intensidad de la respuesta inflamatoria es de utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica dada su asociación con factores predisponentes a enfermedad crítica crónica. Los marcadores clínicos de inflamación incluyen signos vitales, como temperatura, frecuencia respiratoria y presión arterial y

valores de laboratorio, como el conteo de leucocitos y plaquetas, pero son poco específicos. Los marcadores serológicos más conocidos y frecuentemente disponibles son la proteína C reactiva y la procalcitonina, la primera es útil para determinar la severidad de la enfermedad en casos de sepsis y neumonía adquirida en la comunidad y para vigilar la respuesta al tratamiento y supervivencia posquirúrgica. La procalcitonina, por su parte, tiene cierta utilidad para el diagnóstico de sepsis y su vigilancia puede asociarse con supervivencia en choque séptico y enfermedades críticas en general. El seguimiento de estos reactantes de fase aguda permite medir la capacidad de respuesta del organismo ante la lesión y determinar la duración de esta respuesta, ayudando a detectar fases en las que esta respuesta se está sosteniendo de manera patológica e innecesaria; sin embargo, muchas veces no logra predecir de manera fiel la evolución, por lo que el manejo adecuado en la unidad de terapia intensiva y los criterios certeros para el uso de ventilación mecánica siguen siendo los estándares que condicionan una evolución favorable del paciente.⁴

Complicaciones neurológicas

Los trastornos neurológicos son una manifestación frecuente en la enfermedad crítica crónica y cursan con alteraciones del sistema nervioso central, trastornos neurocognitivos, disfunción de nervios periféricos y miopatías. Se ha observado disfunción neurológica, principalmente alteraciones de la conciencia, incluso en 41% de los pacientes con estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva.¹⁴ Estas complicaciones influyen negativamente en el pronóstico del paciente, aumentando el tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva y empeorando la capacidad para soportar el retiro de la ventilación mecánica.⁶ Además, 5% de los ingresos a las unidades de terapia intensiva se deben a una causa neurológica primaria.¹⁴

Disfunción cerebral y cognitiva en el paciente crítico crónico

En los últimos años, debido al aumento en la expectativa de vida, se ha incrementado el número de pacientes de edad avanzada que son ingresados en las unidades de terapia intensiva. La mayoría de estos pacientes son totalmente independientes antes de su ingreso y tienen una buena calidad de vida a pesar de las comorbilidades con las que viven. Una vez que sufren una enfermedad crítica aguda que se cronifica, están expuestos a factores como la ventilación mecánica prolongada, desnutrición, debilidad muscular e insuficiencia multiorgánica, además de pasar un largo periodo en el hospital, por lo que el riesgo de disfunción cerebral aumenta.¹⁵

Existe mayor índice de delirio en pacientes intubados que sufren una enfermedad crítica aguda. En 2006 los efectos neurocognitivos de una enfermedad crítica prolongada fueron estudiados por primera vez por Nelson y su grupo¹⁵ en 203 pacientes; los autores encontraron coma en 50.2% al momento del ingreso a la unidad de terapia intensiva y delirio en 14.8%. Al egreso de la unidad de terapia intensiva casi 60% de los pacientes que no fallecieron quedaron en un estado dependiente funcionalmente de otras personas. De los sobrevivientes, reevaluados seis meses después de su egreso, 70% tenía deterioro cognitivo significativo hasta el punto de no tener la capacidad de contestar una encuesta por teléfono.

El deterioro cognitivo puede persistir incluso seis años luego de un cuadro crítico con estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva, con cierta recuperación en los primeros seis a doce meses. Este déficit cognitivo no parece estar relacionado con la edad o la severidad de la enfermedad crítica. La recomendación actual es estratificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir déficit cognitivo e insistir en las medidas de

prevención de delirio y coma en pacientes con internación en una unidad de terapia intensiva.¹⁶

Polineuropatía y miopatía del paciente crítico

La neuromiopatía del paciente crítico es una entidad bien conocida en el ambiente de la unidad de terapia intensiva. Se distingue por la incapacidad de retirar al paciente de la ventilación mecánica, tetraparesia y pérdida de masa muscular en las extremidades. A diferencia de las enfermedades neuropáticas o neuromusculares que pueden llevar al paciente a la unidad de terapia intensiva, como el síndrome de Guillain-Barré o la miastenia grave, este trastorno aparece una vez que el paciente se encuentra dentro de la unidad, frecuentemente durante la ventilación mecánica prolongada. Entre los factores de riesgo reconocidos de padecer esta afección está la puntuación de APACHE III (entre más alta, el riesgo es mayor), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la administración de aminoglucósidos; mientras que la administración de agentes como el midazolam, vecuronio o esteroides no ha demostrado asociación.¹⁷ La hiperglucemia y la insuficiencia multiorgánica también son factores de riesgo durante la fase aguda.¹⁸ La Figura 2 muestra los factores de riesgo ordenados según lo demostrado en la evidencia con respecto a su papel en la fisiopatología. En un estudio realizado por Routsy y su grupo¹⁹ se observó que la estimulación muscular eléctrica una vez al día en los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva puede prevenir la neuropatía o miopatía en la enfermedad crítica; sin embargo, aún falta definir cuáles pacientes se benefician más de esta intervención.

La fisiopatología de este trastorno no es bien conocida, la miopatía es el aspecto más estudiado. En pacientes con sepsis severa la atrofia muscular temprana se atribuye al estrés oxidativo y al aumento de las ubiquitinas y calpaínas que ocasionan proteólisis muscular con liberación

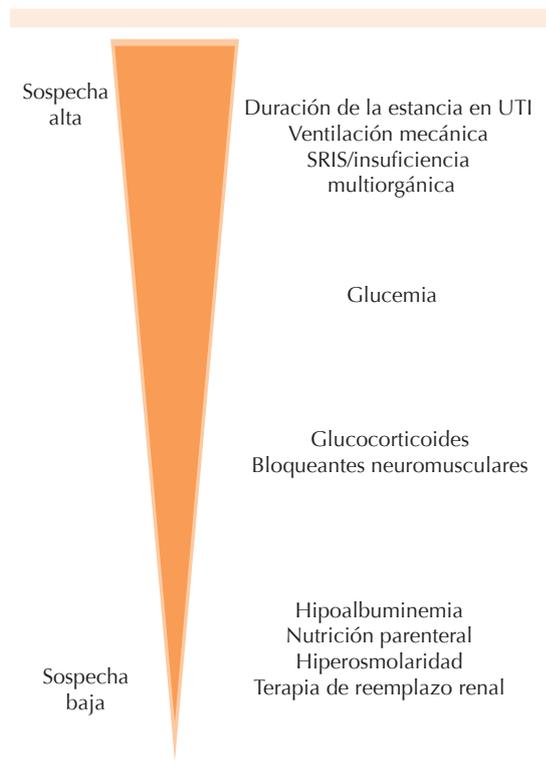


Figura 2. Factores de riesgo de polineuropatía en el paciente crítico.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

de glutamina desde los músculos afectados. Esta atrofia se manifiesta con pérdida de las proteínas contráctiles e inexcitabilidad de la membrana. Se ha observado, además, disfunción mitocondrial intramuscular y descenso de las concentraciones de ATP, cambios que se deben a la acumulación de óxido nítrico, TNF- α e IL-6, moléculas liberadas por el organismo con el fin de lograr la homeostasis. Se ha sugerido que estas mismas citocinas producen las lesiones axonales que causan el componente neuropático de esta enfermedad.¹⁸ La hipercalcemia, la hipoxemia y la acidosis también alteran la transmisión axonal y pueden contribuir a la aparición de la enfermedad.²⁰ Otros mecanismos asociados son la eliminación de compuestos fosforilados energéticos, mediada por glucosa, en pacientes que reciben nutrición parenteral, daño neural

microvascular secundario a los lípidos administrados en la nutrición parenteral y alteraciones del transporte axonal de proteínas.²¹ Esto guarda estrecha relación con lo expuesto en el apartado de nutrición.

En un estudio realizado por Coakley y colaboradores²² en 1998 se clasificó a los pacientes en grupos según el tipo de afectación neuromuscular y se evidenciaron tres patrones de afectación: una neuropatía axonal predominantemente sensitiva, un síndrome motor caracterizado por disminución de los potenciales de acción musculares con sensibilidad normal y, finalmente, un patrón mixto sensitivo y motor. En la unidad de terapia intensiva puede ser difícil diagnosticar estas neuromiopatías porque las enfermedades preexistentes y las complicaciones que aparecen durante el internamiento en estas unidades pueden causar debilidad muscular, además de que la condición del paciente puede no ser la idónea para realizar un examen físico dirigido.²⁰

La polineuropatía del paciente crítico es de tipo axonal y de distribución distal, predominantemente motora, aunque puede cursar con manifestaciones sensitivas y mixtas.^{14,20} Se reporta una incidencia de 15 a 75% según la población estudiada¹⁴ y puede aparecer una semana después del inicio del cuadro crítico. Su incidencia se correlaciona con la duración de la enfermedad.²¹ Afecta a las extremidades de manera simétrica, principalmente a los miembros inferiores, y no suele observarse daño de la musculatura facial.²³ Los reflejos osteotendinosos están generalmente conservados y la exploración sensitiva suele ser normal.^{20,24} Con frecuencia está precedida por un cuadro de encefalopatía por sepsis e incluye deterioro del nivel de conciencia.²³ Se sospecha ante un cuadro en el que el paciente está recuperándose clínicamente, a excepción de la incapacidad de ser retirado de la ventilación mecánica.¹⁴ Esta polineuropatía es un factor de riesgo

independiente de incapacidad para retirar el apoyo ventilatorio y sólo una vez que se retira la sedación se hace evidente la dificultad del paciente para mover las extremidades.^{14,20} Se estudió la duración total de la ventilación mecánica en pacientes con neuropatía y sin ella, y se ha observado que en los primeros se incrementó este tiempo entre 5 y 40 días.¹⁸ En términos histológicos, se observa degeneración axonal con pérdida de mielina en los nervios periféricos y atrofia de fibras musculares secundaria a denervación.¹⁰ Los estudios electrofisiológicos revelan reducción en la amplitud de los potenciales de acción muscular y de nervios sensitivos, además de una velocidad de conducción nerviosa normal o levemente reducida.²⁰ El tratamiento incluye medidas de soporte y tratamiento de la causa subyacente dando tiempo a los nervios para recuperarse.¹⁴ Se ha observado que la fisioterapia temprana, una vez detectado el cuadro, acorta el tiempo de mejoría en estos pacientes.²⁵ La recuperación generalmente es rápida y completa una vez superada la enfermedad crítica.²⁴ La evidencia que sugiere que la polineuropatía aumenta la mortalidad en los pacientes con enfermedad crítica crónica aún es muy limitada.²⁶

La disfunción muscular es común en los pacientes críticos, con incidencia de 47%. Hay tres tipos de miopatías: la miopatía de la enfermedad crítica (la más frecuente) y asociada con un cuadro crónico, seguida por la miopatía de filamento grueso y la miopatía aguda necrotizante.¹⁴ La miopatía de la enfermedad crítica no es secundaria a denervación, por lo que no tiene relación causa-efecto con la polineuropatía, que también puede estar presente, pero la miopatía tiene sus propios patrones electrofisiológicos. Se distingue también por dificultad para retirar la ventilación mecánica y flacidez de las extremidades, además, puede cursar con reducción de la intensidad de los reflejos osteotendinosos. Una vez más, la exploración

sensitiva es normal. En la electromiografía con aguja se observa patrón miopático, existe excitabilidad disminuida a la estimulación directa y, en los estudios de conducción nerviosa, hay reducción en la amplitud de los potenciales de acción motores. En términos histológicos, se observa pérdida selectiva de filamentos de miosina y necrosis de diferentes grados.²⁰ La recuperación completa de la fuerza muscular luego de la enfermedad crítica se da en aproximadamente seis meses y el pronóstico es mejor en pacientes jóvenes.^{14,20}

En cuanto a las secuelas a largo plazo, las evidencias señalan que la neuromiopatía del paciente crítico aumenta la morbilidad durante la enfermedad y en el periodo posterior al egreso. La principal molestia referida por los pacientes en este aspecto es la debilidad muscular marcada, que se ha visto que disminuye con el paso del tiempo y es más rápida y completa para los miembros superiores y la porción proximal de los miembros inferiores, seguidos por los músculos respiratorios y, finalmente, la parte distal de las extremidades inferiores. Esto se debe a que el tiempo para la regeneración axonal completa depende de la longitud del axón. Existen reportes que describen que la discapacidad permanente se asocia con casos de polineuropatía, mientras que la miopatía se distingue por recuperación completa. Sin embargo, este hecho no se ha demostrado verdaderamente y pueden observarse de igual modo casos de miopatía con mal pronóstico funcional.²⁶ Un estudio realizado en el Reino Unido por Fletcher y colaboradores²⁷ investigó a 22 pacientes luego de su egreso de la unidad de terapia intensiva con una estancia mínima de 28 días, con seguimiento durante una media de 43 meses; encontró que todos referían debilidad severa e incapacidad funcional y que la recuperación clínica fue lenta. Se encontró déficit motor o sensitivo en 59% de ellos y 95% tenía evidencia neurofisiológica de denervación crónica parcial.

Alteraciones del sistema neuroendocrino

La fisiopatología de la enfermedad crítica crónica abarca un gran número de aspectos. De acuerdo con la revisión realizada por Wienczek y su grupo,² los principales contribuyentes sistémicos de esta enfermedad son las alteraciones del sistema inmunitario y el neuroendocrino. Es incierto si la enfermedad genera el desequilibrio o viceversa; sin embargo, la mejoría no se alcanza mientras estos sistemas se encuentren alterados. Estos sistemas interactúan con las vías moleculares que, a su vez, repercuten en la correcta función de los sistemas muscular y neuropsiquiátrico.

En condiciones normales, de acuerdo con lo expuesto por Vanhorebeek y colaboradores,²⁸ la hipófisis tiene una respuesta bifásica al estrés severo. En la fase aguda secreta hormonas de manera activa, pero los órganos diana se vuelven resistentes a su acción, por lo que las concentraciones de las hormonas finales se encuentran bajas (Figura 3). En contraste, en enfermos críticos crónicos se da una supresión uniforme (predominantemente hipotálamica) de los ejes neuroendocrinos. Estas alteraciones crónicas no tienen beneficio alguno y contribuyen al desgaste que sufre el paciente.²⁹

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Wienczek y su grupo² indican que los principales protagonistas del sistema neuroendocrino en la enfermedad crítica crónica son el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso autónomo. Estos transmisores neuroendocrinos interactúan con productos oxidantes, citocinas y otros mediadores inflamatorios que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica. Esta última se asocia con síntomas depresivos y deterioro del sistema músculo-esquelético, ambas afecciones muy comunes en la enfermedad crítica crónica.²

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal responde ante situaciones de estrés mediante la producción de varias hormonas, entre ellas el cortisol, la corticotropina y la hormona liberadora de corticotropina. Además, ante el estrés agudo se libera vasopresina y adrenalina. Esto genera la supresión del anabolismo, lo que lleva al deterioro del tejido muscular, polineuropatía y al deterioro generalizado de tejidos común en la enfermedad crítica crónica. Estos efectos se deben a papeles particulares que juega cada hormona.² La adecuada respuesta del eje es básica para la supervivencia porque las concen-

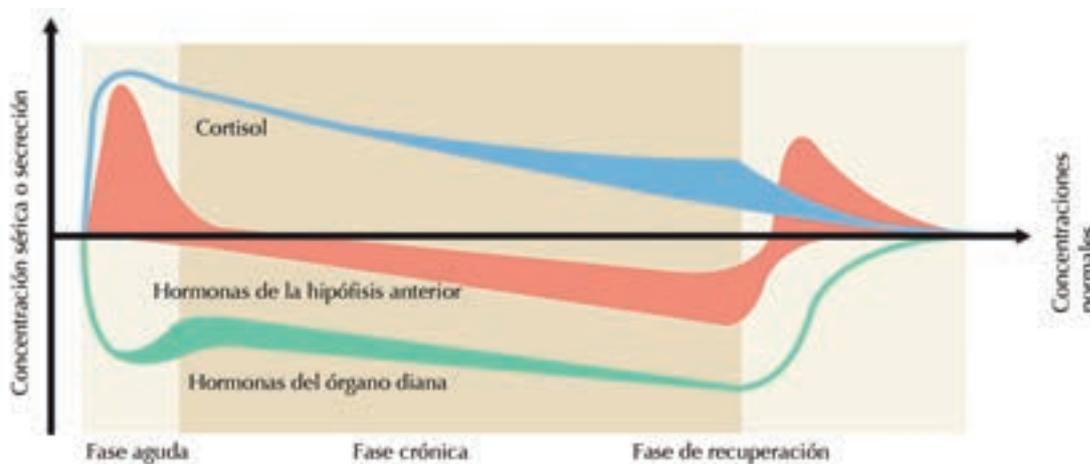


Figura 3. Respuesta normal de la hipófisis durante la enfermedad crítica.

traciones altas y bajas de cortisol se han asociado con alta tasa de mortalidad. En condiciones de la fase crónica de una enfermedad crítica las concentraciones altas de cortisol suelen mantenerse así gracias a vías independientes de la hormona adrenocorticotropa, porque esta última suele estar disminuida.²⁸

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza adrenal. Más de 90% está unido a globulinas fijadoras de corticoesteroides, con menos de 10% en su forma libre biológicamente activa. El cortisol actúa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona estimulando la retención de agua y la contractilidad vascular que lleva a fragilidad cutánea y un potencial aumentado para la formación de úlceras de presión. La vasopresina contribuye a la vasoconstricción y la disminución de perfusión tisular. La epinefrina promueve la inflamación y la disregulación de la respuesta inflamatoria.² En situaciones agudas de estrés, particularmente la sepsis, las concentraciones de globulinas fijadoras de corticoesteroides se reducen a 50%, aumentando así la forma libre del cortisol.³⁰ La variación diurna del cortisol se pierde ante cualquier tipo de enfermedad aguda o trauma.²⁸

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal activa respuestas sistémicas adicionales. El cortisol contribuye a la formación hepática de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva, albúmina y procalcitonina. Éstas suelen reflejar la existencia e intensidad de una enfermedad en la unidad de terapia intensiva. Estas proteínas tienen funciones que van desde la estabilización de la membrana celular para evitar la salida de ácido araquidónico de la célula hasta la capacidad de unirse a toxinas y microbios para facilitar su fagocitosis. Además, constituyen un sustrato energético para las células en situaciones de estrés y necesidad de regeneración. Con el tiempo el hígado puede perder la capacidad de producir estas proteínas. Con el paso de las semanas las altas concentraciones de proteínas

de fase aguda pueden llevar a anemia, retraso de crecimiento celular y alteraciones metabólicas.²

Al poco tiempo la enfermedad crítica crónica altera la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Reduce la actividad de las hormonas y se pierde el ritmo circadiano. En teoría, podría haber insuficiencia adrenal funcional, de manera que el paciente se vuelve incapaz de responder a un daño agudo, un nuevo patógeno o una complicación tardía de su enfermedad de base.² La incidencia de insuficiencia adrenal en pacientes críticamente enfermos es de 20%, puede llegar a 60% en casos de sepsis severa o choque séptico.³⁰

Existe gran interés respecto a la evaluación de la función adrenal y la necesidad de terapia con corticoesteroides. La administración de éstas en altas dosis en pacientes con sepsis severa no mostró mejoría en diversos estudios e, incluso, se asoció con complicaciones. En cambio, la administración de dosis de estrés (200 a 350 mg de un equivalente de hidrocortisona durante, incluso, 21 días) disminuyó la necesidad de ventilación mecánica y mejoró la supervivencia de los pacientes. Se ha observado que este mecanismo fisiopatológico no se reduce a una disfunción del eje únicamente, sino que además ocurre cierto nivel de resistencia en los tejidos a los corticoesteroides.³⁰

El conocimiento de la fisiopatología es importante porque establece la pauta para el tratamiento. Por ejemplo, hay evidencia de que los opioides contribuyen a la inmunosupresión en estudios animales y en estudios con humanos fuera de una unidad de terapia intensiva. La morfina se une directamente con algunos glóbulos blancos y activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal permitiendo la liberación de cortisol y epinefrina.² En los pacientes con enfermedad crítica crónica puede observarse hipotensión resistente a la administración de líquidos y necesidad de



vasopresores. Suelen tener circulación hiperdinámica consistente con el estado inflamatorio sistémico. Sin embargo, la resistencia vascular, el gasto cardíaco y la presión pulmonar en cuña son variables. El diagnóstico es difícil porque no se dispone de pruebas que puedan evaluar la acción del cortisol a nivel tisular. Ante este escenario se observó que una medición al azar de cortisol < 10 mg/dL o un delta cortisol < 9 mg/dL son las mejores pruebas disponibles (con alta especificidad y baja sensibilidad).³⁰

Eje somatotrópico

La hormona de crecimiento ejerce efectos directos e indirectos. Los segundos son mediados por el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que, a su vez, se regula por proteínas fijadoras de IGF (IGFBPs). El IGF-1 es un factor de crecimiento anabólico que mejora el ritmo metabólico, la función de la mucosa digestiva y la pérdida proteica luego de daños traumáticos. Además, estimula la captación de aminoácidos, disminuye la degradación muscular y mejora la recuperación celular.³¹ La naturaleza pulsátil de la secreción de esta hormona es una de sus características más importantes. En condiciones normales al haber daño agudo, las concentraciones de hormona de crecimiento se elevan mediante el aumento en la frecuencia de los pulsos e incremento en la cantidad de hormona producida. Se genera cierto nivel de resistencia periférica a la hormona debido a la respuesta inflamatoria mediada por las citocinas que, además, disminuye las concentraciones de IGF-1 y de IGFBPs. Por ende, los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento se acentúan provocando aumento de los ácidos grasos circulantes y glucosa por el efecto antiinsulínico.²⁸

Una de las teorías para explicar la disminución de IGF-1 durante los periodos agudos de enfermedad crítica es la ausencia de alimentación enteral durante estos periodos. Esto es apoyado

por el hecho de que incluso la alimentación parenteral no contribuye a la normalización de los valores, lo que descarta que el ayuno total sea la causa. Incluso, llega a ocurrir un círculo vicioso porque la disminución de este factor contribuye a la aparición de atrofia de la mucosa intestinal, que precede a la traslocación bacteriana.³¹ El estudio de Elijah y su grupo³¹ indicó que la administración de IGF-1 en paciente críticos disminuyó la complicación mencionada. En los pacientes crónicamente enfermos se pierde la secreción pulsátil de la hormona de crecimiento. Se ha observado que la deficiencia de hormona de crecimiento en los pacientes crónicos se debe a alteraciones hipotalámicas porque responden ante la administración de secretagogos de la hormona de crecimiento.²⁸ Desafortunadamente la administración sistemática de hormona de crecimiento a los pacientes es un punto álgido en los debates internacionales debido a los distintos estudios realizados a través de los años respecto al posible aumento de la mortalidad que se genera mediante su administración, como indican Elijah y colaboradores en su artículo.

Eje tiroideo

En la fase aguda de la enfermedad crítica se da una caída repentina de T3 y elevación de las concentraciones de rT3, ya que se da una alteración de la conversión periférica de T4. Las concentraciones de T4 y TSH se elevan brevemente, pero pronto regresan a valores normales. Las concentraciones de T3 bajas persisten a pesar de la aparente normalidad de la TSH, lo que se denomina síndrome de T3 baja. Las citocinas son las principales responsables de este fenómeno. Existe una correlación negativa entre las concentraciones de T3 y la mortalidad.²⁸ En general, se requieren valores normales de T3 para síntesis proteica, lipólisis, consumo energético muscular y secreción y respuesta a la hormona de crecimiento.³²

En el contexto crónico se pierde la secreción pulsátil de la TSH. De igual manera disminuyen las concentraciones de T4 y T3. En definitiva, se alteran los mecanismos de retroalimentación para la producción y regulación de estas hormonas. La respuesta ante la administración de TRH exógena apunta a un origen hipotalámico del problema. De igual manera persisten los inconvenientes para la conversión periférica de T4 a T3 por la actividad reducida de la desyodasa tipo 1. La obtención de las concentraciones de estas hormonas tiene valor pronóstico porque se han observado disminuidas de manera consistente en los pacientes que tuvieron desenlaces fatales. Sin embargo, no debemos guiarnos por una única medición de estas hormonas y debemos tener en cuenta el cuadro clínico del paciente.^{28,33}

En cuanto al tratamiento sustitutivo no está claro si aporta beneficios. En el caso de la liotironina se ha observado una ligera mejoría en la función hemodinámica y cambios neurohumorales, que apunta a un efecto farmacológico de la T3 más que a un efecto de la sustitución hormonal *per se*.³³

Infecciones en el paciente crítico crónico

Los pacientes que progresan a un estado de enfermedad crítica crónica están expuestos a mayor tasa de infecciones nosocomiales, que son responsables de la mayor parte de los fallecimientos y complican aún más el retiro de la ventilación mecánica.⁶ Esta población es tres veces más susceptible a los procesos infecciosos, debido a factores como el franqueamiento de las barreras naturales, la exposición a patógenos más resistentes y el agotamiento del sistema inmunitario causado por la enfermedad crítica. Como ejemplo de pérdida de las barreras se encuentra, en primer lugar, la traqueostomía, seguida por la pérdida de integridad cutánea y aparición de úlceras de decúbito, además del uso de sondas nasogástricas, vesicales y catéteres

intravenosos. Con la traqueostomía se obvian físicamente las protecciones cutáneas, mucosas y glóticas para la inhalación de patógenos y se altera la función mucociliar.³⁴

Los factores de riesgo de infección nosocomial en la unidad de cuidados intensivos incluyen ventilación mecánica prolongada, uso de catéter venoso central, administración previa de antibióticos, deterioro cognitivo, nutrición parenteral o uso de gastrostomía y sondaje vesical y administración de glucocorticoides. Se ha observado que ocurre reemplazo de la flora intestinal normal y colonización de los tubos de ventilación, sondas y catéteres. El agotamiento del sistema inmunitario durante la fase aguda de la enfermedad crítica parece ser el factor más importante del huésped que favorece la colonización e infección. Situaciones previas como la edad avanzada, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedades cardiopulmonares crónicas contribuyen a la inmunosupresión de estos pacientes. Los agentes encontrados con más frecuencia son enteropatógenos gramnegativos resistentes, *S. aureus* resistente a meticilina, enterococo resistente a vancomicina, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* spp y *Candida*. La colonización cruzada entre pacientes parece ser un factor importante para la proliferación de *Pseudomonas aeruginosa* en la unidad de terapia intensiva.³⁴

La traqueostomía es un factor de riesgo conocido de neumonía asociada con ventilador, que afecta, incluso, a 10% de los pacientes. Por lo general, se trata de neumonías de inicio tardío que aparecen luego de cinco días de realizada la traqueostomía. En ocasiones no se puede aislar el agente causal, lo que hace necesario el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro contra patógenos nosocomiales, además de medidas como el lavado de manos y evitar la sobredistensión gástrica. La prevalencia de bacteremia relacionada con catéter intravenoso



aumenta linealmente con el tiempo que éste se encuentre colocado, lo que abre una senda subcutánea para que las bacterias de la piel invadan el torrente sanguíneo. La supuración o eritema en el sitio de la punción es el precursor más común de este tipo de infecciones, por lo que la puerta de entrada debe examinarse a diario y, de sospecharse invasión de la misma, debe obtenerse un cultivo de la punta del catéter. La administración de antibióticos de amplio espectro favorece la aparición de colitis por *Clostridium difficile*, que se manifiesta con diarrea y causa respuesta inflamatoria sistémica hasta en un tercera parte de los pacientes. La urosepsis en el paciente crónico crítico está favorecida por el uso de sondas vesicales, es difícil de determinar en un paciente inconsciente y debe sospecharse ante un cuadro de fiebre y respuesta inflamatoria sistémica sin evidencia de foco pulmonar o transcutáneo, además de pus en la orina o signos de obstrucción vesical.³⁴

La incapacidad del paciente para movilizarse o cambiar de posición favorece la aparición de úlceras de decúbito por presión, condición que se ve con más frecuencia en pacientes con comorbilidades asociadas. La revisión diaria de las áreas corporales de apoyo durante el decúbito, como los tobillos y la pelvis, junto con el tratamiento inmediato una vez detectada su aparición, pueden reducir los costos y la mortalidad y morbilidad asociadas con las úlceras de decúbito. El cambio de posición del paciente a intervalos es una estrategia válida para prevenirlas.³⁵

Continuidad del tratamiento y comunicación con familiares

Existen puntos decisivos que deben ser discutidos con los familiares de pacientes que sufren enfermedad crítica crónica. Deben realizarse reuniones estructuradas entre el equipo médico y los familiares del paciente. Debe coordinarse

una comunicación eficaz respecto a la condición real del paciente y su pronóstico. La explicación que se dará debe ser en términos que puedan ser comprendidos por el que la recibe. Nunca debe darse información que pudiera crear falsas expectativas a los familiares; éstos deben saber que ante esta entidad, en ocasiones, es poco lo que se puede hacer y deben comprender la paradoja de que el paciente mejore del padecimiento por el que ingresó a la unidad de terapia intensiva, pero esté empeorando en otros aspectos.^{36,37}

CONCLUSIONES

La enfermedad crítica crónica tiene consecuencias severas para el paciente y sus familiares. A esto podemos agregar la carga económica que supone el trastorno y el uso de recursos humanos que conlleva. La correcta identificación de los factores de riesgo en un paciente que ingresa a la unidad de terapia intensiva permitirá al equipo de atención en salud actuar oportunamente para tratar de prevenir la progresión a un cuadro crónico. El paciente que se encuentra bajo ventilación mecánica debe ser evaluado constantemente para determinar cambios en la necesidad de la misma con el fin de evitar que se prolongue excesivamente. Los cuidados integrales del paciente por parte del servicio médico, terapia respiratoria y enfermería permitirán prevenir las complicaciones asociadas con una larga estancia en la unidad de terapia intensiva.

Consideramos importante que el equipo médico esté familiarizado con este trastorno, que se observa cada vez con más frecuencia en la terapia intensiva. La constante actualización con respecto a las características clínicas y las medidas de prevención y tratamiento de la enfermedad crítica crónica permitirán disminuir la incidencia de esta afección y mejorar el tratamiento que se ofrece a los pacientes que la padecen. Del mismo modo, facilitará proporcionar el apoyo adecuado para quienes superan el cuadro y

egresan del hospital con secuelas importantes y disminución de la calidad de vida.

REFERENCIAS

- Nelson J, Cox C, Hope A, Carson S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:446-454.
- Wienczek C, Winkelman C. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Adv Crit Care* 2010;21:44-61.
- Girard K, Raffin T. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care* 1985;30:339-347.
- Cox C. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care* 2012;57:859-864.
- Carson S, Bach P. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:461-476.
- Bellar A, Kunkler K, Burkett M. Understanding, recognizing, and managing chronic critical illness syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21:571-578.
- Nierman D. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin* 2002;18:477-491.
- Nelson J, Meier D, Litke A, Natale D, et al. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-1534.
- Hill K, Dennis D, Patman S. Relationships between mortality, morbidity, and physical function in adults who survived a period of prolonged mechanical ventilation. *J Crit Care* 2013;28:427-432.
- Marinelli W, Leatherman J. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:915-929.
- Hollander J, Mechanick J. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract* 2006;21:587-604.
- Mechanick J, Brett E. Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:33-39.
- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:769-781.
- Lorin S, Nierman D. Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 2002;18:553-568.
- Nelson J, Tandon N, Mercado A, Camhi S, et al. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. *Arch Intern Med* 2006;166:1993-1999.
- Hopkins R, Brett S. Chronic neurocognitive effects of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:369-375.
- De Letter M, Schmitz P, Visser L, Verheul F, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:2281-2286.
- De Jonghe B, Lacherade J, Durand M, Sharshar T. Critical Illness Neuromuscular Syndromes. *Crit Care Clin* 2007;23:55-69.
- Routs C, Gerovasilis V, Vasileiadis I, Karatzanos E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010;14:R74.
- Z'Graggen W, Lin C, Howard R, Beale R, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006;129:2461-2470.
- Vijayan J, Alexander M. Critical illness neuropathy. *Indian J Crit Care Med* 2005;9:32-34.
- Coakley J, Nagendran K, Yarwood G, Honavar M, Hinds C. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998;24:801-807.
- Latronico N, Bolton C. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-941.
- Hund E, Fogel W, Krieger D, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996;24:1328-1333.
- Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respir Care* 2012;57:933-944.
- Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:381-390.
- Fletcher S, Kennedy D, Ghosh I, Misra V, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003;31:1012-1016.
- Vanhorebeek I, Langouche L, van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:20-31.
- Mechanick J, Brett E. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:619-641.
- Marik P. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-193.
- Elijah I, Branski L, Finnerty C. The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:759-767.
- Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-1834.
- Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanido A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)* 2011;10:117-124.
- Kalb T, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin* 2002;18:529-552.
- Brem H, Nierman D, Nelson J. Pressure ulcers in the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:683-694.
- Camhi S, Mercado A, Morrison R, Du Q, et al. Deciding in the dark: Advance directives and continuation of treatment in chronic critical illness. *Crit Care Med* 2009;37:919-925.
- Nelson J, Kinjo K, Meier D, Ahmad K, Morrison R. When critical illness becomes chronic: informational needs of patients and families. *J Crit Care* 2005;20:79-89.



Telemedicina: opinión de dos generaciones

Telemedicine: Opinion of Two Generations

Juan Manuel Cortés-Ramírez¹
José Manuel Montoya-Rodarte¹
Enrique Argüelles-Robles¹
Alfredo Salazar-de Santiago²
Juan Manuel de Jesús Cortés-de la Torre³
Raúl Arturo Cortés-de la Torre⁴

¹ Hospital General de Zacatecas.

² Área de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Zacatecas.

³ Residente del Hospital San José Tec de Monterrey.

⁴ Escuela de Medicina, Tec de Monterrey campus Monterrey.

Sentimos la obligación moral de emitir nuestra opinión de este tema.

La clínica ha pasado la prueba del tiempo, por lo menos tenemos conocimiento de ella desde Hipócrates a la fecha y ha navegado en aguas bravas que la querían destruir, ejemplo, la época de la Inquisición. Actualmente sufre una nueva embestida con los avances tecnológicos recientes que han favorecido que los alumnos y los médicos jóvenes apuesten todo su capital al diagnóstico paraclínico menospreciando la clínica por “obsoleta” y poco redituable, y tal vez de fondo se encuentre sólo pereza mental o ignorancia.

Con esto no menospreciamos la gran ayuda que nos han prestado estos avances, no sólo como métodos diagnósticos, sino también terapéuticos: TAC, resonancia magnética, ultrasonido, cateterismos, medicina nuclear, etc., que no sólo permiten diagnósticos tempranos, sino que además causan menos agresión al paciente, mejoran la calidad de vida y la supervivencia.

Sin embargo, la medicina robótica no nos permite tocar las fontanelas del lactante, ni el tono ocular en el enfermo con glaucoma o deshidratación, ni la rigidez de nuca del que padece meningitis, ni percibir el *fedor hepaticus* o el aliento urémico en el enfermo con hepatopatía crónica o insuficiencia renal terminal, o palpar las parótidas del enfermo hepatópata o con síndrome de Sjögren, ni tocar la piel áspera y seca del hipotiroideo, o suave, caliente y lubricada del hipertiroideo, ni el frémito de las valvulopatías o malformaciones estructurales del corazón o de los vasos, o las dimensiones, consistencia o estado de la superficie del hígado o bazo del enfermo con hipertensión portosistémica, tumores o enfermedad hepática crónica, o el tono y fuerza muscular de

Recibido: 1 de noviembre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dr. Juan Manuel Cortés Ramírez
dr.cortesramirez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cortés-Ramírez JM, Montoya-Rodarte JM, Argüelles-Robles E, Salazar-de Santiago A y col. Telemedicina: opinión de dos generaciones. Med Int Méx 2014,30:191-194.

los miembros inferiores, o revisar la respuesta plantar.

Y, lo más importante, se pierde el contacto directo con el paciente, todo se realiza a través de un intermediario, no hay la relación directa médico-paciente ni contacto frente a frente, se pierde el calor humano.

Además, hay que tener en cuenta que el robot es manejado por humanos y el beneficio que obtengamos depende de la preparación académica, estado anímico o capacidad técnica para utilizarlo. Es como dice uno de los maestros más reconocidos en Zacatecas, el Dr. Enrique Argüelles Robles: dale un martillo y un cincel a un bárbaro y te destruye un edificio, pero dáselo a Miguel Ángel y te hace la escultura más bella del mundo, su David.

La telemedicina es cualquier acto médico realizado sin contacto físico directo entre el profesional y el paciente, o entre profesionales entre sí, por medio de algún sistema telemático, utiliza las tecnologías de la información y las telecomunicaciones para proporcionar la asistencia médica, independientemente de la distancia que separa a los que ofrecen el servicio a través de barreras geográficas, socioculturales y de tiempo.¹

Provee servicios de salud (diagnóstico, tratamiento), de educación médica continua para alumnos de enfermería y medicina, de archivo digital de exámenes radiológicos, ecografías y otros.^{2,3}

El especialista no debe viajar o el paciente no tiene que ir a examinarse, se lleva a cabo a través de un robot que permite a los médicos comunicarse con los pacientes y realizar algunas pruebas y análisis sin necesidad de estar en la sala. No es independiente, necesita a un asistente al lado del paciente.

En la parte visual se encuentra una pantalla, el paciente ve al médico a través de una videoconferencia. Debajo acopla un tableta o una computadora equipadas para hacer diferentes pruebas y análisis para enviar la información al médico, a la vez que se archiva en el historial del paciente. Tiene autonomía de cinco horas y cuando va a terminarse la carga, vuelve a su base a conectarse.

Las tecnologías utilizadas son: teléfono convencional, fax, videoteléfono, audioconferencia, audiográficos y radiocomunicación inalámbrica. Comunicación entre computadoras con enlaces de cobre, microondas, fibra óptica, satelitales, tele o videoconferencia por Internet, cirugía asistida por computadora y por robot.

Aplicaciones de hoy: Radiología, Patología, Psiquiatría, Dermatología, Cardiología, Cirugía general, Endoscopia, Ginecología, Medicina general, Medicina preventiva, Medicina del trabajo, Oftalmología, Otorrinolaringología, Oncología, Proctología, Traumatología y Ortopedia.^{4,5}

Puede ser una solución para poblaciones pequeñas, pero requiere un médico general en un hospital de primero o segundo nivel y una institución de mayor nivel con un equipo de especialistas para resolver problemas patológicos críticos.

La ética en telemedicina ha sido uno de los factores más polémicos. La responsabilidad del paciente es de quien está presente en el mismo lugar con él, prestándole atención asistencial. Distinto es que quien se encuentre físicamente con el paciente utilice como herramienta la telemedicina para obtener un concepto especializado, a fin de curar una enfermedad.

Además, existe el problema de la confidencialidad de la información médica de los pacientes



que pertenece a ellos y no a los gobiernos, las instituciones de salud o el médico. Hoy no existe un sistema de internet que no sea vulnerable ¿qué institución de salud puede asegurar la secrecía de la información médica confidencial relacionada con historias clínicas, exámenes, interconsultas, imágenes diagnósticas, etc.?

Aunque los gobiernos promulgan políticas para mejorar la cobertura en salud y la calidad de la asistencia médica, factores como la alta dispersión poblacional, las distancias y la escasez de especialistas se contraponen a éstas. Al crecer los problemas de salud, los gobiernos destinan recursos y dictan leyes para paliar las dificultades de cobertura, y dejan de lado la asistencia médica eficiente y de buena calidad a la que tienen derecho todos los seres humanos, sin importar su estrato económico y su ubicación geográfica.

En la actualidad, la asistencia médica que se presta a los habitantes en Latinoamérica es personalizada, con la presencia física en dependencias hospitalarias. La telemedicina ha ido adquiriendo un papel importante en la prestación de servicios en salud por múltiples razones: el número de personas que carecen de atención especializada, la distancia en la ubicación de los habitantes en un territorio específico y la topografía del mismo.

En cuanto a nuestra entidad federativa, Zacatecas, el primer problema estriba en que posee, además de una gran dispersión, poblaciones con un número de habitantes muy pequeño, lo que crea un problema a la administración de salud (Cuadro 1).⁴

En segundo lugar posee sólo cuatro hospitales generales objeto de la implementación, pero no tienen un equipo de especialistas para resolver problemas patológicos críticos: el de Zacatecas, que es el más completo, tiene 120 camas censables y el turno matutino, que tiene el equipo

Cuadro 1. Tamaño de las localidades en el estado de Zacatecas

| | Promedio de habitantes | |
|------------------------------|------------------------|-------|
| De 1 a 499 habitantes | 62 | 4,178 |
| De 500 a 2,499 habitantes | 1,008 | 320 |
| De 2,500 a 14,999 habitantes | 5,527 | 50 |
| Mas de 15,000 habitantes | 50,661 | 10 |

de especialistas más importante, no cuenta con psiquiatra, neumólogo ni endocrinólogo. Los hospitales de Fresnillo (90 camas), Jerez (60 camas), de la Mujer (60 camas) son más deficientes en cuanto a su cuadro de médicos especialistas.

El Consejo de Evaluación de Tecnologías de la Salud de Quebec (CETS) concluyó que una de las principales causas del fracaso de la telemedicina es que su desarrollo se centró más en la tecnología que en las necesidades concretas del personal de salud o de la población beneficiaria.

Los pasos que se deben cumplir antes de implementar algún sistema para no cometer errores que lleven al fracaso son: 1) determinar los factores demográficos y epidemiológicos de morbilidad y mortalidad que aquejen a la población de la zona que se va a cubrir, seguidos por la capacidad económica de la región objeto de la implementación. 2) Visitar y elaborar un cuestionario de los hospitales objeto de la implementación y establecer los servicios que poseen. 3) Determinar técnicamente el tipo y facilidades en comunicaciones existentes, conectividad, vías, aeródromos, etc. 4) Trazar una logística cronológica de implementación al decidir que se establecerá el sistema. 5) Capacitar a todo el personal de la salud que operará el sistema. 6) Los hospitales donde se instala el sistema crecen y se modernizan, por ello, los sistemas deben ser modulares, que permitan de manera escalonada instalar servicios a través del tiempo y evitar la obsolescencia, factor común en el ámbito de la informática.^{5,6}

REFERENCIAS

1. Monteagudo Peña JL, Serrano L, Hernández Salvador C. Telemedicina ciencia o ficción. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2005;28:309-324.
2. <http://www.observatorio-telesalud.com.mx/telesalud-telemedicina/>
3. http://wikitel.info/wiki/Servicios_de_Telepresencia>
4. INEGI. Censo de Población y Vivienda 2010. Zacatecas/ Población/Población total por municipio.
5. Bear D, Jacobson G, Aaronson S, Hanson A. Telemedicine in psychiatry: making the dream reality. *Am J Psychiatry* 1997;154:884-885.
6. Schlag PM, Moesta KT, Rakovsky S, Grasczew G. Telemedicine: the new must for surgery. *Arch Surg* 1999;134:1216-1221.



Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía

RESUMEN

La distrofia miotónica tipo I o enfermedad de Steinert es una enfermedad multisistémica de origen genético autosómica dominante, generada por la alteración de la expansión del trinucleótido CTG, ubicado en el 3' extremo del gen DPKM (*myotonic dystrophy protein kinase*) en el cromosoma 19q13.3 con alteraciones en el músculo esquelético, cardíacas, oculares, endocrinas y principalmente neurológicas. Tiene cuatro formas clínicas, el diagnóstico se establece con estudios genéticos, datos clínicos y electromiografía. Hasta ahora el tratamiento es únicamente sintomático y existen múltiples estudios en proceso de traslocaciones genéticas. Comunicamos el caso de una familia con enfermedad de Steinert en la que seis integrantes murieron a consecuencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Steinert, distrofia miotónica, enfermedad multiorgánica genética.

Eder Natanael Flores-López¹
Cintia Karina Tovilla-Ruiz²
Esmeralda García-Padilla⁵
Renata Beatriz Sandoval-Gutiérrez³
Luis Carlos Álvarez-Torrecilla⁴

¹ Residente de primer año de Medicina Interna.

² Residente de tercer año de Medicina Interna.

³ Neuróloga adscrita al servicio de Terapia Intensiva y Neurología.

⁴ Médico Internista-Cardiólogo Intervencionista adscrito a la Unidad de Hemodinamia. Hospital General de Cuautitlán.

⁵ Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

Steinert Myotonic Dystrophy: A Family Case Report and Literature Review

ABSTRACT

Myotonic dystrophy type I or Steinert's disease is a multisystemic disease of autosomal dominant genetic origin, generated by an alteration at trinucleotide CTG expansion located in the 3' end of the gene DPKM (*myotonic dystrophy protein kinase*) on chromosome 19q13.3 with alterations in skeletal muscle, heart, eye, endocrine and, mainly, neurological. It has four clinical forms; its diagnosis is based on genetic studies, clinical data and electromyography. So far the treatment is just symptomatic and there are many ongoing studies of genetic translocations. This paper reports the case of a family with the Steinert's disease where six members were deceased secondary to the clinical manifestations of this disease.

Key words: Steinert's disease, myotonic dystrophy, genetic multisystem disease.

Recibido: 20 de agosto 2013

Acetaptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dr. Eder Natanael Flores López
Alfonso Reyes s/n
52910 Cuautitlán, Estado de México.
dr.eder.natanael@msn.com

Este artículo debe citarse como

Flores-López EN, Tovilla-Ruiz CK, García-Padilla E, Sandoval-Gutiérrez RB, Álvarez-Torrecilla LC. Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía. Med Int Méx 2014;30:195-203.

En general, las distrofias miotónicas se distinguen por ser enfermedades genéticas de herencia autosómica dominante, que causan alteraciones en los músculos, generan incapacidad y alteraciones multisistémicas. Se han descrito dos tipos principales de la enfermedad: enfermedad de Steinert o distrofia miotónica tipo I y la distrofia miotónica tipo 2, también llamada síndrome de Ricker; ambos tipos comparten cierto mecanismo similar fisiopatológico y clínico; sin embargo, existen diferencias muy marcadas entre ambos.¹

CASOS CLÍNICOS

Se trata de una familia de ocho integrantes, de los que seis padecieron distrofia muscular miotónica de Steinert. Fue diagnosticada en 1989, con medición de aldolasa y concentraciones altas de creatininfosfocinasa; se realizó también electromiografía que mostró datos de miotonía, así como alteraciones de la conducción. A todos los miembros de la familia se les realizaron estos estudios, además de biopsia muscular de los músculos distales, que evidenció datos compatibles con debilidad de las fibras musculares, atrofia de las mismas, exceso de núcleos de células musculares, entre otros rasgos. Se diagnosticó con enfermedad de Steinert a seis miembros de la familia, quienes iniciaron con síntomas desde 1989, con problemas de debilidad progresiva, lesiones habituales de los miembros pélvicos y problemas de conducción cardiaca.

Esta enfermedad fue transmitida por el padre, quien falleció a la edad de 87 años por causas ajenas a la distrofia de Steinert. Entre los integrantes de esta familia están:

1. Paciente femenina que falleció en marzo de 2009 a la edad de 54 años, con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía e insuficiencia cardiaca.

2. Paciente masculino que falleció en julio de 2007 a la edad de 56 años con los diagnósticos de cáncer pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.
3. Paciente masculino que falleció en abril de 2007 a la edad de 54 años con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía grave y choque cardiogénico.
4. Paciente femenina que falleció en marzo de 2004 a la edad de 50 años con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia cardiaca.

Tuvimos la oportunidad de tratar en nuestras instalaciones a dos miembros más de la familia: una paciente que falleció en julio de 2013 a la edad de 51 años, quien tenía como antecedentes ser originaria del Distrito Federal, durante gran parte de su vida fue maestra, católica, con tabaquismo intenso a razón de 20 cigarros al día durante más de 20 años, lesión del tendón de Aquiles bilateral en varias ocasiones, con datos de insuficiencia cardiaca congestiva desde dos años previos, ingresó al servicio de Medicina Interna por datos de insuficiencia cardiaca congestiva con edema agudo pulmonar, así como edema de miembros importante; el electrocardiograma mostró datos de bloqueo trifascicular, la radiografía de tórax mostró cardiomegalia grado III, con datos indirectos radiológicos de hipertensión pulmonar. La química sanguínea reportó: glucosa 100 mg/dL, urea 20 mg/dL creatinina 1 mg/dL, sodio 145 mEq/L, potasio 3.1 mEq/L, cloro 97 mEq/L, ácido úrico 3 mg/dL, leucocitos 7 mil, a expensas de neutrófilos en 87%, hemoglobina 18 mg/dL, plaquetas de 180 mil, creatininfosfocinasa 450 unidades.

Durante su internamiento recibió tratamiento con oxígeno suplementario, diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos, con lo que se logró mejoría extraordinaria durante el mes de junio de 2013, por lo que fue dada de alta con medicamentos



y cita abierta a urgencias. Sin embargo, tres días posteriores a su egreso, la paciente tuvo nuevamente datos de disnea, astenia, adinamia y edema. El 9 de julio la paciente sufrió daño respiratorio intenso y fue enviada al servicio de Urgencias del hospital donde recibió tratamiento con amins como dopamina, dobutamina y norepinefrina, sin mejoría clínica; su defunción se certificó por choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca sistólica y enfermedad de Steinert.

También se trató a otro de los hermanos: masculino de 56 años, quien inició su padecimiento tres meses antes de su ingreso con disminución de la fuerza muscular de los miembros pélvicos y torácicos, que lo mantenían postrado en cama. El motivo por el que llegó al hospital fue una aparente hemiplejía de hemicuerpo derecho; acudió a un hospital privado, donde fue valorado por el servicio de Neurología y se sospechó un evento vascular isquémico. En ese hospital se realizó una tomografía de cráneo simple y contrastada con ausencia de evento vascular cerebral isquémico; los familiares decidieron el egreso de ese hospital y acudieron a nuestra institución, donde apreciamos clínicamente que la disminución de la fuerza muscular era simétrica, sin predominio por algún lado; se realizó una nueva tomografía cuatro días después de la primera y de la supuesta disminución de la fuerza muscular del hemicuerpo derecho que mostró ausencia de lesiones compatibles con evento vascular; sin embargo, el paciente tenía datos de lesión axonal difusa y atrofia cortical severa; en términos clínicos el paciente únicamente mostraba datos de disminución de la fuerza muscular, así como incapacidad para expresarse y deglutir. El electrocardiograma evidenció datos de bloqueo trifascicular, la radiografía de tórax mostró datos de cardiomegalia grado II y datos sugerentes de hipertensión pulmonar. Los resultados de laboratorio arrojaron: glucosa 105 mg/dL, urea 35, creatinina 0.7, sodio 134 mEq/dL, potasio 3.7 mEq/dL, cloro 89 mEq/L, leucocitos 8,400 a

expensas de neutrófilos 72%, hemoglobina 12 mg/dL, plaquetas 200 mil, creatininfosfocinasa 527 unidades. El paciente fue valorado en el servicio de Neurología, donde los médicos expresaron que los síntomas seguramente se debían a la enfermedad de Steinert. Se realizó cirugía para alimentación con sonda de gastrostomía y fue dado de alta sin mejoría neurológica, por máximo beneficio, con cuidados paliativos a su domicilio, donde falleció en el mes de julio.

DISCUSIÓN

En general, las distrofias miotónicas son objeto de una amplia investigación debido a su importancia clínica e intrigante biología molecular. La degeneración progresiva de los músculos que lleva a la debilidad incapacitante y pérdida del tono muscular, en combinación con afectación multisistémica, son las principales características de la distrofia miotónica tipo 1 (también conocida como enfermedad de Steinert) y la distrofia miotónica tipo 2.¹

La distrofia miotónica tipo 1 se reconoció clínicamente desde hace más de 100 años. Sin embargo, el tipo 2 se reconoció hace tan sólo 18 años, gracias a estudios genéticos realizados.²

Existen dos tipos de distrofias miotónicas: la tipo 1 o enfermedad de Steinert, que puede subdividirse en cuatro subgrupos clínicos, y la tipo 2, conocida también como miopatía miotónica proximal o síndrome de Ricker. A pesar de las características de diagnóstico básicas comparables y de los múltiples órganos en común participación, hay características clínicas específicas de ambos tipos que les permiten ser distinguidos.³

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la distrofia miotónica son considerablemente más complejos que previamente anticipados. Sin embargo, la mayor parte parece converger en la toxicidad del ARN.⁴

En los pacientes con distrofia miotónica tipo 1, hay alteraciones en el triplete citocina, tiamina y guanina (CTG), expansiones de éste que van desde 51 repeticiones a cientos de miles, mientras que los individuos sanos tienen 5 a 37 repeticiones.

Longitudes entre 38 y 50 se consideran alelos premutados, mientras que 51 a 100 repeticiones son protomutaciones.

Los pacientes con premutaciones o protomutaciones sólo padecen síntomas leves, como las cataratas. Los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 tienen más de 100 repeticiones. Esta expansión desmedida ocurre en la región DMPK de la banda del cromosoma 19q13.3.⁵

La distrofia miotónica tipo 2 es causada por una expansión de (CCTG)_n en la porción del gen CNBP intrón I del cromosoma 3q21.^{6,7}

Epidemiología

Antes de la identificación de las distintas mutaciones genéticas, la prevalencia combinada de las distrofias miotónicas se estimó en 1 por cada 8,000 (12.5/100,000), sobre la base de comprobación clínica.⁸

Sin embargo, las estimaciones de prevalencia pueden variar ampliamente según la población. Se ha reportado alta prevalencia en el norte de Suecia, Quebec y en la región vasca de España.

Los resultados de un estudio de la genética de poblaciones en Finlandia mostraron que la frecuencia de la distrofia miotónica tipo 2 (1/1,830) puede ser mucho más alta que la del tipo 1 (1/2,760) en la misma población.⁹

No existen datos de la prevalencia de esta enfermedad en México y no encontramos base bibliográfica para América Latina.

En términos clínicos la distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert puede clasificarse en cuatro diferentes subtipos: *a)* suaves, *b)* clásicos o de la edad adulta, *c)* juveniles y *d)* tipo congénito.

Forma suave. También llamada por otros autores como de inicio tardío oligosintomática; se distingue por síntomas leves, como cataratas prematuras y calvicie como las características clínicas únicas. Puede aparecer una miopatía de inicio tardío y la miotonía puede ser sólo detectable por electromiografía. Pueden surgir alteraciones de la conducción cardíaca, dando lugar a una vida más corta.

Clásica o de la edad adulta. La edad de inicio suele ser en la segunda o tercera décadas de la vida. Los síntomas más frecuentes son la debilidad distal, que implica los flexores largos de los dedos de los brazos y las dorsiflexores de las piernas, lo que da lugar a los síntomas relacionados con la fuerza de la mano de agarre y mayor incidencia de tropiezo. Además, los pacientes pueden tener cataratas y calvicie y las alteraciones de la conducción cardíaca están presentes en forma regular. Existe miotonía clínica, también pueden ocurrir síntomas gastrointestinales y fatiga. La apatía, falta de iniciativa, la somnolencia diurna y la fatiga pueden ser síntomas importantes. Estas características tienen un efecto significativo en la calidad de la vida.

Algunos autores consideran tres síntomas principales o cardinales: debilidad muscular, miotonía y cataratas.

La miotonía se manifiesta habitualmente como rigidez, los padres notan esta rigidez desde la edad escolar hasta la segunda o tercera década de la vida; en pacientes sin rigidez, ésta se ha identificado en un momento posterior durante exámenes clínicos o fisiológicos como la electromiografía, aunque en la edad adulta temprana



la debilidad muscular puede estar totalmente ausente.

Las cataratas se detectan con exámenes oftalmológicos y el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de las mismas.¹

En los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 la debilidad muscular esquelética lleva a la inmovilidad y ésta, a su vez, a insuficiencia respiratoria, disartria y disfagia, que es la causa principal de discapacidad grave y de muerte en las últimas etapas de la distrofia miotónica tipo 1.

La debilidad muscular afecta la cara, el cuello y los músculos de las extremidades distales en paralelo con pérdida de masa muscular. Existe atrofia en el músculo temporal que, junto con la ptosis, contribuye al característico aspecto facial miopático, que se destaca por calvicie frontal en los hombres.

Invariablemente se encuentra miotonía en la presentación adulta de la distrofia miotónica tipo 1, en los datos clínicos y en la electromiografía. El signo más común es miotonía por percusión en el músculo tenar y, con menor frecuencia, la miotonía por agarre.^{10,11}

En los casos comunicados, uno de los pacientes que atendimos tuvo disminución progresiva de la movilidad, disartria y disfagia, que en un inicio se confundieron con un evento vascular cerebral, mismo que fue descartado, además de disfagia; todos estos datos clínicos de características neurológicas correspondían con la clínica de nuestro paciente, ante la falta de deglución y la disfagia, se optó por la gastrostomía para alimentación, con un pronóstico ominoso para la vida.

Los defectos de la conducción cardíaca y las taquiarritmias podrían dar lugar a episodios cardíacos tempranos y muerte súbita. El principal hallazgo patológico es la fibrosis en el sistema de conducción y el nodo sinusal.

En términos clínicos los pacientes manifiestan miocardiopatía dilatada o hipertrófica que conduce a la insuficiencia cardíaca.

Otra de las principales manifestaciones de la distrofia miotónica son los trastornos de la conducción, entre ellos los bloqueos auriculo-ventriculares, de rama y hemifasciculares.¹²⁻¹⁵

Hermans y colaboradores efectuaron un estudio realizado con 80 pacientes con distrofia miotónica 1 a quienes realizaron resonancia magnética y estudios de marcadores de insuficiencia cardíaca; encontraron disfunción sistólica ventricular izquierda leve a moderada, dilatación ventricular, hipertrofia miocárdica, como fibrosis, cambios electrocardiográficos estrechamente asociados con alteraciones de la conducción. Sin embargo, 16% de los pacientes con un ECG normal siguió teniendo alteraciones miocárdicas. Estos resultados apoyan el concepto de que el miocardio está generalmente implicado en el proceso patogénico de la distrofia miotónica 1.¹⁶

Es de sumo interés este apartado porque los casos descritos y tratados en el hospital tuvieron cambios notorios en el sistema de conducción cardíaca, ambos con bloqueos trifasciculares, lo que, aunado al tabaquismo crónico, degenera en insuficiencia cardíaca congestiva y riesgo elevado de muerte súbita.

Las anomalías cerebrales en la distrofia miotónica del adulto con distrofia miotónica 1 son estructurales y funcionales. La más alterada es la función neuropsiquiátrica, que se distingue por personalidad que tiende a la evitación y la reducción de la percepción de los síntomas y signos de enfermedad, deterioro cognitivo leve y más tarde apatía.

La somnolencia diurna está siempre presente en la etapa de discapacidad física y sólo con poca frecuencia se debe a apnea obstructiva.

Juntos, estos cambios podrían dar lugar a un bajo nivel educativo y reducción de la actividad profesional. En las imágenes por resonancia magnética se observan diferentes cambios en la sustancia blanca, asimismo, es evidente la atrofia cortical.¹⁷⁻¹⁹

Un estudio de cohorte realizado por Weber y su grupo, que relacionó los cambios neurológicos entre pacientes con distrofia miotónica tipos 1 y 2, encontró que algunos déficits cognitivos característicos de estos pacientes están vinculados con los cambios estructurales cerebrales específicos. La disminución en la materia gris y el metabolismo son procesos independientes y las anomalías cerebrales generalizadas son más pronunciadas en el tipo 1.²⁰

Esto fue muy marcado también en nuestros casos clínicos, porque pese a que ambos tenían carrera universitaria, sufrían deterioro de las capacidades intelectuales básicas: el paciente masculino tenía incapacidad de expresarse por completo, y la paciente mostraba dificultad para la memoria a corto plazo.

Kaminsky y su grupo valoraron a 108 pacientes con distrofia miotónica 1 y las características de disfunción orgánica de los mismos. Los principales trastornos endocrinos encontrados fueron: diabetes (17.1%), hipercolesterolemia (21%), hipertrigliceridemia (47.6%) e insuficiencia gonadal masculina (58%).²¹

Este estudio también reveló diversas alteraciones pulmonares, principalmente de características restrictivas con capacidad pulmonar total menor de 80% en 61.3%; esto se explica por la disminución de la capacidad de los músculos de la respiración, que habitualmente degenera en insuficiencia respiratoria severa.²²

Forma juvenil. Los pacientes no tienen los síntomas musculares característicos; los niños

sufren debilidad muscular, pérdida de la fuerza o miotonía. En cambio, tienen dificultades en la escuela, que generalmente hacen buscar un neurólogo pediatra por retraso mental.

En múltiples casos, la verdadera naturaleza de la enfermedad cerebral no se entiende hasta que a uno de los padres, generalmente la madre, se le diagnostica distrofia miotónica tipo 1 en la edad adulta.

Al igual que con la enfermedad de tipo congénito 1, los niños con inicio de distrofia miotónica tipo 1 en la infancia padecerán síntomas musculares a una edad mayor, con discapacidades físicas comparables con las de la forma severa del adulto.²³

Forma congénita. La forma más grave de distrofia miotónica congénita tipo 1 se manifiesta de manera prenatal mediante la reducción de los movimientos fetales, polihidramnios y varias deformaciones detectadas en la ecografía fetal.

Al nacer, los bebés tienen graves problemas de hipotonía en las extremidades, el tronco, respiratoria y facial, lo que lleva a insuficiencia respiratoria y dificultades para la alimentación.

Con cuidados intensivos los niños sobreviven y no necesitan ventilación asistida, algunos de ellos pueden llegar a caminar y retrasar el daño muscular hasta la segunda década de la vida.²⁴

Los pacientes con distrofia miotónica tipo 2 tienen cuadros clínicos diversos. El fenotipo clínico es muy variable: discapacidades a la edad de 40 años en adelante, muerte cardíaca temprana, debilidad proximal leve que es apenas reconocible y concentraciones ligeramente elevadas de creatinina en pacientes de edad avanzada.

El primer síntoma subjetivo es, generalmente, la debilidad de la extremidad inferior proximal,



que causa dificultades para subir escaleras o dolor. Las características cardinales de la distrofia miotónica tipo 1, como la miotonía, pueden estar ausentes en pacientes con el tipo 2 de la enfermedad, incluso, los cambios en la electromiografía y las cataratas se observan en pocos individuos en el momento del diagnóstico.

La debilidad muscular en los pacientes con el tipo 2 comienza en una etapa posterior, el curso clínico es más favorable y la vida es casi normal.²⁵

Diagnóstico

PCR y análisis de fragmentos de longitud. El mejor método de análisis es la prueba en cadena de la polimerasa (PCR). Los alelos que contienen entre 5 y 100 a 125 unidades de repetición CTG- pueden detectarse y ubicarse con cebadores sintéticos marcados con fluorescencia que rodean la región de repetición CTG-, seguido por análisis directo de la longitud de los productos amplificados por electroforesis.

Análisis de transferencia Southern. Es la técnica más común utilizada para evaluar la mutación de expansión, que tiene la ventaja añadida de estimar el tamaño de la repetición. Sin embargo, este procedimiento tiene una pequeña tasa de falsos negativos debido a la sensibilidad reducida en casos de extrema heterogeneidad somática. Este método es el patrón de referencia para la detección de alelos DMPK que contienen 100 o más repeticiones del triplete citocina, tiamina y guanina (CTG). Por tanto, éste y la determinación de PCR son pruebas diagnósticas.

Estudios sanguíneos. La actividad de la creatinina cinasa en suero es, por lo general, ligera o moderadamente elevada en los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 o 2, aunque las mediciones normales de esta enzimas son frecuentes en la enfermedad tipo 2. El aumento de las concen-

traciones de las enzimas hepáticas, en particular γ -glutamil transferasa, es hallazgo común, al igual que hipogammaglobulinemia por IgG por razones hasta ahora desconocidas.

Electromiografía. Antes de las pruebas genéticas de diagnóstico la electromiografía era una de las pruebas de elección, muestra la combinación de la miotonía y cambios miopáticos considerados patognomónicos para el diagnóstico de distrofia miotónica.

Biopsia muscular. Los hallazgos en la biopsia muscular de pacientes con distrofia miotónica tipo 1 están bien establecidos y son más pronunciados en el músculo distal que en el proximal, incluyendo un número sumamente aumentado de los núcleos internos, las masas sarcoplásmicas, anillo de fibras, y atrofia moderada de fibras con débil musculatura en términos clínicos.²⁵⁻²⁷

El diagnóstico de nuestros pacientes se realizó en 1989, cuando las pruebas genéticas aún no existían; las primeras pruebas genéticas se usaron en 1992, por tanto, en nuestros casos clínicos el diagnóstico se basó en las características clínicas, por la elevación de la creatinina fosfoquinasa y por los resultados de la electromiografía y la biopsia muscular.

Tratamiento

Hay diversos enfoques terapéuticos de la distrofia miotónica tipo 1 que no se basan en la modificación de la enfermedad, sino en orientar la gestión exclusivamente sintomática. La mexiletina, que modula los canales de sodio y, por tanto, disminuye la miotonía, y los estimulantes del sistema nervioso central para combatir la fatiga son una alternativa de tratamiento.

Otras investigaciones sugieren que el factor de crecimiento similar a la insulina exógena (IGF1) podría mejorar la fuerza muscular y la función en

los pacientes adultos con distrofia miotónica tipo 1 probablemente debido a su efecto anabólico en el músculo; sin embargo, un estudio efectuado en 2009 comprobó su ineficacia.

Otras intervenciones se han cumplido con menos éxito. Un estudio de 12 semanas de la administración de dehidroepiandrosterona (DHEA) en pacientes con distrofia miotónica tipo 1 demostró que ésta no fue eficaz en términos de la medición de resultado de la prueba muscular manual (MMT).²⁸⁻³⁰

Actualmente toda la investigación terapéutica tiene enfoque traslacional para la modificación de la enfermedad; es decir, mediante la corrección de las repeticiones de los tripletes nucleótidos a nivel genético, entre estos enfoques se encuentran:

Orientación expansión de la repetición y la inestabilidad en el ADN, otras investigaciones están orientadas al ARN tóxico, la reestructuración de la horquilla del ARN y la búsqueda de proteínas de unión del ARN; algunas se encuentra en etapa teórica y otras en fase de investigación.³¹

El panorama de la investigación genética de esta enfermedad y su tratamiento será, sin duda, amplio en los próximos años; seguramente habrá logros importantes en la modificación del ARN que, incluso, reviertan la enfermedad.

CONCLUSIONES

La investigación en distrofia miotónica tipo 1 ha abierto nuevas fronteras en la investigación médica. Han pasado 20 años desde el descubrimiento de la mutación DM1. Su descubrimiento ocurrió en las primeras etapas de un campo completamente nuevo en genética humana, a saber, el estudio de las mutaciones de expansión de repetición.

Hace poco, la investigación genética sugirió claramente la posibilidad potencial de revertir la distrofia miotónica tipo 1. En última instancia, las propiedades únicas de la patogénesis de esta enfermedad han llevado al desarrollo de varias estrategias terapéuticas prometedoras que hacen plausible imaginar una terapia diseñada para detener la progresión o incluso revertir el daño inducido por el ARN tóxico.

No encontramos en las bases de datos ni en la bibliografía otros casos clínicos en México; el objetivo de este artículo es generar conocimiento respecto a este padecimiento, fomentar la investigación y, por consiguiente, el desarrollo de mayor conocimiento.

Nuestros casos clínicos no tuvieron tratamiento genético porque aún está en vías de investigación, no se descarta que en algunos años esta enfermedad pueda ser reversible.

Agradecimiento

Al señor Enrique Mercado que permitió tener un expediente detallado de este caso familiar, para la generación de mayor conocimiento.

REFERENCIAS

1. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11:891-905.
2. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
3. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012;20:1203-1208.
4. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1281-1286.
5. Osborne RJ, Thornton CA. RNA-dominant diseases. *Hum Mol Genet* 2006;15:162-169.
6. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al: Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-867.



7. Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nat Genet* 1998;19:196-198.
8. Harper PS. *Myotonic dystrophy*. 3rd ed. London: WB Saunders, 2001.
9. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
10. Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-1662.
11. Logigian EL, Blood CL, Dilek N, et al. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2005;32:35-42.
12. Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688-2697.
13. Rodríguez UP, Rivas EG, Cabello A. Repercusión cardiaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 2005;84:330-336.
14. Mammarella A, Paradiso M, Antonini G, Paoletti V, et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy (Steinert's disease): a 13-year follow-up study. *Adv Ther* 2000;17:238-251.
15. Antonini G, Giubilei F, Mammarella A, Amicucci P, et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats. *Neurology* 2000 24;55:1207-1209.
16. Hermans MC, Faber CG, Bekkers SC, de Die-Smulders CE, et al. Structural and functional cardiac changes in myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:48.
17. Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord* 2005;15:287-292.
18. van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg G, et al. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:138-139.
19. Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain* 2011;134:3527-3543.
20. Weber YG, Roebing R, Kassubek J, Hoffmann S, et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74:1108-1117.
21. Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, et al. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Baltimore: Medicine* 2011;90:262-268.
22. de Backer M, Bergmann P, Perissino A, Gottignies P, Kahn RJ. Respiratory failure and cardiac disturbances in myotonic dystrophy. *Eur J Intensive Care Med* 1976;2:63-67.
23. Angeard N, Jacqueline A, Gargiulo M, et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011;21:468-476.
24. Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 2011;101:193-237.
25. Udd B, Meola G, Krahe R, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3-5 December 2010. Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011;21:443-450.
26. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al: Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799-808.
27. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick Jr RG, et al: An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256-1258.
28. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, McDermott MP, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 74:1441-1448.
29. Penisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, Orlikowski D, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;71:407-412.
30. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, Manzione D, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3715-3723.
31. Foff EP, Mahadevan MS. Therapeutics development in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2011;44:160-169.



Toxoplasmosis cerebral y SIDA en un adolescente

RESUMEN

La toxoplasmosis cerebral es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes VIH+ que ocurre cuando el individuo tiene linfocitos CD4 <100/μL; ante las manifestaciones clínicas sugerentes de masa cerebral se deben realizar estudios para el diagnóstico de certeza pues la neurotoxoplasmosis puede ser la primera manifestación de SIDA, por lo que es conveniente solicitar estudios de ELISA, de Western Blot, CD4, TAC contrastada de cráneo, resonancia magnética, reacción en cadena de la polimerasa en líquido cefalorraquídeo o en sangre e iniciar tratamiento eficaz con antiparasitarios.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis cerebral, VIH.

María de Lourdes Patricia Ramírez-Sandoval¹
Maribel A Varela-Ramírez²
José Luis Aranza-Aguilar³
América García-González⁴
J Guadalupe Colunga-Guillén⁵
María del Carmen Jiménez-Reyes⁵
Maribel Muñoz-Rodríguez⁶

¹ Jefa del servicio de Infectología.

² Residente rotatorio en Infectología.

³ Médico internista.

⁴ Jefa del Laboratorio Clínico.

⁵ Adscrita al servicio de Imagenología.

⁶ Adscrita a trabajo social en Clisida.

Hospital General de Zona núm. 32 Mario Madrazo Navarro, México, DF.

Cerebral Toxoplasmosis and AIDS in an Adolescent

ABSTRACT

Cerebral toxoplasmosis is one of the most frequent opportunistic infections in HIV + patients that occurs when the individual has CD4 <100/μL, with clinical manifestations suggestive of brain tumor, studies should be done to accuracy diagnosis, considering the neurotoxoplasmosis can be the first manifestation of AIDS and it is advisable to request ELISA, Western Blot, CD4, contrasted CT skull, MRI scan, cerebrospinal fluid or blood PCR and initiate effective anti-parasite treatment.

Key words: *Toxoplasma gondii*, cerebral toxoplasmosis, HIV.

Recibido: 22 de julio 2013

Aceptado: octubre 2013

Correspondencia

Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval
Dra_patyramirez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramírez-Sandoval MLP, Varela-Ramírez MA, Aranza-Aguilar JL, García-González A y col. Toxoplasmosis cerebral y SIDA en un adolescente. Med Int Méx 2014;30:204-208.



Toxoplasma gondii es un coccidio tisular de distribución cosmopolita, intracelular obligado de *Phylum apicomplexa*, con tres grupos genealógicos I-III y diversas cepas atípicas, infectan de manera crónica a una tercera parte de la población mundial y a un gran número de mamíferos, terrestres y acuáticos, así como aves.¹ La prevalencia de la infección puede llegar a 80% en algunos países. En individuos sanos la infección es habitualmente asintomática o leve; sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos se comporta agresivo como patógeno oportunista, invade a células nucleadas adoptando formas de poquistes, taquizoítos y bradizoítos; los taquizoítos son responsables de la diseminación a diferentes tejidos y de la destrucción celular. Durante la infección aguda generalizada los sitios principales de diseminación son el sistema nervioso central, los ojos, el corazón, el hígado y los pulmones, con predilección por sitios donde la respuesta inmunitaria es limitada, con lesiones celulares extensivas, que pueden conducir a encefalitis, retinocoroiditis, pericarditis, derrame pericárdico, miocarditis, miositis, neumonía intersticial y síndrome de Guillain-Barré. Esto se observa particularmente en sujetos inmunodeprimidos.¹⁻³

En personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) u otra causa de inmunodeficiencia es causa de muerte por reactivación o infección aguda, con afección principalmente al sistema nervioso central como encefalitis necrotizante multifocal que progresa hasta formar abscesos necróticos con inflamación en la periferia.³⁻⁶ También puede observarse vasculitis con necrosis fibrinoide. Los taquizoítos se localizan habitualmente en la periferia de las lesiones que pueden ser unifocales o multifocales, variando en tamaño desde lesiones microscópicas hasta abscesos de tamaño ostensible,^{6,7} localizados característicamente en la zona corticomedular de los lóbulos frontales y parietales y en los ganglios basales.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 años de edad, mexicano, de oficio garrotero de un bar, bisexual tres años antes de su ingreso, no usaba protección al tener relaciones sexuales e ignoraba si alguna de sus parejas padecía o había muerto por VIH/SIDA. Ingresó al servicio de urgencias por cefalea generalizada sin predominio de horario, de un mes de duración que no cedía a la administración de medicamentos, en los últimos 15 días ocurrieron cambios en la personalidad con tendencia agresiva, 24 horas antes de su ingreso tuvo alteraciones de la conducta. A la exploración física se observó: presión arterial 90/60, frecuencia cardíaca 95 x min, frecuencia respiratoria 25 x min, temperatura 36°, boca con lesiones blanquecinas múltiples, irritable, estuporoso, campos pulmonares y abdomen aparentemente normal, extremidades con pulso normal, Glasgow de 14, alteración de la memoria reciente y tardía así como del estado afectivo, fondo de ojo normal, reflejos nauseoso y deglución normales, signos meníngeos dudosos porque no permitió la exploración.

Los estudios de laboratorio de ingreso arrojaron: *biometría hemática*: leucocitos 4,200, segmentados 91%, linfocitos 5%, monocitos 4%, hemoglobina 11 g/dL, plaquetas 150,000, tiempos de coagulación. *Química sanguínea*: electrolitos séricos y pruebas de función hepática sin alteraciones, prueba de Elisa de cuarta generación positiva para VIH y Western blot positivo.

La determinación de anticuerpo para *Toxoplasma gondii* por inmunofluorescencia indirecta reportó títulos IgG 1:180, IgM 1:670 e IgA 1:580. La TAC simple y contrastada de cráneo mostró en la región talámica izquierda una lesión hipodensa con halo hiperdenso que medía 22 x 20 mm y densidad central de 29 y 32 UH, con reforzamiento periférico de 43 UH había otra lesión mal definida de 12 mm (Figura 1).

Se prescribió tratamiento con pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico, seis días después de su ingreso mostró mejoría en su estado neurológico, y se inició la administración de antirretrovirales; el paciente egresó por mejoría 28 días después de su ingreso.

DISCUSIÓN

Comunicamos este caso porque no es común esta afección en menores de 18 de años de edad; se buscaron en la bibliografía reportes de casos en este grupo de edad y no se encontraron casos publicados. Debido a que en la actualidad los adolescentes inician su vida sexual a edad más temprana, existe el riesgo de más parejas sexuales y, por tanto, se potencializa el riesgo de adquirir una infección de transmisión sexual o el virus de la inmunodeficiencia humana, sobre todo por el desconocimiento de los métodos que pueden usarse para evitarlas y, además, porque a los adolescentes no les gusta usarlos, por lo que consideramos muy importante mejorar la información como medida de prevención.

Sin lugar a dudas la toxoplasmosis cerebral es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes VIH+.⁸⁻¹⁰ En México un estudio demostró que *Toxoplasma gondii* es el tercer parásito oportunista causante de infecciones en el sistema nervioso central en pacientes con SIDA. *Toxoplasma gondii*, una vez multiplicado en células nucleadas, puede persistir durante años en forma de quiste causando infección latente. No obstante, cerca de 30% de los enfermos con SIDA y anticuerpos positivos contra *Toxoplasma gondii* acaban padeciendo infección del sistema nervioso central en algún momento de la enfermedad.^{4-7,11} La encefalitis por *Toxoplasma gondii* es una afección regulada por los genes de complejo mayor de histocompatibilidad clase 1, porque regulan la presentación de antígenos mediados por los linfocitos T CD8 encargados de la lisis de parásitos intra y extracelulares, regulando

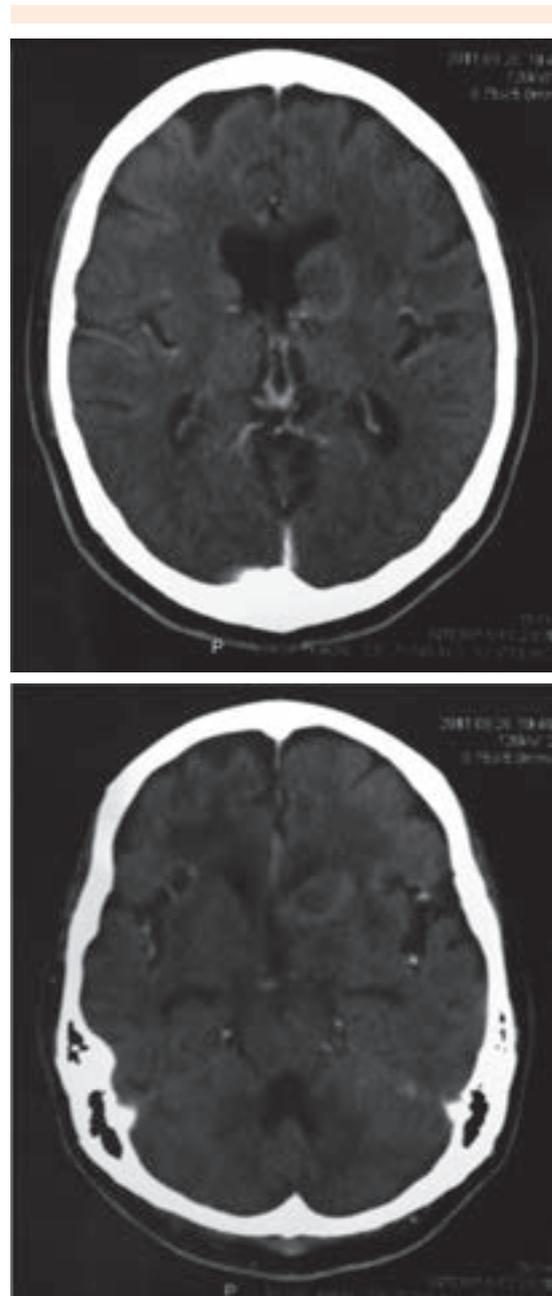


Figura 1. TAC simple y contrastada de cráneo que muestra en la región talámica izquierda una lesión hipodensa con halo hiperdenso.

así el número de quistes de *Toxoplasma* que sobreviven.^{1,8,12} Los anticuerpos de *Toxoplasma*

inducen la supresión de células CD8 en estos pacientes suprimiendo así la respuesta proliferativa hacia esos antígenos, lo que, sumado al papel de los linfocitos CD4 cuando están por debajo de $100/\mu\text{L}$, resulta en el control no efectivo de los linfocitos, haciendo susceptible la afectación del sistema nervioso central del huésped;^{3,5,8} por consiguiente, el paciente puede manifestar un cuadro clínico de déficit neurológico focal motriz sobreagregado a una encefalitis global, como cefalea, fiebre, trastornos de la conciencia (confusión, somnolencia, estupor o coma), alteraciones de la conducta, convulsiones, malestar general, parálisis de los nervios craneales y alteraciones visuales.¹²⁻¹⁴ Debe hacerse el diagnóstico considerando la sospecha clínica más la cuenta de linfocitos CD4 y neuroimágenes, la tomografía axial computada (TAC) de cráneo contrastada muestra imágenes redondeadas, únicas o múltiples, que con el contraste toman formas "en anillo" con predilección por los ganglios de la base y la zona frontotemporal, sin ser patognomónicas (Figuras 1 y 2).

La resonancia magnética tiene mejor sensibilidad al demostrar algunas lesiones no visibles con la TAC.^{3,5} El diagnóstico de certeza se realiza con biopsia del cerebro o en muestras biológicas de líquido cefalorraquídeo, sangre con técnica de reacción en cadena de la polimerasa en la que se amplifica el ADN del parásito con alta sensibilidad (50-65%) y especificidad (95-100%);^{10,15} no se recomiendan estudios serológicos porque tienen baja sensibilidad debido a las altas tasas de portadores crónicos (IgG antitoxoplasma) y a que la IgM no alcanza los valores típicos, debido a que la respuesta inmunitaria está disminuida. La radiografía simple de cráneo tampoco se recomienda porque no suele demostrar lesiones.^{3,8,16,17}

Es importante estudiar a los pacientes VIH+ con manifestaciones neurológicas, realizándoles estudios dirigidos oportunamente para descartar o confirmar la infección por *Toxoplasma gondii*

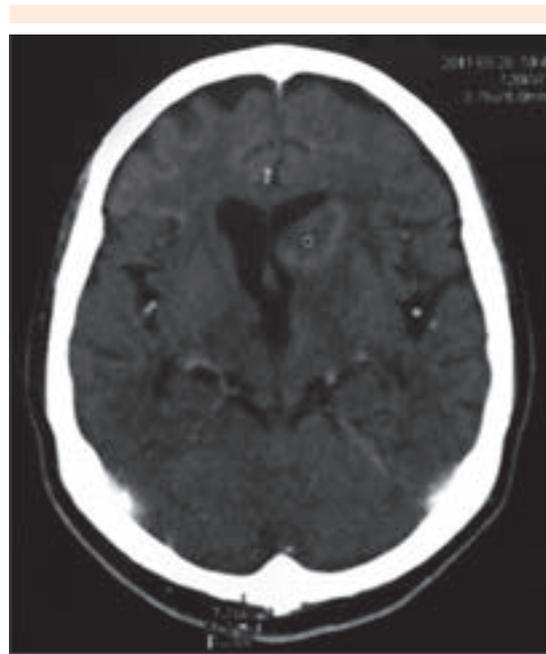


Figura 2.

a fin de dar un tratamiento eficaz con antiparasitarios de manera profiláctica o terapéutica y se dé seguimiento específico debido a que los fármacos como la pirimetamina y la sulfadiazina no actúan contra las formas quísticas de *T. gondii*, por lo que es importante que los pacientes reciban tratamiento supresor de por vida.^{18,19}

CONCLUSIÓN

Los casos de pacientes coinfectados con SIDA y *Toxoplasma gondii* cerebral se han incrementado en los últimos años, por lo que es de gran importancia conocer las recomendaciones ante la sospecha de un nuevo caso, sobre todo en las áreas de urgencias de adultos o pediátricas debido a que nuestro paciente tenía 17 años cuando se diagnosticó, por lo que sugerimos a los servicios de urgencias, ante la sospecha de un paciente con datos clínicos de masa cerebral, realizar la prueba de Elisa y confirmatoria de Western blot, CD4, TAC de cráneo contrastada o

resonancia magnética nuclear, así como pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para *Toxoplasma gondii*, e iniciar el tratamiento empírico con fármacos de primera línea, debido a que la gravedad del cuadro neuro-clínico-patológico hace indispensable tomar decisiones rápidas y acertadas; ante una buena respuesta a estos fármacos, debe continuarse con el tratamiento por el tiempo recomendado.

REFERENCIAS

1. Uribarrén Berrueta T. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM:20-28.
2. Durán E, Mirazo I, Combol A. Experiencias clínicas toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida. *Parasitol Dia* 1997; 21.
3. Alarcón Guzmán T, Bolaños León E, Alarcón Avilés T. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida. *Rev Mex Neuroci* 2004;5:404-411.
4. Luft BJ, Hafner R, Korzun H, Lepore C, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency Syndrome. *New Eng J Med* 1993;329:995-1000.
5. Trujillo Vizuet MG, Jiménez Velázquez ER, Mazariego Arana MA. Coinfección de VIH con toxoplasmosis cerebral. *Enf Inf Microbiol* 2012;32:114-116.
6. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:103-115.
7. Cohen BA. Neurologic manifestations of toxoplasmosis in AIDS. *Semin Neurol* 1999;19:201.
8. López MA, Bolothier NC, Ramos MH. Actualización: toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2003;126:17-19.
9. Alvarado F, Hernández C, Cuervo S, Damián J y col. Toxoplasmosis cerebral en el Hospital San Juan de Dios, Santa fe de Bogotá. Resumen C1. Cuarto Congreso Colombiano de Infectología. *Infect* 1999;3:35.
10. Micheli F. *Neurología*. Ed. Médica Panamericana 2000:469-471,476-483.
11. Castro-Sansores CJ, Góngora-Biachi Ra, González-Martínez P. HIV-encephalopathy as initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome in Yucatan State, Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:49-53.
12. Gómez Marín JE, Corredor A, Murcia M, López MC, et al. Evaluación de la respuesta humoral contra toxoplasma gondii en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Resumen 23. Cuarto Congreso Colombiano de Infectología. *Infectio* 1999;3:35.
13. Cahn P, Belloso WH, Murillo J, Prada-Trujillo G. Del norte SIDA en América Latina. *Infect Dis Clin Am* 2000;14:185-209.
14. Sánchez T, Soriano MJ, Almaraz JI, Cámara M. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en un paciente inmunocompetente. 2000;18:46.
15. Alfonso Y, Fraga J, Jiménez N, Fonseca C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from AIDS patients by nested PCR and rapid identification of type I allele at B1 gene by RFLP analysis. *Experimental Parasitology* 2009;122:203-207.
16. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD y col. *Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Mc Graw-Hill-Interamericana 1998:1371-1377.
17. Soto-Hernández JI. SIDA y lesiones focales. *Revistas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez* 1977;48:161-169.
18. Cohen JA, Meching A, Cohen W, Jacobs J. Evaluations of the policy of empirical treatment of suspected toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Am J Med* 1989;86:521-527.
19. Ruiz Palacios GM, Ponce de León S, Cruz López A, Tinoco JC, et al. Características del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en 93 pacientes del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1987;39:7-12.



Endocarditis tricuspídea

RESUMEN

La endocarditis de la válvula tricúspide es poco frecuente y, por lo general, afecta a pacientes con el antecedente de consumo de drogas por vía parenteral o con dispositivos intravasculares, intracardiacos, o ambos. Aunque se han documentado casos de infección de la válvula tricúspide en personas sanas sin otros factores de riesgo, es una entidad extremadamente rara. La endocarditis de la válvula tricúspide se cura con éxito con tratamiento antibiótico en 80% de los pacientes, el otro 20% requiere tratamiento quirúrgico, como en el caso informado. Se comunica el caso de una mujer joven previamente sana que ingresó a la unidad de cuidados intensivos con sepsis, infiltrados pulmonares nodulares y endocarditis tricuspídea, los hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus*. La paciente fue tratada con linezolid e intervención quirúrgica con recambio de la válvula tricúspide infectada con prótesis biológica. La paciente se recuperó sin complicaciones.

Palabras clave: endocarditis, valvula tricúspide, *Staphylococcus aureus*.

Raúl Carrillo-Esper¹
Carlos Rodrigo Rangel-Olascoaga²

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Unidad de Terapia Intensiva.
Fundación Clínica Médica Sur.

Tricuspid Endocarditis

ABSTRACT

Tricuspid valve endocarditis is rare and usually associated with the use of intravenous drugs or intravascular dispositives. Although it is recognized that infection of the tricuspid valve does occur in healthy people with no other known risk factors, then is thought to be extremely rare. Uncomplicated tricuspid valve endocarditis can be successfully medical treated in 80% of patients, in the remaining 20%, with very large vegetation such as in the presented case, surgical treatment is required. We present the case of a previously healthy young woman who arrived to the intensive care unit with sepsis, nodular lung infiltrates and tricuspid endocarditis, the blood cultures were positive for *Staphylococcus aureus*. The patient was treated with linezolid and the infected tricuspid valve was replaced with a biological heart valve, the patient recovered uneventfully.

Key words: endocarditis, tricuspid valve, *Staphylococcus aureus*.

Recibido: 29 de agosto 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Raul Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx
rcarrillo@medicasur.org.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Rangel-Olascoaga CR. Endocarditis tricuspídea. Med Int Méx 2014;30:209-214.

La endocarditis es la inflamación del endocardio y de las válvulas cardiacas.¹ En la mayoría de los casos es secundaria a procesos infecciosos y se clasifica de acuerdo con la ubicación de la infección, la presencia o ausencia de dispositivos intravasculares, intracardiacos o ambos y el tiempo de evolución. La endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide en pacientes con corazón normal y sin antecedentes patológicos constituye una entidad poco frecuente, cuyo diagnóstico es difícil si no se sospecha.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 42 años de edad, sin antecedentes de importancia, que ingresó a la unidad de terapia intensiva por cuadro clínico de un mes de evolución que se distinguía por astenia, adinamia, pérdida de peso, disnea progresiva de medianos a mínimos esfuerzos, escalofríos, fiebre intermitente no cuantificada, tos, dolor torácico y hemoptisis. A la exploración física se evidenció un soplo tricuspídeo holosistólico grado III/IV. En áreas pulmonares se auscultaron estertores crepitantes bilaterales de predominio interescapular y subescapular. La radiografía de tórax evidenció infiltrado bilateral y borramiento de ambos ángulos costodiafrágicos (Figura 1). En el ecocardiograma transtorácico se observó imagen móvil, adherida a la cara auricular de la valva septal tricuspídea, de 16x15 mm con protrusión hacia la aurícula derecha (Figura 2). En el hemocultivo se reportó *Staphylococcus aureus*. Los estudios inmunológicos para descartar lupus eritematoso generalizado y síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos fueron negativos. Con el diagnóstico de endocarditis tricuspídea y émbolos sépticos pulmonares se inició tratamiento antimicrobiano con linezolid y meropenem. A pesar del tratamiento instituido, la enferma persistió con fiebre, leucocitosis y bacteremia, por lo que decidió realizarse recambio valvular tricuspídeo con colocación de válvula biológica Carpentier-Edwards Perimount núm.

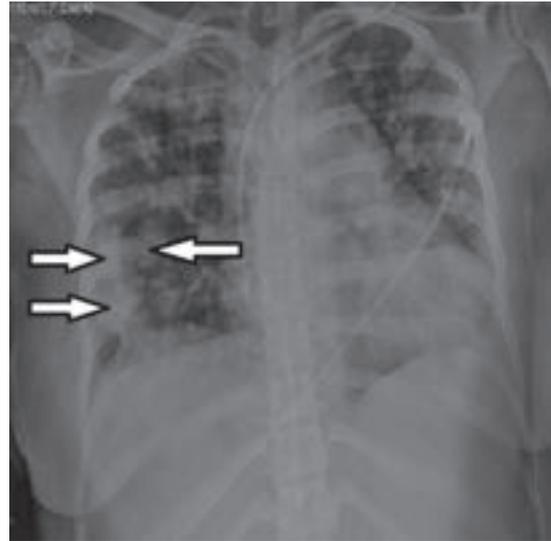


Figura 1. Radiografía de tórax que muestra múltiples imágenes radiopacas nodulares (flecha) y borramiento de los ángulos costodiafrágicos.

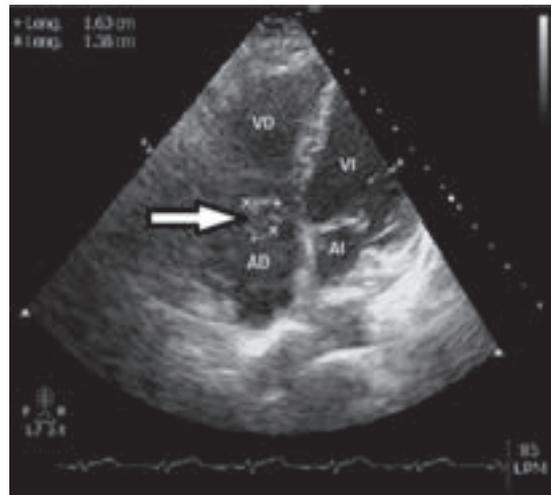


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico que muestra imagen móvil, adherida a la valva septal de la tricúspide en la cara auricular, de 16x15 mm (flecha). VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda.

27. La evolución posoperatoria de la enferma fue satisfactoria con control del proceso infeccioso e involución de los infiltrados pulmonares. El ecocardiograma de control mostró prótesis biológica en posición adecuada y normofunción (Figuras 3 y 4). La paciente evolucionó a la mejoría, por

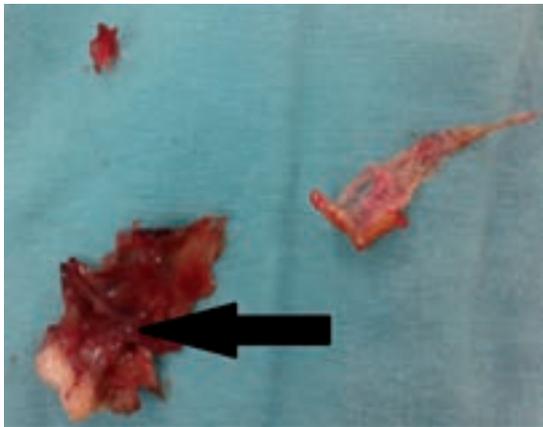


Figura 3. Válvula tricúspide resecada en donde se observa vegetación (flecha).

lo que fue dada de alta de la unidad de terapia intensiva.

DISCUSIÓN

La endocarditis derecha aislada representa sólo 5 a 10% de los casos de endocarditis infecciosa;³ sin embargo, en ausencia del antecedente de consumo de drogas de abuso vía parenteral o en pacientes sin líneas intravenosas o dispositivos intravasculares permanentes (marcapasos) es una entidad poco frecuente y puede relacionarse con bacteremias aisladas o intermitentes en las que las bacterias se implantan sobre la superficie endocárdica,⁴ como pudo haber sido el caso de la paciente descrita. La mayor parte de los reportes clínicos publicados de esta entidad corresponden a descripciones antiguas de casos aislados. La serie de casos más amplia es la descrita por Nandakumar⁵ en la que resumió las características de 29 casos de endocarditis tricuspídea en pacientes sin antecedente de consumo de drogas de abuso vía parenteral reportados por diversos

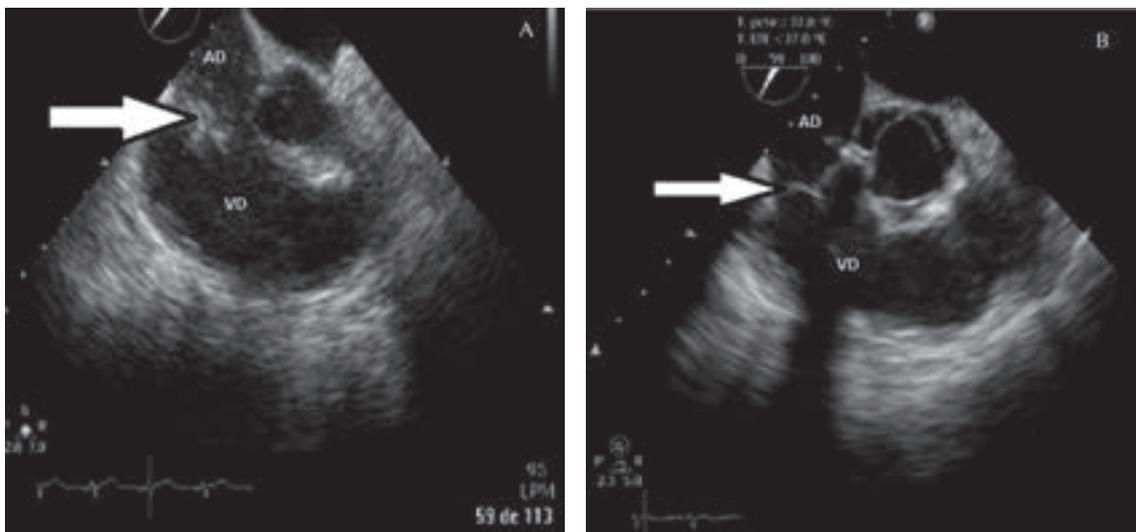


Figura 4. Ecocardiograma transefágico que muestra: **A.** Vegetación en la válvula tricúspide que protruye a la aurícula derecha (flecha). **B.** Control posoperatorio en donde se observa la válvula protésica en posición adecuada y normofuncionante (flecha).

VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha.

autores previamente. Por su parte Naidoo⁶ analizó 15 casos de endocarditis derecha en pacientes sin antecedente de consumo de drogas de abuso vía parenteral; sin embargo, en esta revisión de carácter retrospectivo se incluyeron también pacientes con endocarditis izquierda.

La endocarditis derecha puede ser causada por gran una variedad de agentes infecciosos en diversas situaciones clínicas, como las adquiridas en la comunidad y las asociadas con la asistencia sanitaria (nosocomial y no nosocomial), clasificadas mediante estudio microbiológico y caracterizadas por hemocultivos positivos o negativos debido a tratamiento antimicrobiano previo, las asociadas con hemocultivos negativos y las asociadas con hemocultivos constantemente negativos.³

En México existen escasos reportes de esta enfermedad; hasta 2010 la mortalidad reportada por endocarditis infecciosa fue de 20% sin que se haga distinción entre endocarditis derecha o izquierda. De los casos reportados, la gran mayoría se trata de pacientes con antecedente de consumo de drogas de abuso vía parenteral, pacientes con marcapasos o catéteres intravasculares de diferentes tipos; la endocarditis derecha en pacientes sin factores de riesgo es una entidad sumamente rara y de la que poco se ha descrito. La tasa de mortalidad en pacientes con endocarditis derecha es de 15 a 20% y alcanza una mortalidad anual de casi 40%.⁷ En cuanto a la microbiología, el principal microorganismo aislado en los casos de endocarditis derecha es *Staphylococcus aureus*, aislado en 60 a 90% de los casos, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*.⁸ Otros patógenos incluyen los estafilococos coagulasa negativos y estreptococos, *Lactobacillus* spp, organismos del grupo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) y *Enterococcus* spp. Los hongos también se han reportado

como causa poco frecuente (<3%) de todos los casos de endocarditis infecciosa, pero sólo de manera ocasional situados en el lado derecho del corazón (7%).⁹

Las manifestaciones extracardiacas más frecuentes de la endocarditis derecha son las pulmonares y se distinguen por tos, dolor torácico y hemoptisis debido a la embolia pulmonar séptica. Se ha documentado murmullo sistólico de regurgitación tricuspídea con la característica de ser suave, holosistólico y que aumenta con la inspiración. La fiebre persistente con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, que suelen ser múltiples y afectan principalmente los lóbulos inferiores, sugieren el cuadro clínico y orientan la búsqueda intencionada de vegetaciones en las válvulas cardiacas derechas por medio de la ecocardiografía.¹⁰ Este procedimiento ha demostrado tener valor diagnóstico aun cuando los signos precordiales son mínimos; permite la visualización de las vegetaciones y la identificación de complicaciones, como el absceso del anillo valvular. El tamaño de las vegetaciones tiene implicaciones de carácter pronóstico y predice una mala penetración de los antibióticos.¹¹

Un hemocultivo positivo en combinación con los hallazgos clínicos y ecocardiográficos establecen el diagnóstico. No obstante, algunos agentes patógenos o el antecedente de la administración de antibióticos pueden condicionar hemocultivos negativos.⁹ La endocarditis derecha debe sospecharse ante el síndrome tricuspídeo, que se distingue por cuadros recurrentes de infección respiratoria baja, anemia y hematuria microscópica. Debido a que los criterios de Duke resultan poco idóneos para identificar a los pacientes con endocarditis derecha –porque la sensibilidad y especificidad de estos criterios son bajas en este contexto– muchos autores han propuesto modificarlos agregando síntomas locales e



infecciones pulmonares a los criterios convencionales.¹²⁻¹⁴

Un buen porcentaje de pacientes con endocarditis derecha responde de manera adecuada al tratamiento médico. La asociación de fiebre persistente por más de tres semanas y una vegetación mayor de 1 cm en las válvulas derechas demostrada por ecografía, en ausencia de alguna otra fuente de infección, discrimina a los pacientes que requerirán manejo quirúrgico.¹⁵ La evolución quirúrgica de estos pacientes es muy favorable, existen reportes de menor número de complicaciones en comparación con los pacientes no quirúrgicos. El estudio realizado por Fernández-Guerrero,³ que incluyó 133 casos divididos en cirugía cardiaca derecha vs izquierda, demostró que la mortalidad

en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiaca derecha fue de 17% en comparación con 38% de los sometidos a cirugía cardiaca de las válvulas izquierdas. Las recomendaciones actuales de cirugía en pacientes con endocarditis derecha se resumen en la Figura 5.⁹

CONCLUSIÓN

La endocarditis derecha con daño aislado de la válvula tricúspide es una entidad poco frecuente, en especial cuando no existen factores de riesgo para su aparición. Su diagnóstico temprano y oportuno es fundamental para implementar la mejor estrategia terapéutica. Los criterios para recambio valvular están bien establecidos y deberán tenerse en mente como parte de la estrategia terapéutica.

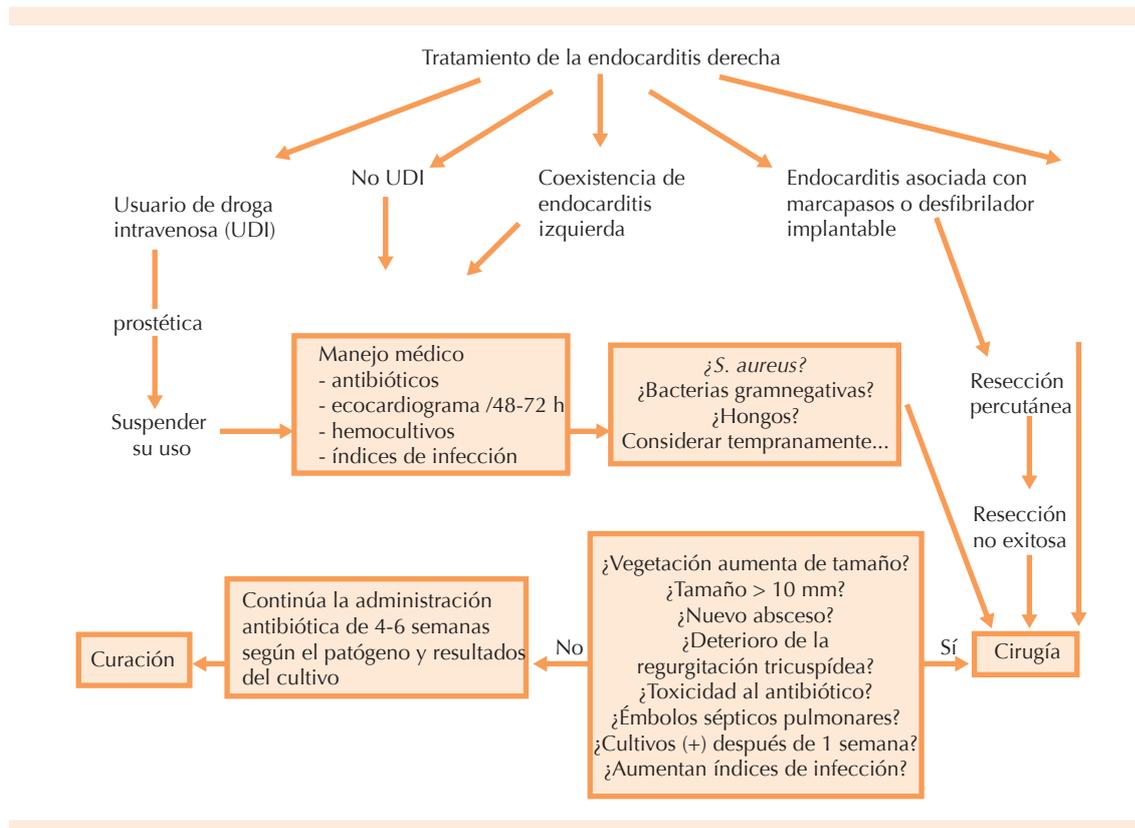


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la endocarditis derecha.

REFERENCIAS

1. McDonald J. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:643-664.
2. Mylonakis E, Alderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-1330.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
4. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditise V, Gogos C. Right-sided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:470-479.
5. Nandakumar R, Raju G. Isolated tricuspid valve endocarditis in nonaddicted patients: a diagnostic challenge. *Am J Med Sci* 1997; 314:207-212.
6. Naidoo D. Right-sided endocarditis in the non-drug addict. *Postgrad Med J* 1993;69:615-620.
7. Castaño R, Deloya A, López M, Reyna J, et al. Guía de Práctica Clínica diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. México: Secretaría de Salud, 2010;1-52.
8. Fernández M, González J, Goyenechea A, Fraile J, De Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:1-22.
9. Revilla A, López J, Villacorta E, Gómez I, et al. Endocarditis derecha aislada en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1253-1259.
10. Naidoo D. Right-sided endocarditis in the non-drug addict. *Postgrad Med J* 1993;69:615-620.
11. Zhang D, Lozier J, Chang R, Sachdev V, Chen M. Case study and review: Treatment of tricuspid prosthetic valve thrombosis. *Int J Cardiol* 2012;162:14-19.
12. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-2029.
13. Robbins M, Frater R, Soeiro R, Frishman W, Strom J. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986;80:165-171.
14. Jiang S, Li B, Zhang T, Ren C, et al. Surgical treatment of isolated right sided infective endocarditis. *Tex Heart Inst J* 2011;38:639-642.
15. Head S, Mokhles M, Osnabrugger R, Bogers A, Kappetein P. Surgery in current therapy for infective endocarditis. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:255-263.



Pielonefritis enfisematosa

RESUMEN

La pielonefritis enfisematosa es una infección necrotizante del parénquima renal que afecta especialmente a pacientes diabéticos mal controlados. A pesar del diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado es una afección grave, poco frecuente y de alta mortalidad. Para diagnosticarla se requiere gran agudeza clínica porque afecta el parénquima renal, tejido colector o los tejidos perinefríticos, o ambos. Se comunica un caso clínico típico, con factores de mal pronóstico y se insiste en la necesidad del diagnóstico clínico-radiológico y se hace una breve revisión del tema.

Palabras clave: pielonefritis enfisematosa, gas, piuria, nefrectomía,

César Raúl Aguilar-García¹
Indalecio Naranjo-Tadeo²

¹Médico internista e intensivista, adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General de Texcoco, Instituto de Salud del Estado de México; adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 197, Instituto Mexicano del Seguro Social.

²Médico radiólogo, adscrito al servicio de Radiología e Imagen, Hospital General de Zona 197, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Emphysematous Pyelonephritis

ABSTRACT

The emphysematous pyelonephritis is a necrotizing infection of the renal parenchyma which especially affects diabetics with poor control of their disease. It is a serious condition, rare but carries a high mortality despite early diagnosis and aggressive treatment. The condition can be in the renal parenchyma tissue collector and/or perinephritic tissues; therefore requires a high suspicion based on clinical diagnosis. Here we report a case with typical clinical prognostic factors emphasizing the clinical and radiological diagnosis, and a brief review of the subject.

Key words: emphysematous pyelonephritis, gas, pyuria, nephrectomy.

Recibido: 29 de agosto 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. César Raúl Aguilar García
Retorno 2 de Rojo Gómez 10
08500 México, DF
miymc2010@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Aguilar-García CR, Naranjo-Tadeo I. Pielonefritis enfisematosa. Med Int Méx 2014;30:215-220.

La pielonefritis enfisematosa es una infección aguda, grave y necrotizante del parénquima renal, del sistema colector o los tejidos perirrenales. Se caracteriza por la acumulación de gas originada por uropatógenos gramnegativos que en determinadas situaciones de baja concentración de oxígeno se comportan como anaerobios facultativos por mecanismos aún no del todo esclarecidos.¹ Por lo general es grave, con mortalidad de 50 a 90%.² Es más frecuente en diabéticos mal controlados (90% de todos los casos), con pielonefritis crónica o litiasis renal que produce uropatía obstructiva.^{3,4} Existen otros factores predisponentes: traumatismos o procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos de las vías urinarias. Por lo general afecta más a las mujeres con una proporción de 6 a 8:1; esto debido a su mayor predisposición a las infecciones urinarias.² Lo común es que la infección sea unilateral, con predominio del riñón izquierdo (60%) y sólo en 5% es bilateral. Los datos clínicos y de laboratorio raramente conducen al diagnóstico de certeza, por eso son imprescindibles los estudios radiológicos.

Enseguida se describe la evolución y desenlace de un caso clínico típico de pielonefritis enfisematosa, los factores de riesgo de mal pronóstico, necesidad de sospecha temprana y la correlación clínico-radiológica, decisiva para determinar el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 55 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 de 11 años de evolución sin tratamiento médico farmacológico. El padecimiento inició, dos semanas previas al ingreso hospitalario, con ataque al estado general, astenia, pérdida de 5 kg, dolor abdominal difuso e hiporexia que fueron incrementándose; se agregaron: náuseas, vómito de características gastrobilíacas, fiebre de 40°C, disuria y polaquiuria. En un servicio médico privado se

le diagnosticó infección de vías urinarias e indicó tratamiento con soluciones cristaloides y antibióticos (ceftriaxona y ciprofloxacino). Los resultados de los exámenes de laboratorio iniciales fueron: glucosa 316 mg/dL, urea 75, BUN 35, leucocitos 24,000, albúmina 2.3, creatinina 1.5. El primer ultrasonido renal reportó: riñón derecho de forma y tamaño normal, parénquima hipoeoico en relación con el hepático, disminución de la relación córtico-medular y seno cortical; múltiples imágenes ecogénicas brillantes que producen sombra sónica posterior de 25.12 y 19 mm las mayores. El riñón derecho midió 121x51x65 mm; nefrolitiasis derecha (Figura 1).

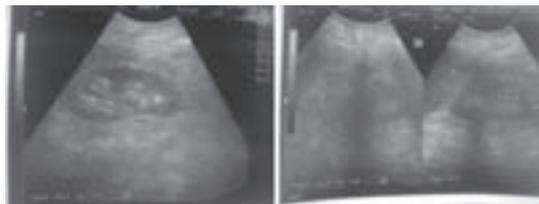


Figura 1. Múltiples imágenes ecogénicas que sugieren litiasis renal.

Evolucionó tórpidamente con hipotensión de 40-20 mmHg, taquicardia 123 x minuto, frecuencia respiratoria de 30 latidos por minuto, saturación de oxígeno de 85%. Se agregó al tratamiento dopamina y fue enviada a un hospital público para continuar su atención. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos con tensión arterial de 50-32 mmHg, frecuencia cardíaca de 140 latidos por minuto, saturación de oxígeno de 84%, frecuencia respiratoria de 21 latidos por minuto. Se continuó con la administración de soluciones cristaloides y coloides y se agregó soporte vasopresor con norepinefrina con lo que se consiguió PAM de 65 mmHg. La gasometría con acidosis metabólica reportó: pH 7.29, $paCO_2$ 24, pO_2 42, HCO_3 11.5, EB -15, saturación de oxígeno 80%. Desde el punto de vista clínico: diaforesis, piel

fría, pilo erección. Hubo mejoría parcial con el tratamiento que se reflejó en una tensión arterial de 110-70 mmHg, Glasgow de 15 puntos; sin embargo, persistió la acidosis metabólica y la insuficiencia renal aguda, con incremento de la creatinina a 1.8, que nunca revirtió. El segundo ultrasonido renal y de abdomen reportó: ambos riñones en situación normal con conservación de la relación seno-corteza. El riñón derecho medía 109x50x66 mm. Las imágenes hiperecoicas del seno renal se asociaron con litos y líquido libre en la cavidad abdominal (Figura 2).



Figura 2. Segundo ultrasonido, litiasis renal y líquido libre en la cavidad abdominal.

La paciente volvió a tener hipotensión y datos de choque séptico, con dolor abdominal difuso. Para mantener la presión arterial media arriba de 60 mmHg se incrementó el vasopresor; hubo descenso de la cuantificación de plaquetas a 10,000, leucocitosis de 21,000, hiperazotemia y acidosis metabólica. La urotomografía reportó: riñón derecho con bordes lobulados, heterogéneo en su densidad porque mostraba densidades hipodensas en su complejo pielocalicial y densidades negativas que indicaban un proceso necrobiótico, relación córtico-medular invertida. No hubo evidencia de líquido libre en la cavidad. Se concluye la existencia de un absceso renal derecho, pielonefritis enfisematosa (Figura 3).

Con base en lo anterior se decidió el tratamiento avanzado de la vía aérea con ventilación mecánica y medidas de protección pulmonar e

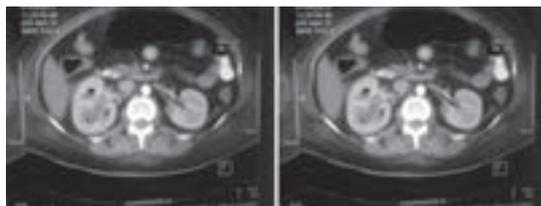


Figura 3. Tomografía abdominal contrastada con pus y gas a nivel pielocalicial e intraparenquimatoso.

incremento del soporte vasopresor. El tratamiento antibiótico fue con: imipenem, metronidazol y amikacina. No obstante los esfuerzos, sobrevino la insuficiencia multiorgánica, hipotensión resistente a los vasopresores, paro cardíaco y la muerte.

DISCUSIÓN

La primera descripción de infección de vías urinarias formadoras de gas la hicieron Nelly y MacCallum en 1898, aunque algunos otros autores ya la habían mencionado en 1671; posteriormente, en 1962, Schultz y Klorfein acuñaron el término pielonefritis enfisematosa.^{1,3,5} Los patógenos anaerobios facultativos más frecuentes capaces de fermentar glucosa a lactato y dióxido de carbono son: *Escherichia coli* (69%) seguida de *Klebsiella* (29%) y *Proteus mirabilis* (2%), mientras que los patógenos anaerobios productores de gas no lo son. La patogenia de la producción de gas tiene varias teorías: patógenos fermentadores de glucosa, alta concentración de glucosa en los tejidos, disminución de la suplencia vascular, con descenso de la perfusión tisular, inmunodeficiencia y obstrucción en el paciente no diabético.^{2,6}

En la médula renal las áreas de microinfarto secundarias a microangiopatía diabética, con bajas tensiones de oxígeno tisular, asociadas con altas concentraciones de glucosa en sangre por descompensación diabética, se agrega la

infección activa por uropatógenos habituales que, en ausencia de oxígeno, se convierten en anaerobios facultativos. Estos utilizan la glucosa como sustrato alimentario, fermentándola y convirtiéndola en dióxido de carbono, que produce gas.^{4,5,7,8}

La manifestación clínica habitual es la pielonefritis aguda severa sin respuesta al tratamiento inicial. Casi todos los pacientes tienen la típica tríada: fiebre (79%), vómito (17%) y dolor en los flancos (71%), a veces asociados con una masa en el flanco.⁵ Sólo en algunas ocasiones hay neumatúria, que sólo se observa si se afecta el sistema colector; además de: disuria, polaquiuuria, tenesmo vesical y piuria.² Esta forma de presentación, asociada con el mal estado general, descompensación diabética sin respuesta al tratamiento habitual de reanimación con líquidos y antibióticos siempre debe alertar la posibilidad de pielonefritis enfisematosa. Puede iniciarse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y evolucionar a choque séptico, lo que puede ocurrir incluso en 54% de los casos.

En 1989, en el National Chen Kung University Hospital en Taiwán, se establecieron los siguientes criterios para esta enfermedad:

- * Síntomas y signos de infección en las vías urinarias altas con urocultivo positivo y sin otro foco de infección.
- * Prueba de gas en las vías urinarias detectada por una TAC.
- * Ausencia de fístula entre el aparato urinario y el intestino.
- * Sin historia reciente de traumatismo urinario.²

Algunos autores han descrito dos tipos clínicos de pielonefritis enfisematosa:

- a) Tipo 1: curso fulminante con necrosis progresiva, trombosis intravascular y microabscesos con formación de gas. La

mortalidad es de 70 a 90% y en los que sobreviven el riñón no es funcional.

- b) Tipo 2: curso insidioso, con acumulaciones líquidas perirrenales y gas loculado.⁹

Se han descrito factores pronósticos de escasa respuesta terapéutica y riesgo de muerte, entre ellos: plaquetopenia (menos de 120,000), insuficiencia renal aguda (creatinina sérica mayor de 3 mg/dL), alteración del sensorio (letargia y estupor) y datos de choque séptico. Cuando coexisten dos o más el tratamiento conservador no está indicado debido a falla en la respuesta en 92% de los casos.^{1,10,11}

El diagnóstico raramente se establece por la clínica y los datos de laboratorio. Es necesario realizar pruebas de imagen. En todo paciente diabético con fiebre, dolor abdominal e inflamación en el flanco, con falta de respuesta a los antibióticos, es indispensable la toma de una radiografía simple de abdomen para valorar la existencia de gas perinefrítico o intraparenquimatoso. La imagen típica consiste en un halo de aire extraintestinal en la zona de la silueta renal. La ecografía es una técnica altamente fiable y suele ser la primera exploración después de la radiografía simple de abdomen.^{2,11} Se muestran ecos focales que sugieren gas intraparenquimatoso, aunque es poco sensible debido a la existencia de gas intestinal que puede dificultar los hallazgos. La TAC de abdomen es el método de imagen de elección para definir la extensión del proceso enfisematoso y definir si existe litiasis renal asociada, definida como el patrón de referencia para establecer el diagnóstico. Se ha propuesto una clasificación tomográfica de la pielonefritis enfisematosa (Cuadro 1).^{1,2,3,9}

El tratamiento debe iniciarse con un estricto control metabólico, pauta antibiótica correcta, empírica al inicio, con alcance para gramnegativos, en espera de los cultivos y el antibiograma.



Cuadro 1. Clasificación tomográfica de la pielonefritis enfisematosa

| | |
|------------|---|
| Clase I | Gas en el sistema colector |
| Clase II | Gas en el parénquima renal |
| Clase IIIa | Gas o absceso en el espacio perirrenal |
| Clase IIIb | Gas o absceso en el espacio pararrenal |
| Clase IV | Pielonefritis enfisematosa bilateral o riñón único con pielonefritis enfisematosa |

La corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y el mantenimiento de las constantes vitales exigen el ingreso a la unidad de cuidados intensivos.^{3,12,13}

Existe controversia en relación con el tratamiento conservador médico o quirúrgico. Algunos autores proponen la nefrectomía de urgencia como base del tratamiento quirúrgico y otros recomiendan la colocación de una nefrostomía percutánea para derivar la pus y tratar de preservar el riñón.¹⁴ En otras publicaciones se sugiere guiar el tratamiento de acuerdo con la clasificación tomográfica y el estado clínico del paciente, que dará la pauta a seguir.^{2,3,13,15} En las clases I y II está indicado el tratamiento combinado con antimicrobianos y drenaje percutáneo. En las clases III y IV asociadas con factores de mal pronóstico está indicada la nefrectomía.

El caso clínico comunicado es una clara manifestación típica de pielonefritis enfisematosa, con evolución catastrófica y alta mortalidad, con varios puntos a resaltar. Sucedió en una mujer de 54 años de edad, cuando la media de presentación, según algunas publicaciones, es de 55 años. Era una paciente diabética de 11 años de habersele diagnosticado esta enfermedad y que increíblemente no había llevado tratamiento farmacológico alguno. Primero tuvo una infección urinaria alta que se complicó con deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico severo, insuficiencia renal aguda y choque séptico. Tuvo una respuesta parcial a la administración energética de líquidos y vasopresores. Sin

embargo, la evolución posterior fue al deterioro, con factores de mal pronóstico:

a) Falta de respuesta al tratamiento con líquidos y antibióticos. b) Deterioro neurológico con somnolencia y estupor. c) Insuficiencia renal aguda con creatinina de 1.5-1.8 con persistencia de acidosis metabólica. d) Trombocitopenia grave de 45,000 a 6,000. La afección renal fue del lado derecho, lo que es poco frecuente pues el riñón izquierdo es el más afectado (60%). Los estudios de ultrasonido reportaron litiasis renal derecha, sin evidencia de absceso o gas. Hasta que se realizó una TAC se demostró y confirmó la afección necrotizante con gas, grado o clase I, pero con factores de mal pronóstico y que evolucionó a la muerte.

Aún prevalecen las controversias en relación con el tratamiento de esta afección; ante la gravedad del cuadro la nefrectomía de urgencia es la única alternativa porque generalmente la destrucción del parénquima renal es masiva o submasiva y, en cualquier caso, existe casi siempre una microangiopatía de base, que raramente hace que ese riñón sea recuperable.³ El material purulento es demasiado viscoso para drenarlo a través de un catéter percutáneo y la naturaleza multiloculada de estas infecciones dificulta su completa evacuación.^{16,17} La única justificación para utilizar este procedimiento conservador es la coexistencia de pielonefritis bilateral que sucede en 5-10% de los casos y en pacientes monorrenos.

CONCLUSIONES

La pielonefritis enfisematosa es una infección grave que suele comenzar como una infección urinaria alta. Debe sospecharse, principalmente, en mujeres con diabetes mellitus mal controlada y con escasa respuesta a los antibióticos. La TAC de abdomen es indispensable para el diagnóstico y guiar el tratamiento. En

caso de coexistir dos o más factores de mal pronóstico, independientemente de la clasificación tomográfica, se recomienda la nefrectomía de urgencia, excepto en el caso de pielonefritis bilateral o en pacientes con riñón único. El caso clínico expuesto reúne todas las características típicas de una pielonefritis enfisematosa con factores de mal pronóstico,^{2,3,18,19} lo único que no es típico es el riñón afectado; el izquierdo es el más frecuente y en este caso se afectó el riñón derecho. El resto está en consonancia con la bibliografía revisada. Desde el modo de presentación en una paciente de la sexta década de la vida, mal controlada, pues no llevaba tratamiento farmacológico, la manifestación clínica, hallazgos radiológicos, evolución con factores de mal pronóstico y muerte. Por último, es importante insistir en que:

1. El diagnóstico tiene que sospecharse, adelantándose a los acontecimientos.
2. El tratamiento con medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos y con antibióticos son los pilares fundamentales porque en casos como éste el tratamiento quirúrgico radical está indicado y puede influir en la evolución y mejorar ostensiblemente el pronóstico consiguiendo la supervivencia de los enfermos.

REFERENCIAS

1. Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous Pyelonephritis. *BJU Int* 2011;107:1471-1478.
2. González CA, Elizondo AS, Carrillo ER, Ramírez RJ, Sánchez ZM. Pielonefritis enfisematosa: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2007;21:45-50.
3. Blanco DA, Barbagelata LA, Fernández RE, Casas MR y col. Pielonefritis enfisematosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2003;27:721-725.
4. Jong HJ, Chung TCH. Emphysematous Pyelonephritis. Clinoradiological classification, management, prognosis and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000; 160:797-805.
5. Ríos QM, Pamo RO, Alvarado LA, Cumpa QR, Cruzado GC. Pielonefritis enfisematosa. *Rev Soc Peru Med Interna* 2012;25:140-145.
6. Anan C, Swaminathan RP. Emphysematous pyelonephritis. *Health Sciences* 2012;1:JS006.
7. Shetty S, Kim DE. Emphysematous pyelonephritis. *Medscape update* Apr 2013, emedicine.medscape.com/article/457306-overview.
8. Kua CH, Abdul AY. Air in the Kidney: between emphysematous pyelitis and pyelonephritis. *Biomed Imaging Interv J* 2008;4:1-4.
9. Gómez C, Saab S, Zuluaga C, Rodríguez C. Pielonefritis enfisematosa: reporte de caso. *Rev Colomb Radiol* 2009;20:2798-801.
10. Falagas ME, Alexio VG, Giannopoulou KP, Siempos LL. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: A-metaanalysis. *J Urol* 2007; 178:880-885.
11. Olvera PD, García MA, Culebro GC, Castillejos MR y col. Factores pronósticos en pielonefritis enfisematosa. *Actas Urol Esp* 2012 <http://dx.doi.org/10.106/j.acuro.2012.03.021>.
12. Shokeir AA, El-Azab M, Mohsen T, et al. Emphysematous pyelonephritis: a 15 year experience with 20 cases. *Urology* 1997;49:343-346.
13. Mokabberi R, Ravakhan K. Emphysematous urinary tract infections: diagnosis, treatment and survival (case review series). *Am J Med Sci* 2007;33:111-116.
14. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systemic review. *J Urol* 2008;179:1844-1849.
15. Park BS, Lee SJ, Wha-Kim Y, Sik-Huh J, et al. Outcome of nephrectomy and kidney-preserving procedures for the treatment of emphysematous pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:332-338.
16. Koh KB, Lam HS, Lee SH. Emphysematous pyelonephritis: drainage or nephrectomy? *BR J Urol* 1993;71:609-611.
17. Corr J, Gleeson M, Wilson G, et al. Percutaneous management of emphysematous pyelonephritis. *Br J Urol* 1993;71:487-488.
18. Kapor R, Muruganandham K, Gulia AK, Singla M, et al. Predictive factors for mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. *BJU Int* 2010;105:986-989.
19. Pontin AR, Barnes RD. Current management of Emphysematous pyelonephritis. *Nat Rev Urol* 2009;16:272-279.



Infección de tejidos blandos por *Aeromonas salmonicida*. Primer reporte de caso en México y revisión de la bibliografía

Jesús Acosta-García^{1,2}
César Raúl Aguilar-García^{2,3}

¹ Médico Internista. Jefe de Medicina Interna.

² Médico Internista e Intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General de Texcoco Guadalupe Victoria, Instituto de Salud del Estado de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 197, IMSS.

RESUMEN

Aeromonas spp son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos. Su hábitat natural es el medio ambiente acuático. En 1891 se reconoció como agente etiológico de enfermedades en varias especies de peces y ocasionalmente en mamíferos, reptiles, anfibios y pájaros. Hace poco algunas especies han emergido como un problema de salud pública para la población humana provocando principalmente infecciones gastrointestinales y en muy raras ocasiones infecciones extraintestinales. Se comunica el primer informe de caso en México de un paciente con infección por *Aeromonas salmonicida* en tejidos blandos de la extremidad pélvica izquierda que provocó choque séptico y pérdida de la extremidad.

Palabras clave: *Aeromonas*, tejidos blandos, extraintestinal.

Soft Tissues Infection Due to *Aeromonas salmonicida*. First Case Report in Mexico and Bibliographic Review

Recibido: 29 de agosto 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia:

Dr. Jesús Acosta García
Servicio de Medicina Interna
Hospital General de Texcoco Guadalupe Victoria
Francisco Sarabia s/n
56120, Texcoco de Mora, Estado de México
dr_jg_acosta@yahoo.com.mx
miymc2010@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Acosta-García J, Aguilar-García CR. Infección de tejidos blandos por *Aeromonas salmonicida*. Primer reporte de caso en México y revisión de la bibliografía. Med Int Méx 2014;30:221-226.

ABSTRACT

Aeromonas spp are gram-negative, facultative anaerobes. Their natural habitat is the aquatic environment. It was recognized in 1891 as an etiologic agent of disease in several species of fish, and occasionally mammals, reptiles, amphibians and birds. Recently some of the species have emerged as a public health problem for the human population mainly causing gastrointestinal infections and rarely intestinal infections. This paper reports the first case report in Mexico of a patient with *Aeromonas salmonicida* infection in soft tissues of the left pelvic limb that caused septic shock and loss of limb.

Key words: *Aeromonas*, soft tissues, extraintestinal.

Aeromonas spp es causa habitual de gastroenteritis, pero ocasionalmente puede producir infecciones extraintestinales.¹ Se le ha relacionado con poca frecuencia como causante de bacteriemia, meningitis, endocarditis, síndrome urémico hemolítico, artritis, peritonitis, infecciones abdominales, neumonías, conjuntivitis, osteomielitis e infecciones de la piel y los tejidos blandos. El género *Aeromonas* está constituido por bacilos gramnegativos, oxidasa y catalasa positivos, fermentadores de glucosa y anaerobios facultativos.² El hábitat natural de esta bacteria es el medio ambiente, sobre todo el agua corriente o estancada y el suelo. La mayor parte de las infecciones cutáneas producidas por este microorganismo son precipitadas por un traumatismo en contacto con el agua, aunque no es la regla.

La prevalencia de las especies de *Aeromonas* en el ambiente, especialmente en el medio acuático, el incremento del espectro y el número de infecciones asociadas con este género en las últimas décadas han generado un interés creciente por establecer el riesgo que representa para la salud pública.³ Se comunica el caso clínico de una paciente con infección por *Aeromonas salmonicida* en los tejidos blandos; este género es muy extraño, sobre todo, como causa de infección extraintestinal.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 64 años de edad sin antecedente de enfermedades crónicas. Sufrió un cuadro clínico de tres meses de evolución con escoriaciones con eritema en el miembro pélvico izquierdo, en el dorso del pie y la región tibio-maleolar; 15 días posteriores evolucionó hacia una lesión cortante de 2 cm de longitud sin haber recibido tratamiento médico. Ingresó a urgencias por deterioro neurológico que se distinguía por somnolencia, desorientación y deshidratación; el miembro pélvico izquierdo estaba necrótico con salida de material purulento, fétido y crepitación

hasta el muslo. Los signos vitales a su ingreso fueron: presión arterial 93/68 mmHg, frecuencia cardiaca 78 x minuto, frecuencia respiratoria 20 x minuto, temperatura 36°C, glucosa capilar por glucometría de 365 mg/dL. Los exámenes de laboratorio arrojaron los siguientes datos: glucosa 379 mg/dL, BUN 42 mg/dL, urea 90 mg/dL, creatinina 2.6 mg/dL, ácido úrico 7.7 mg/dL, colesterol 80 mg/dL, triglicéridos 152 mg/dL, calcio 7.3 mg/dL, magnesio 1.4 mg/dL, sodio 133 mmol/L, potasio 3.5 mmol/L, cloro 96 mmol/L, leucocitos 12,000, neutrófilos 10,800, Hb 7.3, Ht 21, plaquetas 241,000, TP 16.9, TPT 55.3, INR 1.34. Gasometría con acidosis metabólica pH 7.21, paCO_2 12, HCO_3 9.8, BE -18. Se inició reanimación hídrica con cristaloides e infusión de insulina. La paciente fue valorada por el servicio de Cirugía General, donde realizaron amputación supracondílea con hallazgos de necrobiosis diabética, gas y material purulento abundante (Figura 1).

En el posoperatorio inmediato la paciente cursó con choque séptico e inestabilidad hemodinámica que ameritó apoyo vasopresor con norepinefrina, cursando con encefalopatía séptica, delirio hipoactivo; 48 horas posteriores a la primer intervención quirúrgica se evidenció necrosis del muñón con persistencia de salida de pus abundante, crepitación y exposición ósea. La paciente fue sometida a debridación, aseo quirúrgico y al no haber mejoría 36 horas después se decidió la amputación subtrocanterica del fémur izquierdo más remodelación ósea (Figura 2).



Figura 1. Amputación de la extremidad pélvica e infección por *Aeromonas salmonicida*.



Figura 2. Dehiscencia de herida quirúrgica y salida de material purulento en infección por *Aeromonas salmonicida*.

Salió de quirófano intubada, con ventilación mecánica y soporte vasopresor. Se continuó la reanimación hídrica y la ventilación mecánica con medidas de protección pulmonar. El tratamiento antibiótico prescrito fue imipenem 500 mg IV cada 8 horas y metronidazol 500 mg IV cada 8 horas, al no haber mejoría y persistir con fiebre y datos de respuesta inflamatoria sistémica se escaló a piperacilina-tazobactam-vancomicina y ciprofloxacina; el cultivo de la secreción de la herida de la extremidad reportó *Aeromonas salmonicida* (Figura 3) sensible a: amoxicilina, piperacilina, tazobactam, cefotaxima, cefuroxima, meropenem, imipenem, amikacina y ciprofloxacina; a pesar de la administración de antibióticos de acuerdo con el antibiograma, la respuesta al



Figura 3. Cultivo de *Aeromonas salmonicida*.

tratamiento fue lenta, con necesidad de varios lavados mecánicos y las citadas amputaciones.

En las primeras 48 horas posquirúrgicas se retiró la sedación y se disminuyó la infusión de vasopresores logrando la estabilidad hemodinámica y el retiro de la ventilación mecánica; los exámenes de laboratorio de control arrojaron: glucosa 239, BUN 20, urea 43, creatinina 0.9, magnesio 1.8, sodio 156, potasio 3.5, cloro 121, leucocitos 12,300, Hb 10, plaquetas de 139,000. Durante su estancia tuvo disminución de las concentraciones de hemoglobina con la necesidad del uso de hemoderivados sin un sitio franco de sangrado en la herida quirúrgica ni en otra zona (sin pérdidas digestivas, pulmonares, etc.). En tres cultivos seriados se demostró el mismo agente. Se sembró en Agar Sangre, MacConkey y Agar Chocolate, a 37°C durante 48 horas, con positividad desde los preliminares a las 24 horas. La paciente permaneció 45 días hospitalizada, se realizaron curaciones y lavados mecánicos hasta el cierre quirúrgico de la herida de la extremidad y egresó estable a su domicilio.

DISCUSIÓN

El género *Aeromonas* está compuesto por bacilos gramnegativos, facultativamente anaerobios, oxidasa positivos y generalmente móviles por flagelación polar. Aunque el género se clasificó originalmente en la familia *Vibrionaceae*, Cowell y su grupo (1986) demostraron, con base en el análisis de las secuencias de los genes 16S rRNA y 5S rRNA y los resultados de la hibridación ADN-ARN, que el género *Aeromonas* tiene una evolución filogenética distinta a la de las familias *Enterobacteriaceae* y *Vibrionaceae* y propusieron elevar al género *Aeromonas* a la categoría de familia *Aeromonadaceae*.^{1,2} *Aeromonas* son bacilos cortos de 0.3-1.0x1.0-3.5 µm. Todas las especies, excepto *Aeromonas salmonicida* y *Aeromonas media*, son móviles gracias a un flagelo polar, reducen nitrito a nitrato y fermentan la

D-glucosa como fuente principal de carbono y energía.^{4,5} Los miembros, de este género producen varias exoenzimas, como: proteasas, DNasas, RNasas, elastasas, lecitinasas, amilasas, gelatinasas y lipasas, consideradas factores de virulencia. No todas las cepas del género producen todas las toxinas descritas hasta la fecha. Se han descrito dos tipos diferentes de enterotoxinas en el género *Aeromonas*: a) enterotoxinas citotóxicas que producen un importante daño al epitelio intestinal, b) enterotoxinas citotónicas que no producen degeneración del epitelio.⁶

Aeromonas se pueden dividir en dos grandes grupos con base en la temperatura óptima de crecimiento y la capacidad de movilidad de las especies. El primer grupo es amplio y heterogéneo genéticamente y está formado por especies mesófilas y móviles que crecen óptimamente a 28 grados. El segundo es un grupo más reducido y homogéneo genéticamente, se designa como el grupo psicrófilo, cuya temperatura óptima de crecimiento ocurre entre 22 y 25°C y está constituido por una sola especie: *Aeromonas salmonicida* y de ésta se han reportado cinco subespecies: *A. salmonicida* spp *salmonicida*, *A. salmonicida* spp *masoucida*, *A. salmonicida* spp *achromogenes*, *A. salmonicida* ssp *smithia* y *A. salmonicida* spp *pectinolytica*. El género *Aeromonas* incluye en la actualidad 14 especies: *A. hydrophila*, *A. bestiarum*, *A. salmonicida*, *A. caviae*, *A. media*, *A. eucrenophila*, *A. sobria*, *A. veronii*, *A. jandaei*, *A. encheleia*, *A. schubertii*, *A. trota*, *A. allosaccharophila* y *A. popoffii*. Sólo algunas de estas especies de *Aeromonas* se han aislado en muestras clínicas: *A. caviae*, *A. veronii*, *A. sobria* y *A. hydrophila* que representan aproximadamente 90% de las cepas del género identificadas en México. Las menos frecuentes son: *A. jandaei* y *A. schubertii*; el 10% restante lo conforman *A. bestiarum*, *A. salmonicida* (3.3%), *A. media* y *A. trota* (6.7%).^{2,7} Las infecciones extraintestinales por *Aeromonas* spp se han descrito con mayor frecuencia en pacientes

con enfermedades subyacentes, especialmente neoplasias hematológicas, tumores sólidos, cirrosis hepática, diabetes mellitus y en personas sometidas a tratamiento inmunosupresor.^{2,3,8} La diarrea es la afección clínica que con mayor frecuencia producen las especies de *Aeromonas*. Las enfermedades subyacentes favorecen la diseminación desde el tubo gastrointestinal hacia la vía biliar o la sangre. El conjunto de infecciones extraintestinales causadas por las diferentes especies de *Aeromonas* podría clasificarse de acuerdo con Altwegg y Geiss (1989) en los siguientes grupos: 1) infecciones superficiales debido al contacto con aguas contaminadas, 2) infecciones en pacientes con procesos neoplásicos o hematológicos, 3) infecciones en pacientes con disfunciones hepatobiliares, 4) infecciones en pacientes con o sin otras enfermedades subyacentes, como el caso que se comunicó.^{4,9} Se han descrito diversas especies del género *Aeromonas* asociadas con numerosas enfermedades de peces de interés en acuicultura, que provocan pérdidas económicas significativas. *A. salmonicida* es el principal agente etiológico de furunculosis en diferentes especies de peces, entre ellos: salmón, trucha, pez oro y pez blanco causando una importante mortalidad.^{2,10}

A pesar de que existen evidencias que asocian a los alimentos como el vehículo de transmisión de las infecciones gastrointestinales por *Aeromonas*, son pocos los brotes alimentarios documentados. El consumo de agua o alimentos contaminados, así como el contacto directo del agua con heridas se han considerado clásicamente las fuentes de infecciones cutáneas y gastrointestinales por *Aeromonas*. La manifestación clínica más frecuente de la infección de piel y tejidos blandos es la celulitis, aunque también pueden darse erupciones pustulosas, furunculosis, abscesos de heridas, gangrena gaseosa, lesiones similares al ectima hasta llegar a mionecrosis rápidamente progresiva, proceso infrecuente pero de gran gravedad que puede requerir amputación quirúrgica de la



extremidad.¹ La mortalidad de los pacientes con infecciones cutáneas se asocia con las formas graves que cursan con diseminación hematógena en pacientes con enfermedades subyacentes.¹¹⁻¹³

El tratamiento antibiótico de las infecciones extraintestinales por *Aeromonas* no difiere básicamente de las causadas por otros bacilos gramnegativos. La sensibilidad es elevada a ciprofloxacina, cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), amikacina, carbapenémicos y piperacilina-tazobactam. La importancia de comunicar este caso es que la sucesión de hechos fue acorde con lo descrito en la bibliografía;^{3,14} inicialmente se manifestó como una celulitis de evolución hacia la gravedad con gangrena gaseosa que ameritó la amputación quirúrgica de la extremidad provocando choque séptico aunado a una enfermedad subyacente descontrolada (diabetes mellitus); se aisló *A. salmonicida*, que fue sensible a amoxicilina, piperacilina-tazobactam, cefotaxima, cefuroxima, meropenem, imipenem, amikacina y ciprofloxacina, antibióticos reportados en la bibliografía.^{1,3,15,16} No obstante, la evolución de la paciente fue mala, con mionecrosis que requirió varios aseos quirúrgicos y amputaciones,¹³ aunque pudo revertirse el choque séptico y la paciente no falleció. Se realizó una extensa búsqueda en la bibliografía de México, América Latina y el Caribe sin encontrar informes de caso de infección de tejidos blandos por el género *Aeromonas salmonicida*. Este caso se considera el primer informe en México de infección de tejidos blandos por esta bacteria, género muy extraño, sobre todo, en infecciones extraintestinales.

CONCLUSIÓN

El interés de comunicar este caso radica en documentar una infección cutánea por un germen poco frecuente. Las infecciones extraintestinales son poco frecuentes por esta bacteria y más de la especie *salmonicida*. Se destaca

la importancia de realizar cultivos y estudios microbiológicos ante la falta de respuesta a los tratamientos antibióticos. La infección de tejidos blandos por *Aeromonas* debe sospecharse si hay antecedente traumático. La mionecrosis es una forma grave de infección que puede llegar a requerir amputación de la extremidad infectada. No hay ningún reporte de caso en México, América Latina y el Caribe de infección por este germen. Los antibióticos más activos *in vitro* fueron amikacina, cefotaxima, ciprofloxacina y carbapenémicos.

REFERENCIAS

1. Meik S, Tiscornia S, Arias M, Kien M, Pellerano G. Infección cutánea por *Aeromonas*. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39:23-25.
2. Castro EG, Aguilera AM, Giono CS, Hernández RC, et al. El género *Aeromonas*: ¿un patógeno importante en México? Enf Infec y Micro 2002;22:206-216.
3. Tena D, González PA, Gimeno C, Pérez PM, Bisquert J. Infección extraintestinal por *Aeromonas* spp: revisión de 38 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25:235-241.
4. Cabrera RL, Bravo FL, Ramírez MM, Hernández AL, et al. Factores de virulencia en cepas de *Aeromonas* spp aisladas de pacientes con bacteriemia. Rev Panam Infectol 2007;9:19-23.
5. Aguilera AM, Hernández RC, Castro EG. Molecular and phenotypic characterization of *A. hydrophila* like HG3 strain isolated of an infant with diarrhea in Mexico. Bioquímica 2009;34:183-189.
6. Pérez PS, Tamayo CE, Díaz GM, Pérez RJ. Primer reporte en Cuba de aislamiento de *aeromonas* en muestras extraintestinales. Rev Cubana Med Milit 1997;26:50-54.
7. Bravo FL, Cabrera RL, Ramírez MM, Llop HA, et al. Resistencia antimicrobiana en cepas de *Aeromonas* spp. aisladas de pacientes con bacteriemia. Rev Biomed 2007;18:176-181.
8. Soler Falgas L. *Aeromonas*. Introducción. En: <http://www.tdx.cat/bridsteam/handle> 2003.
9. Isoken HI, Ehimario UI, Farhad A, Mvuyo T, Okoh AI. Emerging *Aeromonas* species infections and their significance in public health. Sci World J 2012;11:1-13.
10. Janda JM, Abbot SL. Evolving concepts regarding the genus *Aeromonas*: an expanding panorama of species, disease presentations, and unanswered question. CID 1998;27:332-344.
11. Ramírez M, Silva M, Castro EG. *Aeromonas*: an emerging pathogen associated with extraintestinal infection in Cuba. Rev Cub Med Trop 2003;55:208-209.

12. Guglielmetti P, Zanchi A, Ramírez M. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas italianas de *Aeromona*. Rev Cub Med Trop 1993;45:164-166.
13. Martínez MA, Lara S, Saavedra MJ, Chacock MR. Phenotypic, genotypic and phylogenetic discrepancies to differentiate *Aeromonas salmonicida* from *Aeromonas bestiarium*. Int Microbiol 2005;8:259-269.
14. Ramírez M, Guglielmetti P, Zanchi A. Identificación de cepas de *Aeromonas* de origen clínico con perfiles fenotípicos atípicos. Rev Cub Med Trop 1999;5:50-52.
15. Herrera ML, Vargas A, Moya T, Campos M. Aislamientos de *Aeromonas Hydrophila* en el Hospital Nacional de Niños 1995-1998. Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica) 2000;35:1-2.
16. Pavan ME, Abbot SL, Zorzopolus J, Janda JM. *Aeromona salmonicida* subsp. nov., a new pectinase-positive subspecies isolated from a heavily polluted river. Int J Systematic and Evolutionary Microbiol 2000;50:1119-1124.



Manuel Ramiro H

Moisés Rozanes T, Herlinda Dabbah M
La salud mental de quienes se dedican a curar
Palabras y Plumas
México 2013

Me invitaron a realizar un comentario sobre este libro durante la Feria Internacional del Libro en Guadalajara en diciembre de 2013. A continuación les expongo algunos puntos de mi participación. Reiterando a la Dra. Dabbah su gentileza por haberme escogido para la presentación del libro.

Cuando empecé a ser estudiante de medicina el concepto de salud era relativamente sencillo, porque bastaba para ser sano con no estar enfermo, pero pronto surgió el concepto de la Organización Mundial de la Salud que no era suficiente con no estar enfermo si no que era necesario un estado de bienestar biopsicosocial. Esto viene a complicar enormemente nuestro trabajo, nuestras acciones. En este concepto sólo en México existen 30, 40 o 50 millones de enfermos, según donde pintemos la raya de la pobreza, porque carecen de las condiciones sociales para el bienestar. Definir entonces lo que es la salud mental parece aún más difícil. Además precisar o establecer cuando ciertas condiciones mentales o emocionales, de quién es el responsable de la salud de enfermos o grupos de ellos, repercuten negativamente es todavía más complicado.

Este libro para empezar tiene una gran importancia porque trata un problema que habitualmente evitamos, negándolo, alejándonos de él o minimizándolo todo de tal forma que parece no existir. Sólo cuando se reflexiona se puede jerarquizar y establecer su trascendencia en la atención del paciente.

Ante el reto que este comentario significaba para mi, decidí revisar aspectos biográficos de algunos grandes personajes de la Salud Mental y por supuesto al primero que fui a buscar fue a Freud, desempolvé una biografía de Sigmund Freud escrita por Stephan Zweig,¹ que para el caso no resultó de gran utilidad porque al contrario de lo que hizo habitualmente, este estudio biográfico resulta solamente una elegía sobre el psicoanalista y sus aportaciones, con muy pocos datos personales y ningún comentario, mucho menos crítica sobre su trabajo. No estoy seguro, pero probablemente esta biografía sea la última que escribiera Zweig antes de suicidarse en Río de Janeiro en 1944. Un apunte sobre la salud mental.

Redescubrí una biografía de Freud escrita por Ernest Jones,² parece que la obra en el idioma original es sumamente extensa, la que tengo en español está publicada en 1984 y consta de dos tomos de 270 páginas, desde luego que en esta obra lo que se hace también es fundamentalmente realizar un análisis de su obra, resaltando sus genialidades, pero destaca muchos aspectos personales ligados y que pueden ir haciéndonos adivinar aspectos humanos del genio descubridor del psicoanálisis y las técnicas de la transferencia e iniciador de toda una filosofía sobre la conducta sexual del ser humano. Desde luego se destaca que el Dr. Freud no tenía en sus planes iniciales ser médico y que si llegó a serlo fue porque le pareció que esto le facilitaría el camino para lograr independencia económica y casarse pronto y después de acudir con neurólogos franceses y alemanes surgió su interés por ciertos padecimientos y su estudio, pero al parecer ni al principio ni a lo largo de su prolífica carrera fue el bienestar de sus enfermos el motor fundamental de sus trabajos, sí lo fueron

su altísimo interés por el conocimiento y quizá algunas motivaciones más mundanas como la soberbia, la egolatría y algún interés económico, este último parece siempre legítimo. Pero queda claro que sufría de cierta inestabilidad emocional que se aparecía con sus adicciones, sus exabruptos y sus malas relaciones interpersonales, desde luego parece ser que no sólo fumaba durante la atención de sus enfermos sino que escupía y a algún enfermo que se lo recriminaba le hacía saber que por su intolerancia era que no mejoraba de la neurosis. Fue víctima de una larga enfermedad que finalmente lo mató ya en Londres en donde al parecer convenció a algunos de sus múltiples discípulos para que le ayudaran a acortar su sufrimiento, esto último pudiera tomarse más bien como un rasgo de madurez emocional que como cualquier alteración. Recientemente apareció una obra muy interesante que se llama *La Hermana de Freud*,³ y que aunque no está escrita por ella es un análisis de su vida, es una novela histórica o una crónica novelada en la que por supuesto Freud resulta un personaje central, uno de los reclamos fundamentales es que cuando le fue ofrecido salir de Austria ante el asedio nazi, Sigmund Freud viajó con un gran séquito que incluyó incluso a los animales domésticos, llegó a Londres donde alcanzó a establecerse con gran éxito por su fama, pero dejó en el continente a sus cuatro hermanas, todas fallecieron víctimas del Holocausto, de Adolphine Freud es el relato de esta obra escrita por *Goce Smilevski*. En la obra biográfica de Sigmund Freud escrita por Ernest Jones existe un muy amplio prólogo de Carlos Castilla del Pino, que por supuesto no existe en la obra original. Carlos Castilla del Pino fue un destacado psiquiatra español que falleció más o menos recientemente (2009) y que tuvo una prolífica obra tanto desde el punto de vista propiamente psiquiátrico como ensayos e incluso algunas destacadas obras de ficción. Tuvo una vida emocional, personal y familiar sumamente complicada, en contraste con su vida profesional, que fue siempre intachable y brillante, sometido por el régimen franquista

estuvo muchos años, hasta 1977, aislado en un dispensario de psiquiatría de Córdoba, en donde a pesar de su aislamiento y carencias formó a muchos especialistas extranjeros y españoles, teniendo a pesar de sus enemistades con la dictadura y sus seguidores una gran influencia, tiene muchos artículos y libros realmente importantes en su época; no pudo ser profesor universitario si no hasta 1977 y eso y durante muchos años fungió como profesor auxiliar, finalmente fue reconocido por propios y extraños y adquirió un lugar muy distinguido, siempre se destacó su cuidado por los pacientes y la enseñanza, en los que ponía gran empeño, esto último apuntado por seguidores y no tan seguidores. En contraste su vida personal y familiar fue muy atribulada en gran parte por el acoso que sufrió siempre de parte del régimen fascista. En sus memorias que son un gran relato autobiográfico, nos enteramos de grandes tragedias, una hija se suicidó, uno más junto con su pareja fallecieron por VIH adquirido por su adherencia a la morfina, uno más fallece por sobredosis, otro en un accidente y otra, muy joven, muere por cáncer de colon, mismo problema que causa la muerte de una de sus nietas siendo apenas una adolescente. Abruado por las pérdidas se divorcia y establece una relación de pareja en la que vive, cuando menos al parecer, tranquilamente los últimos años de su vida. Decíamos que su obra autobiográfica es notable, está dividida en dos volúmenes, *Pretérito imperfecto*⁴ y *la Casa del Olivo*,⁵ estas y otras muchas hacen que sea elegido Miembro de la Real Academia de la Lengua, pero nunca de la de Medicina. Ernest Jones el autor de la biografía de Freud es un destacadísimo psiquiatra psicoanalista inglés, que pronto se adhirió a la escuela de Freud, pero tuvo grandísimos problemas con él, consistieron en adhesiones y separaciones intermitentes motivadas no sólo por desavenencias técnicas o filosóficas sino por motivos fundamentalmente mundanos, Jones casado huye a Canadá con una nueva pareja, los motivos de su primera salida de Inglaterra no son unánimemente reconocidos, pero estu-



vieron fundamentados en escándalos, probados o no, pero que tenían que ver con su trato con las pacientes, uno de los motivos fundamentales de su separación de Freud fue que a su regreso a Austria éste le sugirió que fuera analizado por Ferencsi, alumno de Freud, Jones lo aceptó y se sometió durante largo tiempo, en su opinión, las filtraciones de Ferencsi hacia Freud sobre las situaciones de sus problemas de pareja hicieron que ella decidiera casarse con otro, que también se apellidaba Jones (conocido históricamente como Jones II), las filtraciones parece ser que efectivamente existieron y fueron presionadas por Freud. Durante el régimen nazi Jones tuvo simpatías con el fascismo al decir de él mismo para salvar el psicoanálisis, fundó una sociedad psicoanalítica independiente y fue al final reconocido como un gran aportador al psicoanálisis.⁶

Con estos antecedentes parece difícil establecer una línea de Salud Mental, sin embargo, a todos nos puede quedar claro cómo algunos problemas de los prestadores de servicios de salud pueden impedir que brinden atención adecuada y en algunos casos incluso sean nocivos para sus pacientes.

La verdadera aportación de este libro es atreverse a tratar una característica que en general todo mundo evita, a no ser que sucedan situaciones extremas.

El libro contiene relatos, cuentos, anécdotas realmente muy valiosas por descriptivas, pero también porque muchas desde el punto de vista literario son muy buenas, en general todas están muy bien escritas.

Para comentarlas, y como fundamentalmente es un libro médico, trataré de dividir las de la siguiente manera.

Algunas son un estudio prepatogénico. *Como Reloj de arena* de Diana Rubí Acosta Martínez, aquí la autora de manera explícita pero al mismo

tiempo muy imaginativa relata las presiones a las que el médico es sometido durante su formación, cómo responde emotivamente a situaciones reales que aparentemente son sólo orgánicas y además ajenas, el aprendizaje es muy duro por real, inevitable, exhaustivo y agotador desde el punto de vista físico, emocional e intelectual. Pero así está hecho y no parece haber otra forma de hacerlo. En el mismo grupo me atrevo a catalogar el escrito de *Jessica Alcántara, Sangre aguda, sangre grave, sangre esdrújula*, el haber encontrado una verdadera orientación vocacional, como aquí se relata de manera muy clara es un éxito; a algunos podrá parecer extraordinario pero así es el gusto por el trabajo, es o no es y cuando es pues resulta muy intenso y gratificante. La descripción que hace Jessica resulta extraordinaria. Extraordinario por breve y complejo es el escrito de *Fernando Corona, Cómo aliviar las tensiones del trabajo*, la clave para dilucidar este complejo cuento está en el significado de Sardanápalo, que es el centro del escrito, si lo tomamos como un ambicioso del lujo, la opulencia y el placer puede resultar en un sentido, pero como describe al personaje con una virtuosa vida pudiera ser que se tratara de un homosexual reprimido, en cualquiera de las formas buscar la salida siendo médico y luego psiquiatra en estas condiciones pudiera resultar muy costoso para los pacientes. *Rebelión en el hospital*, de José Ramón Nogueira describe muy bien los cambios que suceden actualmente en los sistemas de atención y cómo la repercusión en los diferentes actores suele ser muy diferente, algunos los aceptan, otros los rechazan y otros sucumben ante ellos, pero los cambios están en marcha y nos debemos adaptar a ellos, quizá no aceptándolos plenamente, pero modificarlos, ralentizarlos de tal manera que resulten útiles a los enfermos y a nosotros los trabajadores, los personajes del cuento todos sucumben.

Algunos de los escritos del libro pueden catalogarse como descriptores de la Historia Natural de

la Enfermedad. Tal es el caso de *El maldito captagón*, de *Carlos Tena Tamayo*, en el de manera al mismo tiempo ingeniosa y fidedigna nos narra los riesgos y las consecuencias de las adicciones en los médicos, la cercanía con las drogas, las tensiones que se viven y las facilidades que se tienen para adquirir y autoadministrarse los medicamentos, pero describe, muy bien también, cómo frecuentemente las adicciones tienen consecuencias muy graves tanto personales como profesionales. Un prototipo de médico, cuando menos desde el punto de vista televisivo y social, que no desde el punto de vista clínico o académico, es el Dr. House que en la serie es adicto a los analgésicos opiáceos. También en este apartado, siempre de mi responsabilidad, puede incluirse *Breve Historia de un error salvado* de *Mario Souza y Machorro*, en este cuento nos muestra el origen agresivo de un joven médico y cómo y a pesar de un gran esfuerzo para ser médico no puede realizar productivamente su trabajo, lo que además le ocasiona mayor frustración; la mayoría de la gente que lo tiene cerca lo rechaza y lo acusa, pero este cuento tiene un final feliz, que también los hay en esta difícil profesión, porque encuentra una gente que recapacita ante los hechos y hace recapacitar al personaje hasta lograr reincorporarlo positivamente a las difíciles acciones de tratar enfermos. Quizá aquí mismo podríamos encuadrar el cuento *El extraordinario comportamiento del Dr. Ruanes* de *Javier Padilla Acero*, no sólo porque describe el caso de un médico al que le está costando mucho adaptarse a la nueva situación para estudiar una especialidad, viniendo desde el extranjero, lo que ocasiona también el rechazo de sus compañeros y superiores, pero una gente hace el diagnóstico que se trata de una manifestación psiquiátrica de un problema orgánico, ayuda a solucionarlo y la historia también tiene un final feliz.

En general en la literatura médica se tiene un rechazo por la publicación de casos clínicos, considerándolo un género menor, a mí esto me

parece un error garrafal, cuando están bien descritos, bien escritos y son trascendentes resultan muy aleccionadores en todas las disciplinas. El libro tiene varios casos clínicos, siempre en mi muy particular clasificación. *Bellísima Insania* de *Óscar Benassini Flix* es una dramática situación descrita muy bien por el autor, en este cuento se relata la caída dramática de un ambicioso médico ante los encantos, sólo muy relativos y como encantos probablemente muy patológicos, de una paciente; además de la relación patológica con su paciente quedan claras la soberbia y la ambición las que quizá sean el origen fundamental del resbalón que lo acaba como médico como padre como esposo y no se si como ambicioso. Un caso trágico es el que se relata en *Adicto al sexo* de *María Elena Mondragón Ruiz Díaz*, trágico y dramático no sólo por lo que se relata, lo que se hace muy bien, tampoco sólo por las consecuencias con las pacientes y el resto de mujeres que rodean al personaje, ni siquiera porque el personaje transcurre impunemente por una prolongada carrera. Si no porque a los que tenemos una larga carrera en la medicina nos hace reflexionar, por las ocasiones en que nos hemos topado o enfrentado a individuos como el que está aquí descrito y no hemos podido o no hemos querido hacer nada y hemos permitido que continúe, dudando entre si los hechos son verdaderos o bien que sólo es una situación casual que no se repetirá. *La depresión es una enfermedad* de *Carmen Lara* es un magnífico escrito de cómo la depresión nos puede alcanzar a todos de la manera más inesperada y más trágica y como la salida pudiera estar, además del tratamiento adecuado, en un entorno que nos arroje. *Un cuento de terror* de *Jaime Lozano Alcázar* es un dramático relato de un médico que sufre padecimientos mentales frecuentes y difíciles de clasificar soberbia, egoísmo, egolatría, insensibilidad; es un relato fantástico que nos hace reflexionar acerca de estos problemas que con cierta frecuencia aquejan a los médicos y pueden hacer que su trabajo no sea productivo



para sus enfermos y puede ser que llegue a ser nocivo.

En casi cualquier clasificación existe el apartado de otros y existe porque no los podemos clasificar de otra manera. Hay varios relatos, muy interesantes que hay que meter en este estanco como *Me han contado* de Javier Baquera que es un cuento muy bien escrito que trata muchos aspectos y que tiene una complejidad extraordinaria. *Del cura lo que diga del médico lo que haga* de Alberto Lifshitz, es un ensayo que analiza cómo el médico es o debe ser un ejemplo en casi todos los aspectos un verdadero Rol Model continuo. *Mi única compañía habitual: la percepción continua de tu ausencia. A mi hijo* de Justiniano Armendáriz, es un muy doloroso relato de un padre ante la enfermedad de su hijo, no carente de reclamos para los cuidados y tratamientos médicos que el enfermo recibe.

Hay varios escritos más todos llenos de importancia de trascendencia ante el tema central del libro, todos deberíamos leerlo para recapacitar ante la importancia de la salud mental de los que se dedican a curar.

Es indispensable resaltar, aunque a mí no me quede muy bien, la labor de los editores, traba-

jar con ahínco, gastar horas, exponer dinero y prestigio, para publicar lo que otros escriben, es siempre generoso.

Una de las dificultades de los editores es escoger qué publicar o sobre qué publicar, creo que en esta ocasión Linda Dabbah y Moisés Rozanes han dado en el clavo, el tema, el título, la selección de los relatos es extraordinaria. No quiero dejar de mencionar que la portada, como todas las que encuentra Linda, es muy buena. Se inicia con este libro a hablar de La salud mental de quienes se dedican a curar; tema fundamental especialmente en este momento en que la seguridad del paciente es una tendencia, una filosofía, pero también una norma que hay que cumplir.

REFERENCIAS

1. Stephan Zweig. Sigmund Freud. Editorial Diana, 1952
2. Ernest Jones. Freud. Barcelona: Salvat Editores, 1984.
3. Goce Smilevski. La hermana de Freud. Barcelona: Alfaguara, 2013.
4. Carlos Castilla del Pino. Pretérito imperfecto. Barcelona: Tusquets Editores, 1997.
5. Carlos Castilla del Pino. Casa del olivo. Barcelona: Tusquets Editores, 2004.
6. Ernest Jones. <http://psicopsi.com/Biografia-Jones-Ernest-1879-1958.asp>

Manuel Ramiro H

Arnoldo Kraus

Decir adiós, decirse adiós

Random House Mondadori
México 2013

El más reciente escrito de Arnoldo Kraus está profundamente relacionado con la muerte, es

más es sobre la muerte, se puede decir que es la muerte, la muerte de un amigo querido. No sabemos si es un relato de un caso real de un amigo-paciente de Kraus médico-escritor-filósofo o es un relato de ficción de Kraus escritor-filósofo-médico. Nos relata los últimos días de un enfermo con cáncer terminal y las

angustias y dolores del enfermo y del amigo que lo acompaña, cuando menos durante un trecho. Escrito espléndidamente, Kraus escritor madura día a día, escrito a escrito. Nos hace sentir continuamente la necesidad de comprensión, de compañía, de caridad que los pacientes con enfermedades terminales tienen, el personaje,

real o ficticio, tiene una carencia notable de compañía, además de su padecimiento, que le acerca a la muerte, tiene otra enfermedad más grave y más difícil de tratar, tiene soledad, lo que agrava todo lo demás. Se trata de un relato que en realidad es un ensayo sobre la muerte, la amistad y la enfermedad terminal.