



***Bcl-2, p27, p53* y MIB-1 como factores pronóstico en pacientes con mesoteliomas pleurales**

RESUMEN

Antecedentes: el mesotelioma es un cáncer poco común, cuya incidencia se ha relacionado con la falta de protección personal por las prácticas de higiene industrial del pasado. En México ocasiona cerca de 100 muertes anuales. El pronóstico es malo con supervivencia media de 10 meses o menos.

Objetivo: determinar la utilidad pronóstica de *bcl-2*, *p27*, *p53* y MIB-1 y su relación con los factores de riesgo reconocidos de mesotelioma pleural.

Pacientes y método: estudio de cohorte, ambispectivo en el que se incluyeron 91 pacientes con el diagnóstico de mesotelioma en biopsias quirúrgicas del servicio de patología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre enero de 1995 y junio de 2003. Se obtuvieron índices de reactividad en biopsias con diagnóstico morfológico y fenotípico con un analizador de imágenes con sistema AxioVision.

Resultados: la expresión de los anticuerpos *bcl 2*, *p27*, MIB-1 y *p53* fue *bcl 2+* en 2%, *p27+* en 61.2%, MIB-1+ en 70.5% y *p53+* en 42.1%.

Conclusiones: en este estudio se determinó que el riesgo atribuido a la edad se debe a la pérdida de mecanismos de protección celular; la pérdida de supresión génica tumoral con el incremento de la edad no se ha descrito previamente. El periodo de supervivencia mostró también significación estadística con el incremento de la proliferación celular tumoral a medida que avanza la enfermedad. El análisis de supervivencia de Cox no mostró significación estadística al contrastar algunas variables clínicas reconocidas como factor de riesgo. Este estudio muestra que la expresión de *p27*, *p53* y MIB-1 se asocia con el pronóstico de los pacientes con mesoteliomas pleurales.

Palabras clave: *bcl-2*, *p27*, *p53*, MIB-1, factores pronóstico, mesoteliomas pleurales.

***Bcl-2, p27, p53* and MIB-1 as Prognostic Factors in Patients with Pleural Mesotheliomas**

ABSTRACT

Background: Malignant mesothelioma is an infrequent neoplasm but is increasing in incidence because of past industrial practices. In Mexico it causes approximately 100 deaths annually but it is predicted a rise

Manuel Gabriel Romo-Sánchez¹
Job Jesús Rodríguez-Hernández²
Marco Antonio Villalobos-Pérez²

¹ Especialista en Anatomía Patológica, Servicio de Patología, Hospital General de Ecatepec Las Américas. Catedrático de la materia de Patología en la Facultad de Medicina.

² Estudiante de la Licenciatura de Médico Cirujano. Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Recibido: 24 de octubre 2013

Aceptado: marzo 2014

Correspondencia

Dr. Job Jesús Rodríguez Hernández
job_6017@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Romo-Sánchez MG, Rodríguez-Hernández JJ, Villalobos-Pérez MA. *Bcl-2, p27, p53* y MIB-1 como factores pronóstico en pacientes con mesoteliomas pleurales. Med Int Méx 2014;30:257-269.

of mortality. The prognostic is poor with a median survival in the order of 10 months or less.

Objective: To determine the prognostic utility of *Bcl-2*, *p27*, *p53* and MIB-1 and their relation with the recognized risk factors of pleural mesothelioma.

Patients and method: A cohort and ambispective study was done with 91 patients with diagnosis of malignant mesothelioma in surgical biopsies of pathology service of National Institute of Respiratory Diseases of Mexico from January 1995 to June 2003. Reactivity indexes in biopsy were obtained with morphologic and phenotypic diagnosis using an image analyzer with AxioVision system.

Results: expression of antibodies *bcl 2*, *p27*, MIB-1 and *p53* was *bcl 2*+ in 2%, *p27*+ in 61.2%, MIB-1+ in 70.5% and *p53*+ in 42.1%.

Conclusions: In this study it was determined that the risk attributed to the age is because of the loss of cell protection mechanisms; the loss of tumor suppression with increase of age has not been previously described. The survival period also showed statistical significance with the increase of tumor cell proliferation as the disease progresses. The Cox survival analysis didn't show statistical significance compared to some clinical variables recognized as risk factor. This study shows that the expression of *p27*, *p53* and MIB-1 is associated with the prognosis of patients with malignant mesotheliomas.

Key words: *bcl-2*, *p27*, *p53*, MIB-1, prognostic factors, pleural malignant mesotheliomas.

El mesotelioma pleural, aunque es una enfermedad poco frecuente, debe alcanzar una incidencia máxima en los próximos 20 años debido a su periodo de latencia prolongado y al establecimiento de medidas de control de polvos a finales del decenio de 1960 y principios del de 1970.^{1,2} El mesotelioma es una neoplasia maligna que no tiene un tratamiento curativo.^{2,3}

El mesotelioma es causado en 80% de los casos por exposición ocupacional a fibras de asbesto. Las fibras de asbesto generan radicales libres reactivos e inducen enzimas antioxidantes, que participan en la patogénesis y en la resistencia elevada a los fármacos administrados en el tratamiento de esta enfermedad.³⁻⁵

Los factores pronóstico son de utilidad en los pacientes con mesotelioma porque los tratamientos tienen un efecto relativamente bajo en la evolución natural de la enfermedad, lo que hace a la precisión pronóstica importante para el médico y el paciente.⁶ La identificación de factores pronóstico es importante para asesorar apropiadamente a los pacientes y sus familias, vigilar las complicaciones del tratamiento y guiar el desarrollo de terapias novedosas. Mientras se conoce un número de factores clínicos e histológicos que influyen en la supervivencia, la predicción de los resultados sigue siendo difícil.² La confirmación del diagnóstico es un requisito esencial para proporcionar un pronóstico; desafortunadamente llegar al diagnóstico de mesotelioma no siempre resulta sencillo, aunque



las oportunidades se elevan si se involucran oncólogos, cirujanos de tórax y patólogos. La histología puede ser verificada por un patólogo experimentado al realizar el diagnóstico de mesotelioma utilizando reacciones de inmunohistoquímica apropiadas; es importante que el patólogo defina el tipo celular del tumor.⁶

Muchas series han demostrado que la supervivencia media es de 4 a 18 meses. Existen muchos artículos publicados acerca de los factores pronóstico en pacientes con mesotelioma. Algunos de los criterios incluyen tipo histológico, estado de función, edad, género, pérdida de peso, dolor torácico y estadio clínico; no obstante, muchos datos aún son confusos debido a que la estadificación, los tratamientos, los métodos de evaluación de respuesta y la elegibilidad de pacientes han variado sustancialmente.^{2,6} En particular destaca el desacuerdo en la importancia del estadio como factor pronóstico, porque sorpresivamente el estadio no se encontró como factor pronóstico importante en varios estudios. Actualizaciones recientes de las dos series quirúrgicas más largas confirmaron que los pacientes estadificados quirúrgicamente en estadio I o II superviven más tiempo que los pacientes en estadios más avanzados. Los pacientes no considerados quirúrgicos con subtipo epitelioide estuvieron mucho mejor que aquellos con otros subtipos.⁶

El derrame pleural es la manifestación clínica más frecuente, incluso 95% de los pacientes pueden estar afectados; suele ser una manifestación temprana de la enfermedad y tiende a aliviarse a medida que la enfermedad progresa y el tamaño del tumor se incrementa.^{4,7} El curso de la enfermedad es evidente por el engrosamiento progresivo de las pleuras visceral y parietal que encierran al pulmón. La diseminación de la enfermedad por afeción del pulmón contralateral o por metástasis es frecuente, afecta a 30-70% de los casos en series de autopsia. La frecuencia de afeción del hemitórax izquierdo suele ser

baja y probablemente pueda explicarse por el menor tamaño de la pleura izquierda. Los esquemas de estadificación propuestos basados en la afeción de la pared torácica, el mediastino, el diafragma, el pulmón contralateral y la existencia de metástasis a distancia parecen tener un valor pronóstico; sin embargo, son difíciles de aplicar en ausencia de exploración quirúrgica.⁴

El grupo B de cáncer y leucemia examinó la supervivencia de pacientes con mesotelioma y encontró que los pacientes con mal estado de la función, dolor torácico, disnea, conteo plaquetario mayor de 400,000/ μ L, pérdida de peso, concentración en suero de deshidrogenasa láctica mayor de 500 UI/L, afeción pleural, concentración de hemoglobina baja, conteo leucocitario elevado y edad superior a 75 años tuvieron un peor pronóstico. El análisis multivariado de Cox demostró que la afeción pleural, concentración en suero de deshidrogenasa láctica mayor de 500 UI/L, deficiente estado de la función, dolor torácico, conteo plaquetario mayor de 400,000/ μ L, subtipo no epitelioide y edad superior a 75 años, en conjunto, predijeron una supervivencia corta.⁸

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, mediante el análisis multivariado, asoció un mal pronóstico con el estado deficiente de la función, conteo leucocitario alto, diagnóstico histológico de mesotelioma probable o posible, género masculino y subtipo sarcomatoso.⁹

Otros estudios han corroborado como factores de mal pronóstico: sexo masculino, edad avanzada, pérdida de peso, dolor torácico, prevalencia de placas pleurales, deficiente estado de la función, hemoglobina baja, leucocitosis, trombocitosis y tipo celular no epitelial.^{2,10}

Aunque el pronóstico es malo, la duración de la supervivencia es muy variable y probablemente

se relacione con el porcentaje de proliferación de células tumorales equilibrado contra la pérdida celular por apoptosis. El *p27* y *p53* como marcadores de la mutación *p53*, la proliferación Ki67/MIB-1, PCNA y los índices mitótico y apoptótico pueden ser marcadores de pronóstico útiles en pacientes con mesotelioma, aunque parecen ser marcadores pronóstico independientes o de correlación inversa. La expresión reducida de *p27* se asocia con peor pronóstico en pacientes con mesoteliomas pleurales; el deterioro terminal de la condición de los pacientes puede asociarse con la reducción de *p27* o aumento en el índice de proliferación MIB-1.^{2,11,12}

El *p53* es codificado por un gen de supresión tumoral descubierto por Lane y Crawford como consecuencia del producto de una proteína de unión del antígeno T del virus largo SV40. Alguna vez se creyó que esta proteína nuclear tenía un papel en la neoplasia como oncoproteína de transformación dominante, pero actualmente existe suficiente evidencia para considerar a *p53* un gen de supresión tumoral. La mayor parte de las anomalías son mutaciones sin sentido que inactivan la función supresora tumoral de *p53*; aunque también se ha descrito una actividad promotora de crecimiento en *p53* mutante. La proteína *p53* tiene una vida media corta y no es detectable por métodos inmunológicos. De manera consistente se ha encontrado que la proteína mutante, que toma una conformación anormal, es más estable que la proteína *p53* natural y se acumula en las células neoplásicas, haciéndose detectable inmunológicamente. Existe considerable evidencia de que la mutación del gen *p53* es un evento común en neoplasias humanas. Además, existe una estrecha asociación entre inmunorreactividad detectable de *p53* y la existencia de mutación. Las bases moleculares de esto parecen implicar la conformación de proteínas alteradas y la subsiguiente prolongación de la vida media con acumulación de

p53, aunque esto puede ocurrir en una pequeña proporción de casos como consecuencia de otras anomalías moleculares, incluidas las alteraciones en las vías de degradación. Hasta hace poco los anticuerpos que reconocían *p53* sólo podían trabajarse en secciones congeladas de tejido, limitando el número de estudios que podían realizarse y su aplicabilidad en patología quirúrgica. En el contexto de la patología quirúrgica la frecuencia elevada de inmunorreactividad de *p53* en los mesoteliomas y su ausencia en el mesotelio reactivo sugieren que pudiera ser útil en el diagnóstico morfológico.¹¹

La proteína *p27* (inhibidor proteínasa [Kip] 1) es un inhibidor ciclina-cinasa dependiente que bloquea el ciclo celular por la unión del complejo ciclina E/Cdk2, lo que previene la progresión del ciclo celular de la fase G₁ a la fase S. Las mutaciones de los genes *p27* son poco frecuentes (en contraste con los genes que codifican *p53* y *p16*) y se piensa que el porcentaje de degradación de *p27* participa en la regulación de los niveles de actividad. La expresión reducida de *p27* se correlaciona con un curso clínico adverso en numerosas neoplasias. La pérdida de *p27* decrece la actividad supresora tumoral, lo que permite que las células proliferen activamente, promoviendo la progresión de la enfermedad.

Las concentraciones reducidas de *p27* en tumores malignos parecen estar relacionadas con la degradación elevada postranscripcional mediada por la proteólisis de la ubiquitina y no por las mutaciones en *p27* o los genes asociados con la ciclina E. La inhibición de la degradación de *p27* ofrece una oportunidad terapéutica potencial para retardar la progresión de los tumores malignos. El *p27* se relaciona también con otros parámetros de conducta maligna, como la recurrencia y el periodo libre de enfermedad.²

Ki-67 es un antígeno nuclear expresado durante partes específicas del ciclo celular y existe una



buena correlación entre la expresión de Ki-67 y las mediciones de proliferación celular. MIB-1 es un anticuerpo monoclonal que reconoce un epítipo de fijación resistente del antígeno K1-67, lo que permite que el anticuerpo se utilice en bloque de parafina después de la recuperación de antígenos por medio de calor. En algunas neoplasias la expresión de Ki-67 y MIB-1 proporciona una guía pronóstica útil.¹³

La inhibición de la apoptosis es un evento clave durante la transformación maligna, *bcl-2* es regulador de la apoptosis que se localiza en la membrana mitocondrial, la membrana nuclear y el retículo endoplásmico, cuya expresión depende del tipo de neoplasia y grado de diferenciación.^{14,15} La interacción de las proteínas *bcl-2*, *bcl-X*, *mcl-1* y *bax* toma parte en la regulación de la apoptosis de los mesoteliomas.^{16,17}

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de cohorte, ambispectivo, con hipótesis de trabajo del tipo $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \dots \mu_n$, relativas a determinar la relación entre los índices de proliferación celular y actividad de supresión tumoral con los factores pronóstico en pacientes mexicanos con mesoteliomas pleurales.

Recolección de datos

Se incluyeron 91 pacientes con diagnóstico de mesotelioma de la base de datos del Servicio de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de enero de 1995 a junio de 2003. Se obtuvieron 107 biopsias; se colectaron las laminillas y bloques en parafina. Se eliminaron 21 casos, 13 por no contar con bloques de parafina y 8 por incompatibilidad diagnóstica. Los 70 casos restantes se sometieron a un nuevo análisis del perfil inmunohistoquímico; dos observadores realizaron de manera independiente el diagnóstico morfológico y fenotípico.

Los antecedentes clínicos se colectaron retrospectivamente de los expedientes médicos del hospital. La información obtenida incluyó: nombre, edad, sexo, estadio, residencia, teléfono, ocupación, exposición al asbesto, hábito de fumar, vacuna contra el sarampión, deshidrogenasa láctica, plaquetas y leucocitos en sangre, pH, glucosa, proteínas deshidrogenasa láctica, leucocitos y eritrocitos en líquido pleural, registro de tomografía axial de tórax, método de obtención de la muestra en la que se basó el diagnóstico, inicio de los síntomas, localización, fecha de ingreso, fecha de defunción y seguimiento. La supervivencia se definió como el tiempo entre el diagnóstico histológico de mesotelioma y la fecha de la muerte o la última revisión clínica. El periodo mínimo de seguimiento fue de seis meses. El diagnóstico de mesotelioma, en todos los casos, se reconsideró ante los hallazgos clínicos.

Inmunohistoquímica; técnica de reactividad

Las piezas quirúrgicas se fijaron con formaldehído a 10% en buffer de fosfatos y se incluyeron en bloques de parafina. Los cortes se realizaron a 3 μm para el diagnóstico histopatológico y a 2 μm para la inmunorreacción. Se usó sistema biotina-estreptavidina-peroxidasa. Para desmascarar epítipes se utilizó citrato de sodio a 0.1 M con pH 6.2, 0.1% *tween* 20; la actividad de peroxidasa endógena se bloqueó tratando las muestras con peróxido de hidrógeno a 0.3% en medio acuoso durante 5 minutos; los sitios de unión inespecíficos se eliminaron tratando la muestra con albúmina sérica bovina a 1% en solución amortiguadora de fosfatos durante 5 minutos. Las muestras se incubaron durante 45 minutos con los siguientes anticuerpos: antígeno carcinoembrionario (ACE) policlonal, dilución 1:200; proto-oncogén *bcl-2* clona 124, dilución 1:20; proteína S-100 policlonal, dilución 1:400; antígeno epitelial de membrana clona E29, dilución 1:100; antígeno epitelial clona

BerEp4, listo para usarse; calretinina clona DAK carlet 1, dilución 1:50; células mesoteliales clona HBME-1, listo para usarse; células endoteliales CD31 clona JC/70^a, dilución 1:50; gen supresor *p53* clona DO-7, dilución 1:50; antígeno *Ki-67* clona MIB-1, dilución 1:100; gen supresor *p27^{Kip1}* clona SX53G8, dilución 1:25; sinaptofisina clona SY38, dilución 1:50 (todos de Dako Corporation, Carpintería, California, Estados Unidos), y células NK CD57 clona Leu 7, dilución 1:100 (Biogenex, California, Estados Unidos). Las muestras se incubaron con el anticuerpo anti-ratón-anti-conejo biotinilado y con el complejo estreptavidina-peroxidasa durante 30 minutos cada uno LSAB+ (Dako Corporation, Carpintería, California, Estados Unidos). Para visualizar la reacción se utilizó como sustrato 3,3'-deaminobencidina-H₂O₂ (Dako Corporation, Carpintería, California, Estados Unidos). Los controles positivos se utilizaron en cada reacción, así como el control negativo del suero normal de ratón en solución amortiguadora de fosfatos. Toda la pieza quirúrgica se analizó por inmunohistoquímica.

Criterios de inclusión y eliminación

Se incluyeron todos los casos de mesotelioma pleural en cualquier estadio que derivaron de procedimientos quirúrgicos realizados en vida con muestras histológicas representativas. Las laminillas se revisaron y clasificaron de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Ningún paciente tuvo otro tumor primario (incluido tumor pulmonar). Los algoritmos fenotípicos para eliminación de casos considerando siempre la morfología fueron: a) CEA +, HMBE 1 - y calretinina -, b) CEA +, HMBE 1 - y calretinina -, c) CEA + y CD57 + y d) Ber-Ep4 + y CD57 +. Los casos en los que el diagnóstico no pudo confirmarse y aquéllos con material insuficiente no se incluyeron. Los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio se revisaron y registraron con estricto apego,

tomando en cuenta la fecha de biopsia, así como su eliminación respectiva para el ajuste de pruebas estadísticas.

Histología

El área más celular del tumor con el mínimo de infiltrado inflamatorio, fibrosis y necrosis se seleccionó en las laminillas para realizar el conteo en campos consecutivos con el objetivo de 40x. El número apropiado de células a contar fue de 300 a 500 o más, en dos a cinco áreas de 38,000 μm^2 , utilizando un analizador de imágenes con sistema AxioVision. Se usó el programa AxioVision 3.1 en un microscopio Carl Zeiss Axioskop 40 calibrado con laminilla micrométrica y cámara Carl Zeiss AxioCam MRc. El área tumoral total y el conteo celular se midieron en resolución media con los objetivos de 2.5x y 40x, respectivamente. El conteo se realizó sin el conocimiento de los datos clínicos; los resultados se expresaron como índices. La preservación del tejido se evaluó por medio de la reactividad de todos los anticuerpos en sus insertos. La antigüedad del tejido embebido en bloques de parafina se registró en 0 a 8 años. La densidad de reactividad se estableció como el cociente entre índice de marcaje y la unidad de área; unidad de área = (38,000 μm^2) (frecuencia).

Análisis estadístico

Una vez que se codificaron los datos se verificó la homogeneidad de variancias de las variables entre los grupos de área tumoral, sexo, hábito de consumo de tabaco y tipo histológico mediante la prueba χ^2 de Bartlett; la prueba *t* de Student para muestras independientes se utilizó para establecer la significación. El análisis de tablas de contingencia expresadas de manera nominal en tablas de 2 x 2 de las variables sexo, tabaquismo y supervivencia contra positividad para *p27*, *p53* y MIB-1 requirió la prueba χ^2 de Pearson. La prueba χ^2 de proporciones para muestras



independientes se aplicó en tablas de 2 x 3 en las variables tamaño de muestra, preservación y tipo histológico contra positividad para ACE, AEM, HMEB1, calretinina, CD57, *bcl 2*, *p27*, *p53* y MIB-1, y supervivencia y tipo de biopsia contra positividad para *p27*, *p53* y MIB-1; en tablas de 2 x 4 en las variables necrosis contra positividad para ACE, AEM, HMEB1, calretinina, *bcl 2*, CD57, *p27*, *p53* y MIB-1, y tipo histológico contra intensidad de reacción en *p27*, *p53* y MIB-1; en tablas de 3 x 3 en las variables tipo de biopsia contra tamaño de muestra en *p27*, *p53* y MIB-1; en tablas de 3 x 4 en las variables intensidad de reacción contra preservación en *p27*, *p53* y MIB-1; en tablas de 2 x 9 en las variables antigüedad del tejido contra positividad en *p27*, *p53* y MIB-1; los valores de probabilidad teóricos p q se ajustaron en cada caso. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó en las variables *p27*, *p53* y MIB-1 contra área tumoral, densidad de reactividad, edad, evolución, supervivencia, deshidrogenasa láctica, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, antigüedad del tejido, *p27*, *p53* y MIB-1 y entre los valores de laboratorio.

El análisis estadístico se realizó por computadora; los valores de probabilidad (p) de las variables aleatorias se devolvieron siguiendo las distribuciones de probabilidad χ^2 y t del programa Excel.

El análisis de supervivencia se realizó con el programa Stata usando la prueba de log rank y el análisis de supervivencia de Fit Cox.

RESULTADOS

Setenta especímenes de tejido embebido en bloque de parafina se sometieron a análisis de perfil inmunohistoquímico y morfológico. Se eliminaron 20 casos, 7 expresaron CEA +, HMBE 1 - y calretinina -, 7 CEA +, HMBE 1 + y calretinina -, 2 CEA + y CD57 +, 1 Ber-Ep4 + y CD57 +, 2 tenían material insuficiente y un caso, un tumor maligno de vaina nerviosa periférica. Tres

casos admitidos como mesotelioma expresaron CEA +, HMBE 1 + y calretinina +. A los casos CD57 + adicionalmente se les realizó proteína S100 y sinaptofisina. La expresión fenotípica de los casos incluidos se caracterizó como CEA+ 6.12%, EMA+ 71.4%, HMBE1+ 73.4%, calretinina 57.1%, CD57 32.6% y Ber-Ep4 + 0%. Por tipo histológico se encontró 69.3% mesoteliomas epiteliales, 26.5% mesoteliomas mixtos y 4% mesoteliomas sarcomatosos. La cantidad de tejido neoplásico fue extensa en 40.8%, moderada en 22.4% y escasa en 36.7%. La reactividad se consideró adecuada en 36.7%, intermedia en 34.6% e inadecuada en 28.5% de los casos. La necrosis fue extensa en 20.4%, moderada en 26.5% y leve en 36.7%; ocho casos no tenían necrosis (16.3%). La antigüedad del tejido embebido en bloques de parafina fue de cero años en 10.2%, un año en 18.3%, dos años en 14.2%, tres años en 22.4%, cuatro años en 8.1%, cinco años en 6.1%, seis años en 6.1%, siete años en 10.2% y ocho años en 4%.

La expresión de los anticuerpos *bcl 2*, *p27*, MIB-1 y *p53* fue *bcl 2*+ en 2%, *p27*+ en 61.2%, MIB-1+ en 70.5% y *p53*+ en 42.1%; la intensidad de reacción en los 28 casos *p27*+ fue baja en 75% y moderada en 25%, en los 34 casos MIB-1+ fue baja en 55.8%, moderada en 35.2% e intensa en 8.8%, y en los 24 casos *p53*+ fue baja en 62.5%, moderada en 29.1% e intensa en 8.3%. El área tumoral total fue susceptible de medición en 59.1% de los casos, el resto se consideró área tumoral extensa $\geq 50,000,000 \mu\text{m}^2$.

Datos clínicos

Sólo se compilaron 48 expedientes de los 49 casos incluidos en este estudio con diagnóstico de mesotelioma. La documentación inadecuada en el expediente de datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y gabinete no permitió la captura de las variables exposición ocupacional, tiempo de exposición ocupacional, sector

industrial involucrado, intervalo medio entre el comienzo de la exposición y el diagnóstico, vacuna contra el sarampión, consumo acumulado de tabaco, tratamiento y estadificación. Los datos mencionados en este rubro prácticamente fueron inexistentes; algunos pacientes fueron sometidos a centellografía, sin embargo, ninguno fue estadificado correctamente.

El grupo de estudio incluyó 36 hombres y 12 mujeres (edad media: 59.06 ± 13.17 años; límites: 27 y 89 años). Treinta y ocho pacientes provenían de la Ciudad de México, 4 de comunidades del Estado de México, 5 de estados del centro de la República Mexicana y uno de la costa este (Cuadro 1). No hubo predominio en la afección del hemitórax, 48.9% fueron derechos, 48.9% izquierdos y 2.1% bilaterales. La media del intervalo entre los primeros síntomas clínicos y el diagnóstico histológico fue de 140.6 días, límites: 28 y 672 días. Al concluir el registro de datos nueve pacientes habían fallecido en este hospital y 39 no tenían seguimiento; vía telefónica se recuperó la fecha de defunción de otros 14 casos, un paciente permanecía vivo y los 24 restantes no pudieron ser recuperados (Cuadro 2). La supervivencia registrada a partir del diagnóstico histológico fue de 20.8% en el primer año y de 4.1% a dos años, con media de 244.83 días. La media de supervivencia en sujetos de 60 años o más fue de 209.27 días vs 274.92 días en los menores de 60 años de edad, χ^2_{Bartlett}

Cuadro 1. Lugar de residencia

Distrito Federal	Núm.	Zona metropolitana	Núm.
Álvaro Obregón	1	Atizapán	3
Azcapotzalco	1	Chimalhuacán	1
Coyoacán	4	Cuautitlán	4
Gustavo A Madero	1	Ecatepec	3
Iztacalco	1	Nezahualcóyotl	4
Iztapalapa	2	Tlalnepantla	4
Milpa Alta	1	Tultitlán	2
Tláhuac	1		
Venustiano Carranza	3		

Cuadro 2. Registro telefónico de casos sin seguimiento

Motivo	Núm.
No registrado en el expediente	6
No contestan	2
Teléfono con cambio de domicilio	3
Fuera de servicio	6
Teléfono de referencia; curso clínico desconocido	1
No conocían a la persona	2
Larga distancia; código no identificado	3

= 22.69 ($p < 1,1828E-05$), $t = 0.72$ (una cola $p < 0.23$; dos colas $p < 0.47$). La media de supervivencia de los pacientes con mesoteliomas de localización derecha fue de 275.62 días contra 183.25 días en los del lado izquierdo, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 16.24$ ($p < 0.0002$), $t = 0.97$ (una cola $p < 0.17$; dos colas $p < 0.34$).

El diagnóstico histopatológico se determinó por biopsia percutánea en 40.4%, toracoscopia en 23.4% y toracotomía en 36.1%. El hábito de fumar fue positivo en 74.4% y negativo en 25.5%. La media de supervivencia en sujetos con tabaquismo positivo fue de 248.85 días vs 239.66 días en los sujetos sin tabaquismo, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 11.13$ ($p < 0.003$), $t = 0.06$ (una cola $p < 0.47$; dos colas $p < 0.94$). La media de supervivencia en sujetos con mesotelioma epitelioide fue de 253.68 días vs 227.12 días en los de mesotelioma mixto o sarcomatoide, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 15.46$ ($p < 0.0004$), $t = 0.27$ (una cola $p < 0.39$; dos colas $p < 0.78$). La media de supervivencia en sujetos con biopsias sin necrosis o necrosis leve fue de 248.14 días vs 240.2 días en biopsias con necrosis moderada o extensa, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 19.48$ ($p < 5.8613E-05$), $t = 0.08$ (una cola $p < 0.46$; dos colas $p < 0.93$).

El registro de los factores pronóstico en sangre periférica fue del 100% para hemoglobina, leucocitos y plaquetas y de 93.7% para deshidrogenasa láctica; en líquido pleural fue de 39.5% para leucocitos, 25% para eritrocitos, 27% para



pH, 54.1% para glucosa, 56.2% para proteínas y 50% para deshidrogenasa láctica. La asociación lineal se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (Cuadro 3).

La frecuencia del intervalo de supervivencia en dos (grupo 1, 1 a 249 días y grupo 2, 250 días o más) y tres grupos (grupo 1, 1 a 100 días;

grupo 2, 101 a 200 días y grupo 3, más de 200 días) se contrastó con los índices de marcaje de *p27*, MIB-1 y *p53*; obteniendo *p27* $\chi^2_{\text{Pearson}} = 0$ ($p < 1$), MIB-1 $\chi^2_{\text{Pearson}} = 0.90$ ($p < 0.34$) y *p53* $\chi^2_{\text{Pearson}} = 0.68$ ($p < 0.40$) y *p27* $\chi^2_{\text{Proporciones}} = 7.92$ ($p < 0.16$), MIB-1 $\chi^2_{\text{Proporciones}} = 17.86$ ($p < 0.003$) y *p53* $\chi^2_{\text{Proporciones}} = 7.99$ ($p < 0.15$), respectivamente (Cuadros 4 y 5). La intensidad

Cuadro 3. Coeficientes de correlación

Variable	MIB-1	<i>p53</i>	<i>p27</i>	Supervivencia	Evolución	Hemoglobina	Plaquetas	Leucocitos
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	0.1975	0.4241	-0.1591	-0.3499	-0.0636	0.0335	-0.1006	0.3831
Leucocitos/mm ³	0.3758	0.1581	-0.0282	-0.2642	-0.1190	-0.1756	0.2447	
Plaquetas/mL	0.2437	0.3312	0.1745	-0.1205	0.1443	-0.6014		
Hemoglobina (g/dL)	-0.3230	-0.1912	0.0280	0.2063	-0.1239			
Área tumoral	0.3228	0.2437	0.4346					
Biopsias sin área $\geq 5E10^7\mu\text{m}^2$	0.2100	0.0596	-0.0811					
Antigüedad del tejido	-0.1812	0.0604	-0.2165					
Densidad de reactividad	0.9273	0.9894	0.9470					
Edad	0.0346	0.0574	-0.1729					
Evolución	-0.1083	-0.0893	0.0005					
Supervivencia	-0.0976	-0.2319	0.0457					
<i>p27</i>	0.3082	0.0519						
<i>p53</i>	0.3740							

Cuadro 4. Prueba χ^2 de Pearson

	Hábito de fumar, χ^2 y $p <$		Sexo, χ^2 y $p <$		Supervivencia, χ^2 y $p <$	
<i>p27</i>	0.010307	0.919134	0.029038	0.864691	0	1
MIB-1	0.166587	0.683162	4.313725	0.037806	0.909890	0.340143
<i>p53</i>	0.444444	0.504985	1.777777	0.182422	0.685714	0.407625

Cuadro 5. Prueba χ^2 de proporciones para muestras independientes; tablas de 2 x 3

	Reactividad, χ^2 y $p <$		Tipo histológico, χ^2 y $p <$		Tamaño de biopsia, χ^2 y $p <$	
ACE	23.7766	0.0002	110.1666	3.78E-22	29.1666	2.15E-05
EMA	15.721	0.0076	64.8182	1.22E-12	14.4189	0.01315
HMBE1	16.971	0.0045	57.9432	3.23E-11	12.7696	0.0256
CD57	9.0296	0.1078	5.942	0.3118	8.829	0.116
Calretinina	Pendiente	Pendiente	Pendiente	Pendiente	Pendiente	Pendiente
<i>p27</i>	9.2128	0.1008	11.9287	0.0357	8.8769	0.114
MIB-1	7.1049	0.2129	11.0325	0.0507	7.3148	0.1982
<i>p53</i>	8.8255	0.1162	11.6755	0.0395	8.627	0.1248

Reactividad en CD57, *p27*, MIB-1 y *p53*, $p < 0.4$ y $q < 0.6$; tipo histológico en *p27*, MIB-1 y *p53* $p < 0.5$ y $q < 0.5$; tamaño de biopsia CD57, *p27*, MIB-1 y *p53*, $p < 0.4$ y $q < 0.6$; resto $p < 0.1$ y $q < 0.9$.

de reacción inmunohistoquímica se agrupó por frecuencias como negativa, baja, moderada e intensa en tablas de contingencia de 2 x 4, 3 x 4 y 4 x 4 (Cuadros 6 y 7). El tipo de biopsia se contrastó con la cantidad de tejido obteniendo una $\chi^2_{\text{Proporciones}} = 11.60$ ($p < 0.16$).

La media de supervivencia en sujetos con $p27+$ fue de 251.75 días vs 237.91 días en los de $p27-$, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 11.18$ ($p < 0.003$), $t = 0.57$ (una cola p

< 0.28 ; dos colas $p < 0.57$). La media de supervivencia en sujetos con $p53+$ fue de 249.91 días vs 239.75 días en los de $p53-$, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 15.69$ ($p < 0.0003$), $t = 0.11$ (una cola $p < 0.45$; dos colas $p < 0.91$). La media de supervivencia en sujetos con MIB-1+ fue de 261.29 días vs 199.5 días en los de MIB-1-, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 15.85$ ($p < 0.0003$), $t = 0.15$ (una cola $p < 0.44$; dos colas $p < 0.88$).

Cuadro 6. Prueba de χ^2 de proporciones para muestras independientes; tablas de 2 x 4

	Necrosis, χ^2 y $p <$		Intensidad de reacción, χ^2 y $p <^*$	
$p27$	4.202	0.756	9.772	0.201
MIB-1	7.205	0.407	5.954	0.545
$p53$	1.607	0.978	15.784	0.027
<i>Bcl 2</i>	Pendiente	Pendiente		
ACE	16.984	0.017		
EMA	6.074	0.531		
HMBE1	6.558	0.476		
CD57	7.971	0.335		
Calretinina	Pendiente	Pendiente		

Necrosis en MIB-1, EMA, HMBE1 y CD57, p 0.4 y q 0.6; $p27$ y $p53$, p 0.3 y q 0.7 y ACE, p 0.1 y q 0.9. Intensidad de reacción p 0.5 y q 0.5.

*Por tipo histológico.

Cuadro 7. Prueba χ^2 de proporciones para muestras independientes p 0.1 y q 0.9

Intensidad de reactividad por estado de preservación; tablas 3 x 4				
$p27$	$\chi^2=$	2.0976	$p <$	0.9981
MIB-1	$\chi^2=$	0.6543	$p <$	0.9999
$p53$	$\chi^2=$	4.1190	$p <$	0.9663
Intensidad de reactividad contra necrosis; tablas 4 x 4				
$p27$	$\chi^2=$	0.8611	$p <$	0.9999
MIB-1*	$\chi^2=$	0.5226	$p <$	1.0000
$p53$	$\chi^2=$	1.2554	$p <$	0.9999
Antigüedad del tejido; tablas 2 x 9				
$p27$	$\chi^2=$	1.2424	$p <$	0.9999
MIB-1	$\chi^2=$	0.7530	$p <$	1.0000
$p53$	$\chi^2=$	1.4618	$p <$	0.9999

* p 0.2 y q 0.8.

El intervalo de evolución se definió como el tiempo entre el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico histopatológico. La media del intervalo de evolución en sujetos de 60 años o más fue de 99.21 días vs 195.44 días en los de menos de 60 años, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 83.84$ ($p < 6.1974E-19$), $t = 2.71$ (una cola $p < 0.004$; dos colas $p < 0.009$). La media del intervalo de evolución de los mesoteliomas de localización derecha fue de 157.04 días vs 145.83 días en los del lado izquierdo, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 50.78$ ($p < 9.3613E-12$), $t = 0.28$ (una cola $p < 0.38$; dos colas $p < 0.77$). La media del intervalo de evolución en sujetos con tabaquismo positivo fue de 146.4 días vs 156.33 días en los sujetos sin tabaquismo, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 24.69$ ($p < 4.3506E-06$), $t = 0.22$ (una cola $p < 0.41$; dos colas $p < 0.82$). La media del intervalo de evolución en sujetos con biopsias sin necrosis o necrosis leve fue de 151.30 días vs 147 días en biopsias con necrosis moderada o extensa, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 38.13$ ($p < 5.2264E-09$), $t = 0.11$ (una cola $p < 0.45$; dos colas $p < 0.91$). La media del intervalo de evolución en sujetos con mesotelioma epitelioide fue de 142.54 días vs 164.26 días en los de mesotelioma mixto o sarcomatoide, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 27.73$ ($p < 9.506E-07$), $t = 0.52$ (una cola $p < 0.29$; dos colas $p < 0.59$). La media del intervalo de evolución en sujetos con $p27+$ fue de 147 días vs 153.22 días en los de $p27-$, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 31.55$ ($p < 1.4029E-07$), $t = 0.15$ (una cola $p < 0.43$; dos colas $p < 0.87$). La media del intervalo de evolución en sujetos con $p53+$ fue de 123.66 días vs 175 días en los de $p53-$, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 65.52$ ($p < 5.8945E-15$), $t = 1.37$ (una cola $p < 0.08$;



dos colas $p < 0.17$). La media del intervalo de evolución en sujetos con MIB-1+ fue de 141.64 días vs 170.8 días en los de MIB-1-, $\chi^2_{\text{Bartlett}} = 37.02$ ($p < 9.1261\text{E-}09$), $t = 0.60$ (una cola $p < 0.27$; dos colas $p < 0.55$).

DISCUSIÓN

Interpretación de resultados

El análisis de supervivencia de Fit Cox del periodo supervivencia en una a siete interacciones, con intervalo de confianza de 95%, no mostró significación estadística al contrastar: el índice MIB-1 con edad, sexo, tabaquismo, evolución, localización, hemoglobina, leucocitos en sangre, plaquetas, deshidrogenasa láctica, citoquímico de líquido pleural, tipo de biopsia y estado de preservación de la muestra; el índice $p53$ con sexo, tabaquismo, evolución, localización, hemoglobina, leucocitos en sangre, plaquetas, deshidrogenasa láctica, citoquímico de líquido pleural y estado de preservación de la muestra; el índice $p27$ con sexo, tabaquismo, evolución, localización, plaquetas, deshidrogenasa láctica, citoquímico de líquido pleural y estado de preservación de la muestra.

El periodo supervivencia mostró significación estadística entre: a) índice $p53$ y edad; esta expresión fue afectada parcialmente por la cantidad de tejido tumoral en la muestra y el tipo de biopsia; b) índice $p27$ con edad, hemoglobina y leucocitos en sangre; esta expresión fue afectada parcialmente por el tipo de biopsia y la cantidad de tejido tumoral en la muestra; c) índice $p53$ y $p27$ con el periodo total de enfermedad. El intervalo de supervivencia y el periodo total de enfermedad se relacionaron con la expresión de $p53$ y $p27$; la pérdida de supresión génica tumoral con el incremento de la edad no se ha descrito, por el contrario, se postuló la posibilidad de que los mesoteliomas pierden estos mecanismos de protección celular a medida

que avanza la enfermedad.² No obstante, ante los resultados de este estudio, parece prudente considerar que el riesgo atribuido a la edad se debe a la pérdida de mecanismos de protección celular y no sólo al incremento propio de la agresividad tumoral.

La prueba χ^2 de Pearson no mostró significación estadística al contrastar los índices $p53$, $p27$ y MIB-1 con sexo, tabaquismo y supervivencia en dos grupos; excepto en la relación índice MIB-1 y sexo.

La prueba χ^2 de proporciones para muestras independientes mostró significación estadística en la reactividad positiva de AEM, HMBE-1, calretinina, $p27$ y $p53$; el tipo histológico epitelial tuvo preponderancia en la reactividad de AEM, HMBE-1, calretinina, $p27$ y $p53$ debido a su mejor grado de diferenciación; asimismo, ACE, Ber-Ep4 y $bcl\ 2$ por su muy baja expresión en este tipo de neoplasias.^{18,19} La expresión preponderante de $p27$ y $p53$ en los tumores de tipo epitelial se debe a la preservación de este mecanismo celular en tumores mejor diferenciados. La expresión escasa de $bcl\ 2$ se atribuye a que algunas neoplasias de alto grado, mal diferenciadas o en estadio tardío pueden mantener una relación proporcional, inversa o independiente de la apoptosis.¹⁴ El periodo de supervivencia en tres grupos también mostró significación estadística con la reactividad del índice MIB-1 y no con el periodo total de enfermedad en el análisis de supervivencia de Cox descrito previamente; esto debe interpretarse como un incremento de la proliferación celular tumoral a medida que avanza la enfermedad.

La prueba χ^2 de proporciones para muestras independientes no mostró significación estadística en la reactividad de los índices $p53$, $p27$ y MIB-1 con la necrosis, el estado de preservación de la muestra, el tipo de biopsia y la antigüedad del tejido.

El coeficiente de correlación de Pearson no mostró asociación en ninguna variable reconocida como factor de riesgo; aunque en este estudio no se parearon muestras dependientes de las variables derivadas de la biometría hemática y el estudio citoquímico de líquido pleural (Cuadro 3). La prueba *t* de Student mostró resultados similares a los del análisis de supervivencia de Cox en relación con la expresión de los índices *p53*, *p27* y MIB-1 con la cantidad de tejido tumoral en la muestra (Cuadro 8).

Las causas del conflicto de los resultados publicados en la utilidad de las variables de pronóstico de carácter clínico pueden atribuirse a la amplia variedad de factores, que incluyen la selección de casos, variaciones en la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos utilizados, tipo de espécimen en el que se realizaron los estudios de inmunohistoquímica, de si se realizaron o no los procedimientos de recuperación de epítopes, la interpretación de los resultados y la participación de un equipo multidisciplinario que incluya patólogos y biólogos moleculares.^{4,20}

CONCLUSIÓN

En años recientes se realizaron muchos estudios enfocados a definir el pronóstico de los

pacientes con mesotelioma; largas series han intentado identificar los marcadores clínicos que se correlacionan con la supervivencia. Algunos estudios han tenido la finalidad de estimar el pronóstico a través de la supresión génica tumoral, la proliferación celular y la apoptosis; esta vertiente de los factores pronóstico puede ser la más importante de todas, porque proporciona elementos de intuición en la biología del cáncer y conduce a mejorar la comprensión de la patogénesis molecular. Este estudio muestra que la expresión de *p27*, *p53* y MIB-1 se asocia con el pronóstico de los pacientes con mesoteliomas pleurales.

REFERENCIAS

1. Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. *Chest* 1991;100:1003-1006.
2. Beer TW, Shepherd P, Pullinger NC. p27 immunostaining is related to prognosis in malignant mesothelioma. *Histopathology* 2001;38:535-541.
3. Jarvinen K, Soini Y, Kahlos K, Kinnula VL. Overexpression of g-glutamylcysteine synthetase in human malignant mesothelioma. *Human Pathol* 2002;33:748-755.
4. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, Lajartre M, et al. Prognostic factors in diffuse malignant mesothelioma. *Chest* 1988;93:159-162.
5. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:2-17.

Cuadro 8. Prueba χ^2 de Bartlett y *t* de Student

	$\chi^2_{Bartlett}$	<i>p</i> <	<i>t</i>	Una cola <i>p</i> <	Dos colas <i>p</i> <
Sexo					
p27	36.7245	1.06E-08	0.6064	0.2735	0.5471
MIB-1	22.8161	1.11E-05	1.0484	0.1501	0.3002
p53	53.6814	2.20E-12	0.0642	0.4745	0.9490
Tabaquismo					
p27	24.4873	4.82E-06	0.5939	0.2777	0.5555
MIB-1	24.3091	5.26E-06	0.4697	0.3205	0.6410
p53	67.9368	1.77E-15	1.3406	0.0933	0.1867
Área tumoral*					
p27	52.8082	3.41E-12	4.1079	7.92E-05	0.0001
MIB-1	56.5999	5.12E-13	2.1023	0.0207	0.0414
p53	47.2256	5.56E-11	1.8187	0.0376	0.0753

*Área tumoral extensa contra escasa y moderada.



6. Steele JPC. Prognostic factors in mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:36-40.
7. Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. *Chest* 1991;100:1003-1006.
8. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patient with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia Group B. *Chest* 1998;113:723-731.
9. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1998;16:145-152.
10. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: Validation of CALGB and EORT prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55:731-735.
11. Kafiri G, Thomas DM, Shepherd NA, Krausz T, et al. p53 expression is common in malignant mesothelioma. *Histopathology* 1992;21:331-334.
12. Ramael M, Jacobs W, Weyler J, Meerbeeck J, et al. Proliferation in malignant mesothelioma as determined by mitosis counts and immunoreactivity for proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *J Pathology* 1994;172:247-253.
13. Beer TW, Buchanan R, Matthews AL, Stradling R, et al. Prognosis in malignant mesothelioma related to MIB-1 proliferation index and histological subtype. *Hum Pathol* 1998;29:246-251.
14. Jäckel MC, Dorudian MA, Marx D, Brinck U, et al. Spontaneous apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma is independent of *bcl-2* and *bax* protein. *Cancer* 1999;85:591-599.
15. Kokawa K, Shikone T, Otani T, Nakano R. Apoptosis and expression of *bax* and *bcl-2* in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1999;85:591-599.
16. Soini Y, Kinnula V, Kaarteenaho-Wiik R, Kurttila E, et al. Apoptosis and expression of apoptosis regulating proteins *bcl-2*, *mcl-1*, *bcl-X*, and *bax* in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 1999;5:3508-3515.
17. Narasimhan SR, Yang L, Gerwin BI, Broaddus VC. Resistance of pleural mesothelioma cell lines to apoptosis: relation to expression of *bcl-2* and *bax*. *Am J Physiol* 1998;275:165-171.
18. Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epitheloid mesotheliomas: a critical review of old markers, new markers. *Hum Pathol* 2002;33:953-967.
19. Tibor T. The value of cytokeratines 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *Cancer* 2001;92:2727-2732.
20. Liddell FDK, McDonald AD, McDonald JC. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: Development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg* 1997;41:13-36.



Desconocimiento del nombre del medicamento como factor de riesgo relativo de incumplimiento del tratamiento en pacientes con hipertensión arterial sistémica de poblaciones rurales

Marco Aurelio Rendón-Medina¹
Nathali Ávila-López²
Alin Becerril-Ayala¹
Eduardo Guerrero-Loza¹
Federico Rodríguez-Weber³

¹ Médico pasante del servicio social, SSA Jurisdicción VII, Jalisco, Universidad Autónoma de Guadalajara.

² Médico pasante del servicio social, SSA Jurisdicción VII, Jalisco, Universidad Guadalajara Lamar.

³ Médico internista, profesor adjunto de la especialidad de medicina interna, Facultad Mexicana de Medicina ULSA, Hospital Ángeles Pedregal.

RESUMEN

Antecedentes: en 2012 la prevalencia de hipertensión arterial en México fue de 31.5%. Su tratamiento genera altos costos por la creciente demanda de atención a los problemas crónico-degenerativos.

Objetivo: determinar el porcentaje de apego al tratamiento o incumplimiento del mismo. Medir la fuerza de asociación entre variables para definir riesgos relativos de incumplimiento del tratamiento.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, efectuado mediante encuesta directa. Las variables incluidas fueron: edad, sexo, analfabetismo, interpretación del reloj, escolaridad, diagnósticos vigentes, tiempo de evolución (menos o más de un año), si el paciente tenía conocimiento de sus medicamentos, número de medicamentos, si el paciente mencionaba correctamente sus medicamentos, si tenía interés en conocer sus medicinas, complejidad del nombre del medicamento (percepción del paciente), prueba de Morisky-Green-Levine y la pregunta: *¿Si los medicamentos tuvieran un nombre más simple o una leyenda distintiva los conocería?*, así como el estado del paciente: controlado o descontrolado. Se determinó el porcentaje de apego o incumplimiento del tratamiento. Se utilizó la prueba χ^2 para las variables cualitativas, en todos los casos el valor de significación estadística fue de 5% ($p < 0.05$) y el intervalo de confianza > 1 . Se midió la fuerza de asociación entre variables, la razón de momios (*odds ratio*) y el riesgo relativo.

Resultados: el apego al tratamiento fue de 26.5%, mientras que el incumplimiento del tratamiento fue de 73.5% mediante la prueba de Morisky-Green-Levine. De las variables estudiadas sólo representó relevancia estadística "no conocer el nombre de los medicamentos administrados" con riesgo relativo de 1.19 ($IC \geq 1$), razón de momios 1.83 ($IC \geq 1$) y valor de $p < 0.05$.

Conclusión: el incumplimiento del tratamiento tiene alta prevalencia en poblaciones rurales. Ignorar el nombre del medicamento es un factor de riesgo relativo de mal apego al tratamiento.

Palabras clave: apego al tratamiento, enfermedades crónico-degenerativas, riesgos relativos, medidas de asociación, prueba de Morisky-Green-Levine.

Recibido: septiembre de 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Marco Aurelio Rendón-Medina
md_marm@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rendón-Medina MA, Ávila-López N, Becerril-Ayala A, Guerrero-Loza E, Rodríguez-Weber F. Desconocimiento del nombre del medicamento como factor de riesgo relativo de incumplimiento del tratamiento en pacientes con hipertensión arterial sistémica de poblaciones rurales. Med Int Mex 2014;30:240-246.



Ignoring Medical Treatment as a Risk Factor for Negative Adherence to Treatment in Patients with Arterial High Blood Pressure in Rural Populations

ABSTRACT

Background: In 2012 prevalence of high blood pressure in Mexico was of 31.5%. Its treatment causes high costs due to the growing request of care to chronic-degenerative problems.

Objective: To determine percentage of both: positive and negative adherence to treatment, and to measure the strength of association between variables, to define risk ratio in patient adherence to treatment.

Material and method: A descriptive study by direct survey. The variables included: age, sex, illiteracy, clock interpretation, level of education, current diagnoses, time of evolution of the disease (<1 year or >1 year), if the patient knew the name of the medications, if the patient mentioned their medications correctly, if the patient was interested in learning the name of the medicines, complexity of the drug name (patient's perception), the test of Morisky-Green-Levine, the question: "If the drugs had a simpler name or a distinctive legend, would you know them?" and if the patient was with blood pressure in control or not. It was determined the percentage of positive and negative adherence to treatment. The statistical test was χ^2 for the qualitative variables and in all cases the value of statistical significance was 5% ($p < 0.05$) and a confidence limit >1 (for odds ratio and risk ratio). It was measure the strength of association between variables with odds ratio and risk ratio.

Results: The adherence to treatment was 26.5% meanwhile the negative adherence to treatment was 73.4%. Of the variables studied "Not knowing the name of the drugs in the treatment" represented statistical significance with a risk ratio 1.19 ($IC \geq 1$), odds ratio 1.83 ($IC \geq 1$) and a p value <0.05 . All of the other variables didn't had statistical significance.

Conclusion: The negative adherence to treatment has a high prevalence in rural populations. Ignoring the name of the drugs used in treatment is a risk factor for a negative adherence to treatment.

Key words: adherence to treatment, chronic diseases, risk ratio, odds ratio, test Morisky-Green-Levine.

En México las enfermedades crónico-degenerativas son responsables de alta morbilidad. Entre 26.6 y 32% de la población general padece alguna de ellas.¹ En 2012 la prevalencia de hi-

pertensión arterial en México fue de 31.5%.² Su tratamiento genera altos costos por la creciente demanda de atención a los problemas crónico-degenerativos.³ El tratamiento sólo dirigido a la

hipertensión arterial sistémica representa 13.9% del presupuesto destinado a los servicios de salud.¹ Existe evidencia suficiente que muestra que las medicinas prescritas para el tratamiento de las distintas enfermedades crónicas funcionan.⁴

Se han implementado diversas estrategias de ayuda para mejorar la efectividad disminuyendo los costos sin resultados satisfactorios. Un ejemplo son los grupos de autoayuda SHODi (acrónimo derivado de las cuatro entidades clínicas implicadas: sobrepeso, obesidad, hipertensión y diabetes);³ se demostró que en pacientes diabéticos sin hipertensión no son la mejor alternativa para alcanzar la eficiencia en la asignación de recursos en las condiciones actuales.³ Este escenario impone el reto de buscar las variables que dificultan el tratamiento médico para combatir las de manera simple sin aumentar el costo, mejorando la eficiencia de los tratamientos actualmente implementados.⁴

El incumplimiento del tratamiento es una barrera importante en el control de los pacientes crónicos. Reduce la efectividad del tratamiento médico aumentando los costos a largo plazo por complicaciones. Se ha documentado que los costos se pueden elevar 20% *per capita* y por año, como en el caso de cambio continuo de medicamentos.^{5,6} De los pacientes con alguna enfermedad crónica sólo un bajo porcentaje se encuentra en control. Por ejemplo, de los pacientes con hipertensión arterial sistémica sólo entre 3 y 34% alcanza cifras tensionales satisfactorias.⁵ Una causa de esto es el mal apego al tratamiento definido por el incumplimiento de las indicaciones médicas.⁵

Se han propuesto medidas para mejorar el apego al tratamiento, como la biorretroalimentación. Un estudio mostró que las pacientes con osteoporosis que reciben biorretroalimentación tienen significativamente mejor apego al tratamiento.⁷ Otro estudio mostró que es de gran utilidad

proporcionar información en la entrevista clínica inicial.⁸ En un estudio realizado en pacientes con VIH/SIDA se encontró que una barrera para el apego al tratamiento fue la falta de capacitación y paternalismo por parte de los médicos.⁹ Se demostró indirectamente que una buena relación médico-paciente mejora el apego al tratamiento. Otros demostraron que con un programa "agresivo" de intervención cardiosaludable en el ámbito de la atención primaria de la salud, combinado con fármacos antihipertensivos, es eficaz para alcanzar las metas de tratamiento propuestas.¹⁰

Existen formas de medir directamente el apego al tratamiento, como la prueba de Morisky-Green-Levine, que mostró un valor potencial predictivo del autoinforme en el apego con capacidad para predecir el control de la presión arterial.^{5,11} Existen estudios que reportan, incluso, 51.8% de pacientes que no tienen apego al tratamiento.^{12,13} En otros estudios se reporta un apego al tratamiento de 54% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.¹⁴⁻¹⁶ En un estudio realizado en Perú se encontró apego al tratamiento de 37%, atribuido al estado civil. En otras enfermedades, como la osteoporosis, se ha encontrado apego al tratamiento, incluso, en 88% de los casos.¹¹

Debido al alto porcentaje de pacientes sin apego al tratamiento, este estudio tiene como objetivo definir el porcentaje de apego al tratamiento y las medidas de asociación: riesgo relativo de mal apego al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo, efectuado mediante encuesta directa aplicada a los pacientes que acudían a consulta de control. El comité de ética lo consideró estudio de riesgo mínimo. Se dio un consentimiento informado verbal, que especificaba que la información sólo se usaría con fines de publicación científica y



que sus identidades permanecerían anónimas. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con hipertensión arterial sistémica con o sin alguna enfermedad crónica concomitante previamente diagnosticada y que fueran responsables de su tratamiento de manera autosuficiente. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que se negaran a participar en el estudio o que por alguna secuela o enfermedad subyacente no fueran responsables de sus medicamentos.

El estudio se llevó a cabo en distintas localidades rurales de la Jurisdicción VII Autlán, Jalisco: Arroyo Seco, El Rebalsito, Agua Caliente Vieja, El Playón, Nuevo Miguel Hidalgo, Viejo Miguel Hidalgo, Agua Zarquita, Apamila, Comitancito, Loma Alta, La Meza, Los Árboles, Santa María, San José Villegas, Copal Colorado, Las Juntas, Rancho Viejo, Palo Alto, Quililla, Quila y Ojo de Agua.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, analfabetismo, si sabían interpretar el reloj, escolaridad, diagnósticos vigentes y tiempo de evolución (menos o más de un año); se preguntó al paciente si conocía sus medicamentos, el número de medicamentos que tomaba (uno, dos, tres o más o no sabe), si el paciente mencionaba correctamente sus medicamentos: se pidió al paciente que mencionara cada una de sus medicinas, dato que se corroboraba con la receta de la consulta anterior.

Se investigó el interés en conocer sus medicinas mediante la pregunta: “Responda Sí o No: ¿Usted considera importante conocer el nombre de las medicinas para su tratamiento?” y la complejidad del nombre del medicamento mediante la pregunta: “Responda Sí o No: ¿Usted considera el nombre de las medicinas muy complejo, raro o poco común?”. Se aplicó la prueba de Morisky-Green-Levine con cuatro ítems: 1) ¿Se olvida de tomar alguna vez las medicinas? 2) ¿Es descuidado con la hora en que se debe tomar

la medicina? 3) Cuando se encuentra bien ¿deja de tomar la medicina? 4) Si alguna vez le sienta mal ¿deja de tomarla?

Se preguntó también ¿Si los medicamentos tuvieran un nombre más simple o una leyenda distintiva la conocería?

También se investigó si la hipertensión del paciente estaba controlada (presión arterial sistólica < 140 mmHg o presión arterial diastólica < 90 mmHg) o descontrolada (presión arterial sistólica >140 mmHg o presión arterial diastólica > 90 mmHg).

Se determinó el porcentaje de apego al tratamiento o incumplimiento del mismo. Se utilizó la prueba χ^2 para las variables cualitativas, en todos los casos el valor de significación estadística fue de 5% ($p < 0.05$). Se midió la fuerza de asociación entre variables, la razón de momios (*odds ratio*) y el riesgo relativo para definir cuál representa un riesgo relativo en el apego al tratamiento mediante la fórmula:²⁶

$$RR = \frac{Ie}{Io} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$OR = (axd)/(bxc)$$

	Mal apego (por prueba de Morisky)	Buen apego (por prueba de Morisky)	Total
Variable estudiada	A	B	a+b
Variable estudiada	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Interpretación

RR, OR ≥ 1 = factor de riesgo y con IC >1 y $p < 0.05$.

RR, OR = indiferente 1 y con IC > 1 y $p < 0.05$.

RR, OR ≤ 1 = factor de protección y con IC > 1 y $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Se estudió una muestra de 300 pacientes, de los que se excluyeron 2 (uno por padecer demencia tipo Alzheimer y otro por tener secuelas de enfermedad vascular cerebral), por lo que quedaron 298 pacientes; de ellos 91.9% ($n = 274$, IC = 88.2-94.7%) tenía más de un año de evolución con hipertensión arterial. El 63.7% fue del sexo femenino ($n = 190$). La edad mínima fue de 27 y la máxima de 94, con media de 64.80, mediana de 66 y moda de 75 años de edad. Las enfermedades concomitantes fueron: diabetes mellitus 2 (52.4%, $n = 139$, IC = 40.8-52.4%), dislipidemias (27.1%, $n = 81$, IC = 22.6-32.6%), obesidad (11.7%, $n = 35$, IC = 8.3-15.9%) y otras enfermedades (8.3%, $n = 25$, IC = 5.5-12.1%).

De los pacientes 68.1% ($n = 203$, IC = 62.5-73.3%) sabía leer y 77.1% ($n = 230$, IC = 71.9-81.8%) sabía leer el reloj. El grado de educación encontrado fue: primaria incompleta (42.9%, $n = 128$, IC = 37.2-48.7%), ningún grado de educación (29.1%, $n = 87$, IC = 24-34.7%), primaria completa (15.7%, $n = 47$, IC = 11.8-20.4%), secundaria completa (5.7%, $n = 17$, IC = 3.3-8.9%), secundaria incompleta (5%, $n = 15$, IC = 2.8-8.1%), preparatoria completa (1%, $n = 3$, IC = 0.2-2.9%) y preparatoria incompleta (0.3%, $n = 1$, IC = 0.01-1.8%).

Percepción del paciente y conocimiento real de su tratamiento

De los pacientes incluidos 47.8% ($n = 142$, IC = 42-53.6%) afirmó conocer sus medicamentos, 14.4% ($n = 43$, IC = 10.6-19%) mencionó sólo conocer algunos de sus medicamentos y 37.8% ($n = 112$, IC = 32.1-43.4%) admitió no conocer sus medicamentos. Los pacientes en monoterapia representaron 19.4% ($n = 58$, IC = 15.1-24.4%), en tratamiento con dos medica-

mentos 34.5% ($n = 103$, IC = 29.1-40.2%), con polifarmacia 36.2% ($n = 108$, IC = 30.7-41.9%) y 9.7% ($n = 29$, IC = 6.6-13.6%) no sabía cuántas medicinas tomaba.

Al preguntarles el nombre del fármaco que tomaban 22.1% ($n = 66$, IC = 17.5-27.3%) conocía correctamente su tratamiento y 77.8% ($n = 232$, IC = 72.7-82.4%) no conocía el nombre de sus fármacos.

Interés y limitantes percibidas por el paciente

El 97.3% ($n = 290$, IC = 94.7-98.8%) afirmó que le importaba conocer el nombre de sus medicamentos y 66.7% ($n = 199$, IC = 61.1-72.1%) consideraba que el nombre de las medicinas era muy complicado para memorizarlo. De los pacientes 91.6% ($n = 273$, IC = 87.8-94.5%) expuso que si los medicamentos tuvieran un nombre más simple o una leyenda distintiva probablemente los conocería.

Apego al tratamiento según la prueba Morisky-Green-Levine y control de la presión arterial

El apego al tratamiento fue de 26.5% ($n = 79$, IC = 21.5-31.9%) mediante la prueba de Morisky-Green-Levine. Mientras que el incumplimiento del tratamiento fue de 73.4% ($n = 219$, IC = 68-78.4%). La presión sistólica controlada (< 140 mmHg) representó 47.9% ($n = 142$, IC = 42.1-53.8%) y la presión diastólica controlada (< 90 mmHg) representó 79.3% ($n = 235$, IC = 74.3-83.8%). Los pacientes sin control adecuado de la presión sistólica (> 140 mmHg) representaron 52% ($n = 154$, IC = 46.1-57.8%) y sin control de la presión diastólica (> 90 mmHg) representaron 20.6% ($n = 61$, IC = 16.1-25.6%).

Con respecto a la prueba de Morisky-Green-Levine, 52% ($n = 155$, IC = 46.1-57.8%) respondió afirmativamente a la pregunta *¿Se olvida de tomar alguna vez los medicamentos?* A la pregunta



¿Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación? 47.9% ($n = 143$, IC = 42.1-53.8%) respondió afirmativamente. El 30.2% ($n = 90$, IC = 25-35.7%) respondió afirmativamente a la pregunta *Cuando se encuentra bien ¿deja de tomar la medicación?* Por último, 18.4% ($n = 55$, IC = 14.2-23.3%) admitió suspender la medicación cuando se encontraba bien.

Análisis de la información

De las variables estudiadas sólo tuvo relevancia estadística no conocer el tratamiento médico, con riesgo relativo de 1.19, razón de momios 1.83 y valor de $p < 0.05$. Las demás variables incluidas no fueron significativas (Cuadro 1).

CONCLUSIÓN

Ignorar el nombre del medicamento es un factor de riesgo relativo de mal apego al tratamiento. La frecuencia de mal apego al tratamiento es alta en las poblaciones rurales.¹⁷ El conocimiento de la enfermedad subyacente parece ser la principal barrera para el apego al tratamiento. La población tiene interés en conocer sus medicamentos, pero su nivel de educación parece impedirselo. Otros estudios encontraron como factores de riesgo de mal apego al tratamiento: la relación médico-paciente y conocimiento de la enfermedad, entre otras variables relacionadas con la información del paciente.¹⁸ Tal vez el desarrollo de una nomenclatura alternativa simple con le-

yendas distintivas (animales, colores, símbolos etc.) pueda romper esta barrera sin necesidad de cambiar la nomenclatura médica existente. Reducir las limitantes podría mejorar el control de los pacientes.

REFERENCIAS

- Villareal-Ríos E, Mathew-Quiroz A, Garza-Elizondo ME, Nuñez-Rocha G, et al. Costo de atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México. *Salud Pública Méx* 2002;44:7-13.
- Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública Méx* 2008;50:419-427.
- Villarreal-Ríos E, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L, Martínez-González L, Neri-Calero C, Hernández-Centeno MG. Costo-efectividad de SOHDi en pacientes con diabetes tipo 2 sin hipertensión. *Rev Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:535-538.
- Martínez-Goñi K, Díaz-Salazar J. Combinación de dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex* 2012;28:483-490.
- Ingramo RA, Vita N, Bendersky M, Arnolt M, et al. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT). *Rev Fed Arg Cardiol* 2005;34:104-111.
- Hughes D, McGuire A. The direct costs to de NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:533-537.
- García-Hernández P, Carranza-Lira S, Motta-Martínez E. Apego al ibandronato mensual en mujeres mexicanas y chilenas con osteoporosis, con o sin una estrategia de bio-retroalimentación. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:322-328.
- Loman-Zúñiga OA, De la Paz-Ponce YG, Jiménez-Aguillón DA, Labra A y col. Apego al tratamiento con CPAP de pacientes adultos con síndrome severo de apnea obstructiva del sueño en población mexicana. *An Orl Mex* 2012;57:183-188.

Cuadro 1. Resultados de las variables

Variables	Apego al tratamiento	Incumplimiento del tratamiento	Riesgo relativo	Razón de momios	p (prueba χ^2)
Tiempo de evolución < 1 año	7	17	0.96 (IC = 0.73-1.25)	0.86 (IC = 0.35-2.32)	0.75 (NS)
Analfabetismo	28	67	0.94 (IC = 0.80-1.09)	0.8 (IC = 0.46-1.39)	0.51 (NS)
No saber interpretar el reloj	16	52	1.05 (IC = 0.90-1.22)	1.22 (IC = 0.65-2.30)	0.51 (NS)
No conocer correctamente el nombre de sus medicamentos	55	177	1.19 (IC = 0.98-1.45)	1.83 (IC = 1.01-3.29)	0.05*

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; * significativo.

9. Herrera C, Campero L, Caballero M, Kendal T. Relación entre médicos y pacientes con VIH: influencia del apego al terapéutico y calidad de vida. *Rev Saúde Pública* 2008;42:249-255.
10. Ferrera NV, Moine DH, Yañez DC. Hipertensión arterial: Implementación de un programa de intervención de control y adherencia al tratamiento en un Centro de Atención Primaria de la Salud en Paraná. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010;39:194-203.
11. Barris-Blundell D, Navarro-Visa E, Sabio-Sánchez B, Sánchez-Gómez R y col. Adherencia al tratamiento de la osteoporosis en pacientes de una farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España* 2010;12:61-68.
12. Carhuallanqui R, Diestra-Cabrera Gabriela, Tang-Herrera J, Málaga G. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. *Rev Med Hered* 2010;21:197-201.
13. Sánchez-Cisneros N. Adherencia terapéutica en hipertensión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica* 2006;14:98-101.
14. Durán-Verela BR, Rivera-Chavira B, Franco-Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública Méx* 2001;43:233-236.
15. Pech-Estrella SW, Baeza-Baeza JE, Ravel-Pren MJ. Factores que inciden en el fracaso del tratamiento del paciente diabético en Tekax, Yucatán, México. *Rev Esp Med Quir* 2010;15:211-215.
16. Arredondo A, De Icaza E. Costos de la diabetes en América Latina: evidencias del caso mexicano. *Value Health* 2001;14:S85-S88.
17. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública Méx* 2000;42:337-348.
18. Lerman I, López-Ponce A, Villa RA, Escobedo M y col. Estudio piloto de dos diferentes estrategias para reforzar conductas de autocuidado y adherencia al tratamiento en pacientes de bajos recursos económicos con diabetes tipo 2. *Gac Méd Méx* 2009;145:15-19.



Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2

RESUMEN

Antecedentes: los factores de riesgo cardiovascular, especialmente la diabetes mellitus 2, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, son predictores de morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal; su control reduce los eventos clínicos por esas enfermedades.

Objetivo: determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la Unidad de Medicina Familiar núm. 66 de Torreón, Coahuila, México.

Pacientes y método: estudio observacional, descriptivo y transversal, en el que se aplicó una ficha de identificación y la escala de Framingham a 143 pacientes con diabetes mellitus 2 en agosto y septiembre de 2012.

Resultados: la población estudiada tuvo índice de masa corporal promedio de 29.97 ± 5.12 y glucosa de 159.48 ± 65.70 mg/dL. Tenía riesgo cardiovascular moderado 43.4%, riesgo alto 37.1%, riesgo ligero 9.1% y riesgo muy alto 5.6%.

Conclusiones: predominó el sobrepeso con descontrol en la glucosa, lo que conlleva a que 37.1% de los pacientes estén en riesgo alto de sufrir algún evento cardiovascular.

Palabras clave: riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, Framingham.

Laura Alicia Medina-Verástegui¹
Jorge Enrique Camacho-Sánchez²
Octavio Ixehuatl-Tello³

¹ Profesora titular, residencia de Medicina Familiar.

² Médico Familiar.

³ Residente de tercer año de Medicina Familiar. Unidad de Medicina Familiar núm. 66, Torreón, Coahuila.

Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes Mellitus 2

ABSTRACT

Background: Cardiovascular risk factors, especially diabetes mellitus type 2, hypertension and hypercholesterolemia, are predictors of cardiovascular and renal morbidity and mortality and their control translates into a reduction of clinical events by these diseases.

Objective: To determine cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus in the Family Medicine Unit No. 66 in Torreon, Coahuila, Mexico.

Patients and method: An observational, descriptive and cross-sectional study was made in August and September 2012 in which was applied: 1) identification form and 2) Framingham scale to 143 patients with diabetes mellitus 2 attending at UMF No. 66.

Results: The study population showed a mean body mass index of 29.97 ± 5.12 , and glucose of 159.48 ± 65.70 mg/dL; 43.4% of patients had moderate cardiovascular risk, 37.1% high risk, 9.1% slight risk and only 5.6% had very high cardiovascular risk.

Recibido: 26 de noviembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dra. Laura Alicia Medina Verástegui
Unidad de Medicina Familiar núm. 66
Calzada Ávila Camacho 3020 Ote.
esquina con Aztlán
27040, Torreón, Coahuila, México
laura.medinav@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Medina-Verástegui LA, Camacho-Sánchez JE, Ixehuatl-Tello O. Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2. Med Int Méx 2014;30:270-275.



Conclusions: Uncontrolled glucose and overweight predominated, leading to 37.1% of patients in high risk of suffering a cardiovascular event.

Key words: cardiovascular risk, diabetes mellitus, Framingham.

Los factores de riesgo cardiovascular, especialmente la diabetes mellitus 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el hábito tabáquico, son predictores útiles de morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal; su control reduce los eventos clínicos por esas enfermedades. El tratamiento de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial reduce las complicaciones clínicas, así como la morbilidad y mortalidad cardiovasculares directamente relacionadas con la elevación moderada o grave de la glucemia y la presión arterial.¹⁻⁶

Las enfermedades cardiovasculares junto con las enfermedades crónico-degenerativas son una causa principal de muerte en los países industrializados y en vías de desarrollo y su control reduce los eventos clínicos por estas enfermedades.⁷⁻¹¹

En el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes. Se calcula que en 2004 fallecieron 3.4 millones de personas como consecuencia de la diabetes. Más de 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años y 55% a mujeres. La Organización Mundial de la Salud prevé que las muertes por diabetes se dupliquen entre 2005 y 2030.¹²⁻¹⁶

El riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos es mayor que en los pacientes no diabéticos por lo que se requiere el control de la hipertensión arterial por debajo de 130/80 mmHg.¹⁷⁻²¹

El riesgo coronario o cardiovascular es la probabilidad de padecer una enfermedad coronaria o cardiovascular en un periodo determinado, generalmente de 5 a 10 años; existen instrumentos para su evaluación, como la escala de Framingham.²²⁻²⁷

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y transversal, en el que se aplicó una ficha de identificación y la escala de Framingham a 143 pacientes con diabetes mellitus 2 atendidos en la Unidad de Medicina Familiar núm. 66 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Torreón, Coahuila, en agosto y septiembre de 2012.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la Unidad de Medicina Familiar núm. 66 de Torreón, Coahuila, que aceptaron participar. Para valorar el riesgo cardiovascular se utilizó la escala de Framingham, que establece el riesgo en: bajo riesgo <15%, riesgo moderado 15-20%, riesgo alto 20-30%, riesgo muy alto >30%. Para las variables cuantitativas se usaron: media, desviación estándar, porcentajes, intervalos y frecuencias absolutas; las variables cualitativas se analizaron con frecuencias, porcentajes y prueba de χ^2 , el valor de $p \leq 0.05$ se consideró significativo. Los datos se procesaron en el programa SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se estudiaron 143 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La distribución por género fue de

96 (67.1%) mujeres y 47 (32.9%) hombres. La media de la edad fue de 62.35 ± 10.96 años. La media del peso de los pacientes fue de 76.47 ± 14.27 kg y de la talla de 1.59 ± 0.85 m, la circunferencia abdominal media fue de 95.41 ± 10.95 cm y del índice de masa corporal fue de 29.97 ± 5.12 ; 42.6% de los pacientes tenía sobrepeso (Cuadro 1).

Cuadro 1. Índice de masa corporal

IMC (kg/m ²)	Frecuencia (%)
Peso insuficiente (<18.50)	1 (0.7)
Peso normal (18.50-24.99)	19 (13.3)
Sobrepeso (25-29.99)	61 (42.6)
Obesidad grado I (30-34.9)	47 (32.9)
Obesidad grado II (35-39.9)	9 (6.3)
Obesidad grado III (> 40)	6 (4.2)
Total	143 (100)

Datos de laboratorio: glucosa media de 159.48 ± 65.70 mg/dL, límites: 70 y 411 mg/dL; colesterol total medio de 202.27 ± 43.74 mg/dL, límites: 115 y 400 mg/dL (Cuadro 2).

Cuadro 2. Cifras de glucosa y colesterol

	Frecuencia (%)
Glucosa (mg/dL)	
< 110	29 (20.3)
111-126	27 (18.9)
> 126	87 (60.8)
Colesterol total (mg/dL)	
< 200	75 (52.5)
200-239	45 (31.5)
≥ 240	23 (16)

La media de las cifras de presión arterial sistólica fue de 136.53 ± 15.65 mmHg, límites: 110 y 180 mmHg; la media de las cifras de presión arterial diastólica fue de 84.85 ± 6.70 mmHg, límites: 70 y 100 mmHg.

Sólo 37.8% de los pacientes estudiados practicaba ejercicio.

Con respecto al consumo de bebidas alcohólicas 139 (97.2%) pacientes contestaron no consumirlas, sólo 4 (2.8%) sí las consumían. Asimismo, 126 (88.1%) pacientes no fumaban, 8 (5.6%) tenían tabaquismo leve, 5 (3.5%) tabaquismo moderado, 2 (1.4%) tabaquismo severo y 2 (1.4%) tabaquismo grave.

El porcentaje promedio de riesgo cardiovascular fue de 11.40 ± 3.69 ; predominó el riesgo moderado en 62 pacientes (43.4%), seguido de riesgo alto en 53 (37.1%), 13 (9.1%) con riesgo cardiovascular ligero, 8 (5.6%) con riesgo bajo y 7 (4.9%) con riesgo muy alto (Cuadro 3).

El riesgo cardiovascular moderado predominó en el sexo femenino (n : 53, 37.1%), en los varones predominó el riesgo alto (n : 25, 17.5%), con significación estadística $p = 0.00$ con prueba χ^2 de Pearson (Cuadro 3).

El riesgo cardiovascular alto predominó en los pacientes que no realizaban ejercicio físico (n : 42, 29.4%), mientras en quienes realizaban ejercicio predominó el riesgo cardiovascular moderado (n : 25, 17.5%), con significación estadística $p = 0.004$ con prueba χ^2 de Pearson (Cuadro 3).

En pacientes con sobrepeso predominó el riesgo cardiovascular alto (n : 28, 19.6%), seguido de riesgo moderado (n : 24, 16.8%), sin encontrarse significación estadística, $p = 0.169$ con la prueba χ^2 de Pearson (Cuadro 4).

Los pacientes con tabaquismo grave tuvieron riesgo alto, mientras que de los pacientes con tabaquismo severo, uno tuvo riesgo cardiovascular moderado y otro, riesgo muy alto, con significación estadística $p = 0.28$ con prueba χ^2 de Pearson (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

De los 143 pacientes estudiados, predominó el riesgo cardiovascular moderado en 43.4%,

**Cuadro 3.** Distribución del riesgo cardiovascular total por género y práctica de ejercicio

	Riesgo cardiovascular					p
	Bajo n (%)	Ligero n (%)	Moderado n (%)	Alto n (%)	Muy alto n (%)	
Género						
Masculino	1 (0.7)	5 (3.5)	9 (6.3)	25 (17.5)	7 (4.9)	0.000
Femenino	7 (4.9)	8 (5.6)	53 (37.1)	28 (19.6)	0 (0)	
Practica ejercicio						
Sí	5 (3.5)	9 (6.3)	25 (17.5)	11 (7.7)	4 (2.8)	0.004
No	3 (2.1)	4 (2.8)	37 (25.9)	42 (29.4)	3 (2.1)	

Cuadro 4. Riesgo cardiovascular e índice de masa corporal

Riesgo cardiovascular	Índice de masa corporal (IMC)					
	Peso bajo n (%)	Peso normal n (%)	Sobrepeso n (%)	Obesidad grado I n (%)	Obesidad grado II n (%)	Obesidad grado III n (%)
Bajo	0	0	2 (1.4)	5 (3.5)	1 (0.7)	0
Ligero	0	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (0.7)	3 (2.1)
Moderado	1 (0.7)	9 (6.3)	24 (16.8)	21 (14.7)	4 (2.8)	3 (2.1)
Alto	0	7 (4.9)	28 (19.6)	15 (10.5)	3 (2.1)	0
Muy alto	0	2 (1.4)	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0
Total	1 (0.7)	19 (13.3)	61 (42.7)	47 (32.9)	9 (6.3)	6 (4.2)

Cuadro 5. Riesgo cardiovascular y tabaquismo

Riesgo cardiovascular	Tabaquismo				
	No fuma n (%)	Leve n (%)	Moderado n (%)	Severo n (%)	Grave n (%)
Bajo	7 (4.9)	1 (0.7)	0	0	0
Ligero	12 (8.4)	1 (0.7)	0	0	0
Moderado	59 (41.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Alto	45 (31.5)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	2 (1.4)
Muy alto	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Total	126 (88.1)	8 (5.6)	5 (3.5)	2 (1.4)	2 (1.4)

seguido de riesgo alto en 37.1%, aunado a que la población estudiada tuvo un índice de masa corporal promedio de 29.97, lo que coincide con investigaciones de otros autores referentes a que la diabetes y la obesidad son factores de riesgo cardiovascular; se encontró mayor prevalencia de riesgo cardiovascular alto en 28 (19.6%) pacientes con sobrepeso.

Las cifras de glucosa eran mayores de 126 mg/dL (con límite de 400 mg/dL) en 60.8% de los pacientes, lo que es un factor de riesgo cardiovascular y un área de oportunidad debido a que el control adecuado de la glucosa disminuye el riesgo cardiovascular.

La presión arterial ideal en pacientes con diabetes mellitus es menor de 130/80 mmHg,

mientras que en nuestro estudio se encontraron cifras elevadas: la presión arterial sistólica fue de 140 a 159 mmHg en 29.4% y la presión arterial diastólica fue de 90 a 99 mmHg en 46.1% de los pacientes, lo que aumenta el riesgo cardiovascular.^{3,5,7,28-30}

No realizar actividad física es un factor de riesgo cardiovascular; en nuestra población se observó que al no realizar actividad física, el riesgo cardiovascular alto representó 29.4%, con significación estadística $p = 0.004$, lo que corrobora que la actividad física previene los accidentes cardiovasculares.^{4,6,31,32}

Sólo hubo riesgo cardiovascular bajo en quienes no fumaban, quienes tenían tabaquismo severo y grave tuvieron riesgo cardiovascular moderado, alto y muy alto, con significación estadística $p = 0.028$, lo que confirma que el tabaquismo es factor de riesgo importante de accidentes cardiovasculares.

La población de pacientes con diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Familiar núm. 66 tenía descontrol de la glucemia, de la presión arterial y malos hábitos respecto a actividad física; todo ello causa que el riesgo cardiovascular sea moderado a alto, lo que es preocupante porque existe el riesgo latente a corto plazo de que una cantidad importante de pacientes con diabetes mellitus sufra algún evento cardiovascular. Por ello, debe promoverse el control adecuado de la glucemia, de la presión arterial y del peso y la práctica de actividad física, a fin de prevenir los accidentes vasculares y, a largo plazo, las complicaciones de esos eventos.

Es recomendable que en todos los pacientes con diabetes mellitus se evalúe el riesgo cardiovascular, debido al bajo índice de control glucémico de la población; además, es imperante que en las unidades de medicina familiar de todo el país se investigue el riesgo cardiovascular a fin

de determinar el riesgo potencial de complicaciones cardiovasculares y establecer de manera homogénea planes para evitar esas consecuencias que repercutirán en la salud del paciente y, de manera secundaria, en la economía del sistema de salud.

REFERENCIAS

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
2. Baena J, Del Bal García, Martínez TJ, González JM, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Revista Especializada en Cardiología* 2005;58:367-373.
3. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria; para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010 para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
5. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial; para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009 para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.
6. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA-1998 para el manejo integral de la obesidad. *Diario Oficial de la Federación*, 7 de diciembre de 1998.
7. Guía española de hipertensión arterial. Estratificación y valoración de riesgo cardiovascular. *Guía española de hipertensión arterial* 2005. *Hipertensión* 2005;22:9-15.
8. Moreno, L. Epidemiología y diabetes. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44:35-37.
9. Kasper D, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison Principios de medicina interna* 16ª ed. Parte XIV. Endocrinología y metabolismo 11371-11475.
10. Arteaga A, Maiz A, Olmos P, Velasco N. *Manual de diabetes y enfermedades metabólicas*. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile 1997.
11. Zárate A, Basurto-Acevedo L, Saucedo-García RP. La obesidad: conceptos actuales sobre fisiopatología y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44:66-70.
12. Álvarez AC. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. *Med Fam* 2001;11.



13. Vázquez CC, Salinas OS, Gómez DRA, Rosso JMM, et al. Niveles de insulina y factores de riesgo cardiovascular en mexicanos hipertensos *versus* normotensos. *Rev Endocrinol Nutr* 2003;11:7-14.
14. Rosas Guzmán J, Lyra R. Documento de posición de ALAD con aval de sociedades de diabetes mellitus y endocrinología latinoamericanas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr* 2010;18:108-119.
15. Escalante Herrera A. Insulinización temprana. *Temas selectos de Medicina Interna* 2006;209-215.
16. Kuri Morales P, Alvares Lucas C. Uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Rev Mex Cardiol* 2007;19:57-98.
17. Ferreyra MMC, Maldonado VJA, Carranza MJ. Detección de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del estado de Michoacán. *Med Int Méx* 2007;23:200-204.
18. Lara EA, Meaney E, Ceballos RGM, Asbun BJ, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX Ila. *Revista Med Int Mex* 2006;22:484-492.
19. Lara EA, Meaney E, Ceballos RGM, Asbun BJ, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX Ila. *Rev Mex Cardiol* 2007;18:24-34.
20. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison Principios de Medicina Interna* 16ª ed. Parte VIII. Enfermedades del aparato cardiovascular: Vasculopatía hipertensiva:8006-8067.
21. Ascaso JF, Aguillo E, Calvo F y col. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones de grupo de trabajo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Av Diabetol* 2009;25:449-454.
22. Zimmet P, Thomas CR. Genotype, obesity and cardiovascular disease—has technical and social advancement outstripped evolution? *J Intern Med* 2003;254:114-125.
23. Ríos OLM, Legorreta SJ. Distribución de grasa corporal en diabéticos tipo 2, como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43:199-204.
24. López de la Torre M. Riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Facultativo especialista de endocrinología y nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada: 1-29. Disponible en: www.elendocrino.com*
25. Maíz, GA. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Boletín de la Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile* 2005;30:25-30.
26. Aguilar-Salinas CA, Tamez-Dávila R, Mehta R, Gómez-Pérez FJ. Las dislipidemias primarias son frecuentes en pacientes con diabetes tipo 2 que sobreviven a un evento coronario agudo. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12:42-45.
27. Valdez F, Lorenzo D, Calviño X, Cao M. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. *Nefrología* 2001;21:52-57.
28. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA). *Arch Cardiol Mex* 2000;72:71-84.
29. Córdova VJA, Lee GM, Hernández ÁM, Aguilar SCA, et al. Plan de prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas: sobrepeso, riesgo cardiovascular y diabetes mellitus 2007-2012 y Sistema de Indicadores de Diabetes en México. *Rev Endocrinol Nutr* 2008;16:104-107.
30. Córdova VJA, Manuel LG, Hernández ÁM, Aguilar SCA, et al. Plan de Prevención Clínica de las Enfermedades Crónicas: sobrepeso, riesgo cardiovascular y diabetes mellitus 2007-2012 y Sistema de Indicadores de Diabetes en México. *Rev Mex Cardiol* 2009;20:42-45.
31. Hernández HH. ¿Están ahora indicados los calcioantagonistas en el hipertenso con diabetes? *Rev Mex Cardiol* 2004;15:3-4.
32. Exaire ME, Alcocer DDL, González CA, Alexanderson REG, et al. Problemas especiales. Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión renovascular. *Rev Mex Cardiol* 2005;16:43-47.



Eficacia de los criterios clínicos y factores de riesgo en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Salvador Alonso Gutiérrez Ávila¹
Andrés Domínguez Borgua²
Alfredo Valenzuela Plata³

¹ Residente de cuarto año.

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

³ Médico internista y profesor adjunto del curso de medicina interna.

Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con importantes costos derivados de la atención médica por su tasa de morbilidad y cantidad de admisiones hospitalarias, así como con elevados costos sociales. Es necesario desarrollar continuamente estrategias para afrontar la carga clínica y social de esta enfermedad.

Objetivos: evaluar la eficacia diagnóstica de los criterios clínicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica confirmado posteriormente con espirometría y estimar la inversión económica que representó la demora del resultado confirmatorio.

Pacientes y método: estudio observacional, prospectivo y longitudinal, efectuado con 101 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre marzo de 2010 y abril de 2013. Además de las variables demográficas, se registraron los antecedentes de exposición al humo del tabaco, a biomasas y exposición ocupacional. Asimismo, se documentó si había tos, disnea, expectoración y sibilancias. Se registraron los resultados espirométricos del VEF_1 , CVF y relación VEF_1/CVF .

Resultados: la espirometría indicó que 70% de los pacientes careció del sustento para diagnosticar enfermedad pulmonar obstructiva crónica con base en la relación VEF_1/CVF . La edad mayor de 65 años fue el criterio más relevante para discriminar entre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínica de aquellos en los que se confirmó el diagnóstico.

Conclusiones: es importante contar con el recurso de un aparato de espirometría. Se sugiere que en pacientes con edad menor o igual a 65 años, que tengan criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tratamiento médico se posponga hasta contar con el resultado de la espirometría.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico clínico, espirometría.

Recibido: 25 de septiembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Salvador Alonso Gutiérrez Ávila
Hospital Regional Tlalnepantla
Av. Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México
gem_med@live.com.mx

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Ávila SA, Domínguez-Borgua A, Valenzuela-Plata A. Eficacia de los criterios clínicos y factores de riesgo en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Med Int Méx 2014;30:247-256.

Efficacy of Clinical Criteria and Risk Factors in the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with important economic burden derived from health care utilization due to high morbidity rate and inpatient hospitalizations, as well as significant social burden. It is needed to develop strategies to confront clinical and social burden of this disease.

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of elements of clinical examination in patients diagnosed with COPD, confirmed later with spirometry and to estimate the economic investment that represented the delay of the confirmatory result.

Patients and method: An observational, prospective and longitudinal study was done with a cohort of 101 patients clinically diagnosed with COPD, from March 2010 to April 2013. Baseline characteristics of patients and the following data were collected: smoking history, use of biomass and occupational exposure, presence of cough, shortness of breath, coughing and wheezing. The spirometric results of FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ratio were also recorded.

Results: Based on the FEV₁/FVC ratio, 70% of the patients lacked spirometric sustenance for EPOC. Age older than 65 years corresponded to the most relevant criterion to discriminate among patients diagnosed clinically with COPD of those in which the diagnosis was confirmed by spirometry.

Conclusions: It is important to have an equipment of spirometry. We suggest that in patients with less than or equal to 65 years old, with COPD clinical criteria, the beginning of medical treatment should be postponed up to having spirometric results.

Key words: pulmonary obstructive chronic disease, clinical diagnosis, spirometry.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un proceso patológico que cursa con obstrucción crónica al flujo aéreo, prevenible, tratable, generalmente de progresión lenta y con episodios de exacerbaciones.¹ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se vincula estrechamente con el tabaquismo y constituye un importante problema de salud pública debido a su elevada tasa de

morbilidad, cantidad de admisiones hospitalarias y mortalidad.^{1,2} En todo el mundo se estima que 210 millones de personas padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica y es causa de fallecimiento en al menos 2.9 millones de personas por año. La iniciativa internacional Carga Global de la Enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés) indica que la enfermedad pulmonar obstructiva



crónica representa la cuarta causa de mortalidad a partir del año 2000 y refiere una prevalencia global de 8 a 10% en personas con edades de 40 a 49 años, con incremento a 19-47% en hombres y 6-33% en mujeres de 70 años o más.³ En consecuencia, su diagnóstico y tratamiento tienen implicaciones significativas para el paciente y para los servicios de atención a la salud, en virtud de la carga económica que conlleva. Si bien esta carga deriva sustancialmente del gasto que se destina al tratamiento de los episodios de exacerbaciones, su asociación con numerosas comorbilidades crónicas también contribuye en el efecto clínico y económico.^{4,5} Aunado a lo anterior, se reconoce la existencia de un subdiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que representa una problemática inherente a sus características clínicas particulares; se reporta que aproximadamente 80% de los casos permanecen sin diagnosticarse hasta que la enfermedad se encuentra en fase avanzada.⁶ La implementación de estrategias para minimizar el subdiagnóstico favorece la probabilidad de incrementar acciones de apoyo por parte de los sistemas administrativos.^{5,6} Asimismo, la magnitud de este subdiagnóstico depende de que los servicios de atención a la salud exijan a los médicos competencia clínica y precisión diagnóstica.^{5,6}

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la eficacia diagnóstica de los criterios clínicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, confirmado posteriormente con estudio espirométrico, así como estimar la inversión económica que representó la demora del resultado confirmatorio.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal en el que se incluyeron todos los pacientes en quienes se diagnosticó clínicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre marzo

de 2010 y abril de 2013. Antes de comenzar el estudio se gestionó la aprobación del Comité Hospitalario de Revisión, que aceptó su realización con la presentación del consentimiento informado por escrito de cada paciente. El estudio se realizó con observancia en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y de acuerdo con los lineamientos de la Declaración Médica Mundial de Helsinki.

Pacientes

Criterios de inclusión: pacientes de uno y otro sexo, edad ≥ 40 años, sin antecedente de evaluación espirométrica. Criterios de exclusión: pacientes con cualquier tipo de enfermedad terminal, así como pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Con estos criterios se conformó una serie de 101 pacientes como muestra a discreción. De cada paciente se estudiaron las siguientes variables: edad, género, índice de masa corporal, antecedente de exposición al humo del tabaco, exposición a biomásas y cualquier exposición de índole ocupacional. Asimismo, se documentó la existencia y características de: tos, disnea, expectoración y sibilancias. También se registraron los resultados espirométricos correspondientes al VEF_1 , CVF y relación VEF_1/CVF .

Procedimiento

En todos los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se inició tratamiento estandarizado de acuerdo con el protocolo de atención hospitalaria. Además, en la consulta inicial a cada paciente se le solicitaron estudios de laboratorio que incluían biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos; también se solicitó electrocardiograma y telerradiografía de tórax. Posteriormente se proporcionó la solicitud oficial de referencia al centro hospitalario de apoyo para realizar el estudio de espirometría. Con el resultado los pacientes acudieron a consulta para

seguimiento clínico donde se determinó el tipo de tratamiento de acuerdo con los lineamientos establecidos.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se efectuó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Las pruebas para contraste estadístico se realizaron mediante *t* de Student en caso de variables cuantitativas y en variables nominales se utilizó la prueba de χ^2 . La asociación entre variables se realizó mediante correlación de Pearson. La eficacia diagnóstica de los criterios clínicos se calculó mediante la razón de verosimilitud y la utilidad de los factores de riesgo mediante razón de momios. Se hizo un análisis de regresión logística múltiple, se consideraron variables independientes: edad, disnea, expectoración, exposición ocupacional, sibilancias, tos y, como variable dependiente, se consideró el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentado con espirometría. Un valor $p < 0.05$ se consideró indicativo de significación estadística y todo el análisis se realizó con el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos. No hubo ninguna fuente de financiamiento.

RESULTADOS

Consulta inicial

El diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se realizó en 101 pacientes, de los que 63.4% fueron del género masculino. La edad de los pacientes varió de 45 a 77 años, con promedio de 58.81 ± 8.03 años. El índice de masa corporal promedio fue de 29.22 ± 3.82 kg/m² (límites: 24 y 51.3). Tuvieron sobrepeso y obesidad grado I aproximadamente 90% de los pacientes, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado nutricional con base en el índice de masa corporal.

Del total de pacientes, 80.2% tuvo antecedente de exposición al humo de tabaco, 49.5% exposición al humo por combustión de biomasas y 37.6% antecedente de actividades ocupacionales consideradas de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El Cuadro 1 resume la proporción de pacientes con tos, expectoración y sensación de disnea. Además, el examen físico evidenció sibilancias en 76.2% de los pacientes.

Consulta subsecuente

Los resultados del estudio espirométrico reportaron una relación $VEF_1/CVF < 70\%$ en 29.7% de los pacientes. La edad de los pacientes mostró asociación significativa con el VEF_1/CVF (Figura 1). Los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tuvieron una edad promedio significativamente mayor que los pacientes cuyo índice VEF_1/CVF fue $\geq 70\%$ (Figura 2). La proporción de pacientes respecto al género no mostró diferencia estadística entre los que tuvieron diagnóstico confirmado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los pacientes con $VEF_1/CVF \geq 70\%$ ($\chi^2 = 0.017$, $p = 0.897$). El índice de masa corporal no se asoció de manera significativa con el resultado del VEF_1/CVF (Pearson $r = -0.058$, $p = 0.564$).

El Cuadro 2 resume la eficacia diagnóstica de las variables que se obtuvieron de la historia clínica para diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los criterios clínicos se ingresaron a un análisis multivariado (Cuadro 3). Este análisis demostró relación significativa

Cuadro 1. Elementos clínicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Elementos	Núm. (%)
Tos	84 (83.2)
Expectoración	84 (83.2)
Disnea	87 (86.1)
Sibilancias	77 (76.2)

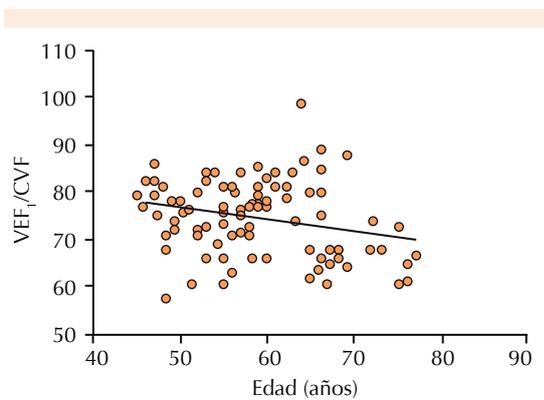


Figura 1. Gráfica de dispersión que muestra la asociación entre la edad de los pacientes (años) y el resultado del índice VEF_1/CVF (Pearson $r = -0.2507$, $p = 0.011$).

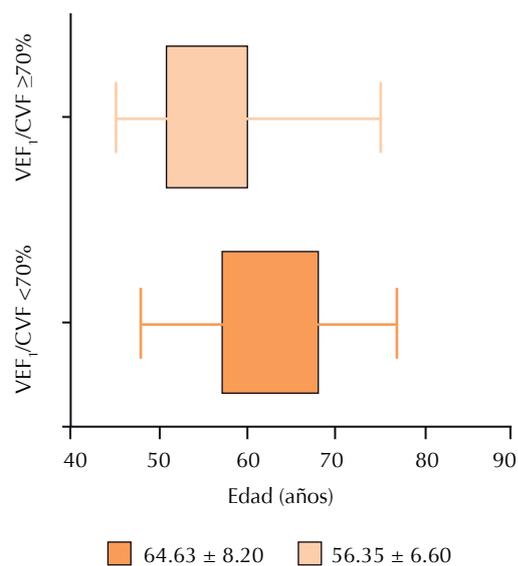


Figura 2. Gráfica de cajas y bisagras que compara la edad promedio de los pacientes de acuerdo con el resultado del VEF_1/CVF .

entre las variables porque el ajuste del modelo alcanzó una razón de verosimilitud de 38.46 ($p < 0.001$). Las variables que permanecieron con significación estadística incluyeron edad mayor de 65 años, exposición al humo de tabaco, tos, expectoración y sibilancias.

Cuando se diagnostica clínicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica en este centro hospitalario se inicia tratamiento recomendado por la iniciativa GOLD (Cuadro 4). Por ello, de los pacientes evaluados, en 70.3% se pospuso el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica hasta que se contó con el reporte del estudio espirométrico, se decidió la suspensión del tratamiento de acuerdo con los lineamientos establecidos en pacientes con índice $VEF_1/CVF \geq 70\%$. La consulta subsecuente para valorar el resultado del estudio espirométrico se verificó, en promedio, después de seis meses de la consulta inicial, lo que representó un costo institucional aproximado de 207,946.38 pesos, que incluye el tratamiento para 71 pacientes. De acuerdo con el resultado del análisis multivariado, al considerar la edad mayor de 65 años punto de corte para diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se alcanzaría una predicción aproximada de 70.3% (Figura 3); es decir, en este estudio se encontraron 26 pacientes con edad mayor de 65 años en los que se hubiera iniciado tratamiento por diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, para finalmente interrumpirlo en 7 de ellos (26.9%) en quienes se descartó ese diagnóstico mediante espirometría; el diagnóstico espirométrico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se corroboró en los 19 restantes (73%). Por el contrario, de los pacientes con edad ≤ 65 años (75 pacientes), únicamente se corroboró el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 11 pacientes (14%) y se descartó mediante estudio espirométrico en los 64 pacientes restantes (86%).

DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con importantes costos económicos destinados directamente a la atención médica, así como con un efecto significativo de índole social que se relaciona con reducción en la capacidad

Cuadro 2. Exactitud diagnóstica de los elementos clínicos en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Elemento clínico	Razón de verosimilitud	Valor p	Razón de probabilidades (OR)	IC 95%*
Edad > 65 (años)	30.06	<0.001	0.063	0.022-0.186
Género	0.017	0.897	1.060	0.438-2.565
Exposición al humo de tabaco	11.902	0.001	7.167	2.53-45.29
Exposición al humo de biomasas	0.138	0.711	0.851	0.362-2.000
Exposición ocupacional	0.010	0.974	0.167	0.053-0.529
Tos	7.008	0.008	8.436	1.065-66.840
Expectoración	13.387	<0.001	0.643	0.548-0.754
Disnea	4.924	0.026	6.500	0.810-52.145
Sibilancias	12.561	0.001	13.89	1.781-108.42

* Intervalo de confianza 95%.

Cuadro 3. Modelo estimado de regresión (máxima verosimilitud) de elementos clínicos en el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Parámetro	Razón de predominio (OR)	Error estándar	Valor p	IC 95%
Edad	1.157	0.053	0.002	1.05-1.26
Tabaquismo	20.235	23.241	0.001	2.13-192.21
Exposición a biomasas	0.475	0.320	0.270	0.12-1.78
Exposición ocupacional	2.635	2.627	0.331	2.13-192.21
Tos	6.367	4.238	0.008	2.11-13.67
Expectoración	9.387	5.235	0.091	1.78-2.31
Disnea	1.229	2.173	0.8329	0.03-39.29
Sibilancias	7.700	12.151	0.0141	1.70-23.31

IC: intervalo de confianza.

Cuadro 4. Tratamiento del paciente con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tratamiento	Fórmula	Presentación	Costo unitario	Tratamiento	Costo mensual	Costo semestral
Salbutamol	200 µg	Frasco con 200 dosis	16.28	120 dosis por mes	16.28	97.68
Salmeterol	50/250 µg de salmeterol + 250 µg de propionato de fluticasona	Dispositivo inhalador con 60 dosis	219.20	120 dosis por mes	438.40 (dos frascos)	2,630.40
Bromuro de ipratropio	200 µg	Envase con 200 dosis	33.45	120 dosis por mes	33.45	200.70
Costo total por paciente					488.13	2,928.78

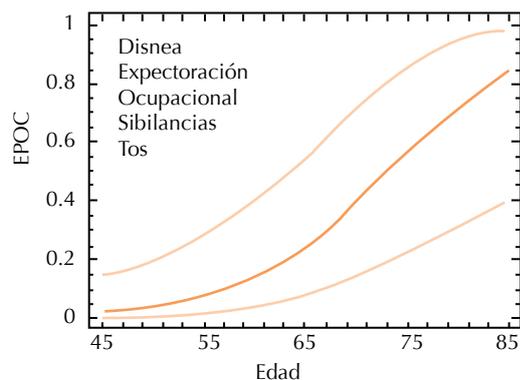


Figura 3. Modelo de predicción ajustado para diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la edad de los pacientes con intervalos de confianza de 95%. Es posible observar que a partir de la edad de 66 años se alcanza una probabilidad de 70% de diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de los individuos afectados para realizar sus actividades cotidianas. Asimismo, la reducción funcional repercute en menor productividad y ausentismo laboral.^{3,4,7}

Por lo anterior, es imperativo desarrollar e implementar continuamente estrategias para enfrentar de manera efectiva la carga clínica y social de esta enfermedad. Una estrategia consiste en evaluar periódicamente las etapas que conforman su proceso diagnóstico, tratamiento, cantidad y periodicidad de hospitalizaciones y aspectos relacionados con la rehabilitación pulmonar.⁸⁻¹⁰

En muchos centros hospitalarios el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se realiza con base en datos clínicos. Se prescribe tratamiento y se refiere al paciente a una unidad externa de apoyo para la realización del estudio espirométrico. Después de un lapso variable, de acuerdo con la logística de cada institución, el paciente acude a consulta de seguimiento con la confirmación o exclusión del diagnóstico a través de la espirometría.¹¹⁻¹³

Sin embargo, la carga económica directa debida a la cantidad de tratamientos indicados a pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que posteriormente se descarta con la espirometría, es elevada; además de la importancia de posibles efectos adversos que este tratamiento pudiera ocasionar en los pacientes.^{12,13}

Existe discrepancia importante entre el diagnóstico clínico y el resultado del estudio espirométrico. En diversos estudios se indica que esta diferencia puede resultar por la evaluación clínica y por el criterio para establecer el diagnóstico espirométrico con base en un punto de corte para VEF_1/CVF , o cuando se considera el valor que corresponde al límite inferior de la normalidad. Algunos autores refieren que esta discrepancia es aproximadamente de 12%.^{14,15}

La utilidad diagnóstica de los elementos que se obtuvieron a partir de la historia clínica se calculó con base en la razón de verosimilitud, que refleja la relación entre la sensibilidad y la especificidad de un parámetro, pero sin ser afectado por la prevalencia. En nuestros pacientes la razón de verosimilitud indicó que hay 30 veces más probabilidad de diagnosticar mediante espirometría enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes mayores de 65 años; resultado posiblemente asociado con los cambios fisiológicos secundarios al envejecimiento y factores ambientales a los que los pacientes se hayan expuesto.^{16,17}

El vínculo entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la exposición al humo de tabaco se ha documentado ampliamente, se encontró una probabilidad 11 veces mayor de confirmar mediante espirometría el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con este antecedente.^{18,19}

En términos generales se encontró una probabilidad 7 veces mayor de confirmación

espirométrica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tos, 13 veces mayor en pacientes con expectoración, 4 veces más probable en sujetos con disnea y 12 veces mayor cuando se evidenciaron sibilancias en la exploración física.

Asimismo, los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen repercusiones en su salud; sin embargo, no se evidenció como un criterio con desempeño diagnóstico importante. El 90% de los pacientes tuvo sobrepeso u obesidad; sin embargo, se demostró una tendencia a la disminución en el VEF_1/CVF conforme aumentó el índice de masa corporal.²⁰

Al respecto, Strauss y su grupo refirieron una OR = 1.5 para el antecedente de tabaquismo y de 4 para la existencia de sibilancias. En este estudio se encontró un valor superior para ambos. También se evidenciaron valores de OR importantes para la existencia de tos y expectoración.^{21,22}

Los datos clínicos sin significación diagnóstica desde el punto de vista estadístico y que no influyeron como factores de riesgo incluyeron el género, la exposición al humo de biomásas y la exposición ocupacional.

La exposición ocupacional en actividades clasificadas como de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la exposición a biomásas son factores que deben considerarse al momento de elaborar la historia clínica; no obstante, a menudo resulta difícil documentar información agregada como la duración de la exposición y tipo de sustancias implicadas. En la bibliografía se mencionan estos factores como "agregados" porque resulta difícil obtener respuestas precisas y creemos que no constituyen elementos definitivos al momento de realizar un diagnóstico clínico.²³

A partir de los resultados podemos afirmar que la actuación clínica del equipo médico de nuestra unidad en relación con los criterios clínicos que aplica y la utilidad que obtiene de ellos para elaborar el diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica están de acuerdo con lo señalado en los reportes de la bibliografía especializada.^{24,25}

Al determinar la proporción de pacientes con diagnóstico clínico que se descartó mediante espirometría, podemos observar que de haber contado en la primer consulta con un equipo de espirometría se hubiera establecido un ahorro sustancial. Así, el gasto que debiera realizar la institución en la atención a los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica confirmado por espirometría en el lapso de seis meses ascendería a 87,863.4 pesos, en comparación con 295,806.78 pesos que se invirtieron al no disponer del patrón de referencia diagnóstico.^{26,27}

Por ello, resulta importante proponer mecanismos que disminuyan la carga económica de la atención médica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero sin detrimento en la calidad asistencial. De acuerdo con nuestros resultados, se planteó la posibilidad de influir en el proceso diagnóstico a través de los criterios clínicos con mayor eficacia y con la adquisición de un equipo de espirometría.²⁸

A este respecto, realizamos un modelo de regresión logística para determinar el parámetro con mayor eficacia para discriminar entre los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínica de los sujetos en los que se confirmó el diagnóstico. Resultó que el punto de corte de 65 años de edad fue el criterio más relevante por las características de los pacientes que se atienden en este centro hospitalario.



CONCLUSIÓN

Los criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como edad, exposición al humo de tabaco, síntomas de tos, expectoración, disnea y sibilancias, son de gran utilidad para iniciar el protocolo diagnóstico de esta afección; sin embargo, se requiere confirmación diagnóstica con la espirometría. Es importante contar con un equipo de espirometría en centros hospitalarios con una logística similar al nuestro, a fin de realizar las pruebas necesarias desde la primera consulta en pacientes con sospecha clínica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Con base en nuestros resultados se recomienda iniciar el tratamiento médico en todos los pacientes mayores de 65 años que cumplan con criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, porque tienen elevada probabilidad de que se confirme el diagnóstico. Asimismo, se sugiere que en pacientes con edad menor o igual a 65 años, con criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se posponga el tratamiento médico hasta contar con el resultado de la espirometría.

REFERENCIAS

- Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: A concise review. *Med Clin N Am* 2011;95:1125-1141.
- Soriano JB, Lamprech B. Chronic obstructive pulmonary disease: A worldwide problem. *Med Clin North Am* 2012;96:671-680.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-773.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, et al. For the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE). Investigators susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
- Lyngsø AM, Backer V, Gottlieb V, Nybo B, Østergaard MS, et al. Early detection of COPD in primary care –the Copenhagen COPD Screening Project. *BMC Public Health* 2010;10:524-531.
- Bastin AJ, Starling L, Ahmed R, Dinham A, et al. High prevalence of undiagnosed and severe chronic obstructive pulmonary disease at first hospital admission with acute exacerbation. *Chronic Respiratory Disease* 2010;7:91-97.
- Klein M, Gauggel S, Sachs G, Pohl W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions. *Respir Med* 2010;104:52-60.
- Nishimura S, Zaher C. Cost impact of COPD in Japan: Opportunities and challenges. *Respirol* 2004;9:466-473.
- Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:850-857.
- Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM, et al. Future impact of various interventions on the burden of COPD in Canada: A dynamic population model. *PLoS ONE* 2012;7:1371.
- Visser FJ, van der Vegt M, van der Wilt GJ, Janssen JP. The optimization of the diagnostic work-up in patients with suspected obstructive lung disease. *Pulmonary Medicine* 2010;10:60-67.
- Poels PJ, Schermer TR, Schellekens DP, Akkermans RP, et al. Impact of a spirometry expert system on general practitioners' decision making. *Eur Respir J* 2008;31:84-92.
- Desalu OO, Busari OA, Onyedum CC, Salawu FK, et al. Evaluation of current knowledge, awareness and practice of spirometry among hospital-based Nigerian doctors. *Pulmonary Medicine* 2009;9:50-58.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: [http:// www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/)
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
- Figuerola-Casas JC, Schiavi E, Mazzei JA, López AM, Rhodius E. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y Tratamiento de la EPOC en Argentina. Buenos Aires: Medicina 2012;72:1-33.
- Price DB, Yawn BP, Jones RC. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc* 2010;85:1122-1129.
- Tam A, Sin DD. Pathobiologic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 2012;96:681-698.
- Ding YS, Zhang L, Jain RB, et al. Levels of tobacco-specific nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from different tobacco varieties. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3366-3371.
- Ora J, Laveneziana P, Ofir D, Deesomchok A, et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:964-971.
- Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, Deeks JJ. The accuracy of patient history, wheezing, and laryngeal measurements in diagnosing obstructive airway disease. *JAMA* 2000;283:1853-1857.

22. Straus SE, McAlister FA, Sackett DL, Deeks JJ. Accuracy of history, wheezing, and forced expiratory time in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med* 2002;17:684-688.
23. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the work-place is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-651.
24. Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Sadatsafavi M, FitzGerald JM, et al. Future impact of various interventions on the burden of COPD in Canada: A dynamic population model. *PLoS ONE* 2012;7:1371.
25. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:850-857.
26. Petty TL. Benefits of and barriers to the widespread use of spirometry. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:115-120.
27. Johns DP, Burton D, Walters JAE, Wood-Baker R. National survey of spirometer ownership and usage in general practice in Australia. *Respirology* 2006;11:292-298.
28. Caramori G, Bettoncelli G, Tosatto R, Arpinelli F, et al. Under use of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:6-12.



Correlación entre el grado de disfunción ventricular izquierda y las concentraciones séricas de ácido úrico

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca congestiva es una anomalía de la estructura o función que causa deficiencia del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular relevante. Entre mayor sea la disfunción sistólica más reducida es la fracción de expulsión y más elevados los volúmenes al final de la sístole y la diástole. Se publicó un consenso de la importancia de la valoración de la disfunción diastólica en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. En muchos estudios epidemiológicos se observa que el incremento de ácido úrico sérico está vinculado con aumento de los eventos cardiovasculares y mortalidad en sujetos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y entre voluntarios sanos. Hay una fuerte evidencia que respalda el papel de la vía de la xantina oxidasa en la insuficiencia cardiaca.

Objetivo: correlacionar las concentraciones de ácido úrico con los diferentes grados de disfunción cardiaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Pacientes y método: estudio descriptivo, observacional, transversal, analítico y retrolectivo, efectuado con 24 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva a los que se había realizado ecocardiograma y se recolectaron los datos de quienes tenían disfunción ventricular izquierda diastólica y sistólica; también se obtuvieron datos, como la edad del paciente, el sexo y las concentraciones de ácido úrico. Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se eligió el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas se usó χ^2 . Se consideró significación estadística un nivel de confianza de 95% y un α de 0.05.

Resultados: se encontró correlación negativa entre la concentración de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), con $r = -0.71$ y $p < 0.01$. La razón de momios (RM) indicó que la hiperuricemia es un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca: RM = 6.4 (IC 95%: 1.09, 37.7). Se observó diferencia de la insuficiencia cardiaca con y sin hiperuricemia. Se encontró relación entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La razón de momios reveló que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción diastólica: RM = 8 (IC 95%: 1.21, 52.6). Se observó la diferencia de la disfunción diastólica con hiperuricemia y sin hiperuricemia.

Conclusiones: existe correlación negativa estadísticamente significativa entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la

Istar Guzmán-Sánchez¹
Alberto Francisco Rubio-Guerra²
Germán Vargas-Ayala³
Mireya Núñez-Armendáriz¹
Nydia Helena Valdez-Payan¹
José Ricardo Garrido-García⁴
Ana Karen Garro-Almendaro⁵

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe de Enseñanza.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

⁵ Médico pasante de servicio social.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 23 de diciembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dra. Istar Guzmán Sánchez
Super Manzana I, edificio H10 501
02430 México, DF
gusy_j@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Guzmán-Sánchez I, Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Núñez-Armendáriz M y col. Correlación entre el grado de disfunción ventricular izquierda y las concentraciones séricas de ácido úrico. Med Int Méx 2014;30:276-284.



fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como asociación entre hiperuricemia e insuficiencia cardiaca y entre hiperuricemia y disfunción diastólica, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica.

Correlation between the Degree of Left Ventricular Dysfunction and Serum Uric Acid Levels

ABSTRACT

Background: Congestive heart failure can be defined as an abnormality of structure or function that leads to deficiency of the heart to supply oxygen at a rate in accordance with the requirements of metabolizing tissue, despite normal pressures of filling. Left ventricular ejection fraction is defined as the stroke volume divided by end-diastolic volume of the relevant ventricular chamber. Whereas more severe is systolic dysfunction, more reduced ejection fraction and higher volumes are at the end of the systole and diastole. It has been published a consensus on the importance of the assessment of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved EF (HF-SCF). Many epidemiological studies are associated with increased serum uric acid with increasing range cardiovascular events and mortality in those with known or high risk of vascular disease and from healthy volunteers. There is strong evidence supporting the role of xanthine oxidase pathway in heart failure.

Objective: To correlate uric acid levels with different degrees of cardiac dysfunction and the percentage of ejection fraction in patients with congestive heart failure.

Patients and method: A descriptive, observational, transversal analytic and retrolective study was done with a sample of 24 patients diagnosed with heart failure that had undergone echocardiography and suffered both diastolic and systolic left ventricular dysfunction. We collected data as patient's age, sex and uric acid levels. Nominal and numeric variables were expressed in frequency using measures of central tendency and dispersion. We used Pearson correlation coefficient and linear correlation. To evaluate the association of qualitative variables χ^2 was used. Statistical significance was considered a confidence level of 95% and an α of .05

Results: Negative correlation was found between uric acid level and LVEF% with $r = -0.71$ and $p < 0.01$. The OR (odds ratio) indicated that hyperuricemia is a risk factor for heart failure: OR = 6.4 (95% CI 1.09, 37.7). We observed a difference between hyperuricemia and no hyperuricemia in case of heart failure. There was an association between diastolic dysfunction and hyperuricemia: $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. The OR indicated that hyperuricemia is a risk factor for diastolic dysfunction: OR = 8 (95% CI 1.21, 52.6). We noted the difference in the presence of diastolic dysfunction with hyperuricemia vs without hyperuricemia.

Conclusions: There is a statistically significant negative correlation between the serum uric acid and percentage of left ventricular ejection fraction, as well as a relation between hyperuricemia and heart failure development and between hyperuricemia and diastolic dysfunction, compared with subjects who did not have hyperuricemia.

Key words: heart failure, ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction.

La insuficiencia cardiaca es una anomalía de la estructura o función que menoscaba la capacidad del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. En términos clínicos se define como un síndrome en el que los pacientes experimentan síntomas típicos (por ejemplo, disnea, edema de tobillos y fatiga) y signos (incremento de la presión venosa yugular, estertores pulmonares, desplazamiento del latido de punta) que resultan de la anomalía en la estructura o función cardiaca.

Alrededor de 1 a 2% de la población adulta en los países industrializados sufre insuficiencia cardiaca y la prevalencia aumenta más de 10% entre las personas mayores de 70 años de edad. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos terceras partes de los casos de insuficiencia cardiaca sistólica, aunque en muchos de ellos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes. La demostración de la causa de base es la parte central en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y es esencial para el tratamiento terapéutico. El principal término utilizado para describir la insuficiencia cardiaca es histórico y se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Matemáticamente, se define a ésta como el volumen de eyección dividido entre el volumen diastólico final de

la cámara ventricular relevante. Entre más severa es la disfunción sistólica, más reducida está la fracción de eyección y los volúmenes al final de la sístole y la diástole son mayores. La fracción de eyección es importante no sólo porque sustenta el pronóstico, sino también porque la mayor parte de los ensayos clínicos se basan en ella y han demostrado la efectividad del tratamiento, principalmente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (más de 35%). Otros ensayos recientes han incluido a pacientes con fracción de eyección menor de 40 o 45%, sin otra anomalía cardiaca, o a pacientes que no tenían fracción de eyección completamente normal (considerada mayor de 50%), pero tampoco una reducción mayor de la función sistólica. Por este motivo se agregó el término de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, que es más difícil de diagnosticar que la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida porque es, en gran medida, por exclusión. Los pacientes con una fracción de expulsión de 35 a 50% representan “una área gris” y probablemente sufran disfunción sistólica primaria leve. La confirmación del diagnóstico de insuficiencia o disfunción cardiaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha del padecimiento. Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información de la anatomía cardiaca



(volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona datos fundamentales del origen de la insuficiencia cardíaca.

Los análisis multivariados de las variables clínicas han ayudado a identificar los predictores de supervivencia más importantes y se han desarrollado y validado modelos pronóstico. El descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el empeoramiento de la clase funcional, el grado de hiponatremia, la disminución del hematócrito, la profundidad del complejo QRS en las 12 derivaciones del electrocardiograma, la hipotensión crónica y la taquicardia en reposo son parámetros pronóstico. A pesar de que las concentraciones elevadas de factores neurohormonales se han vinculado con tasas altas de mortalidad, los exámenes de rutina de neurohormonas, como la norepinefrina o la endotelina, no son accesibles ni útiles en el manejo clínico.

En estudios recientes se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca se asocia con la hiperuricemia y el estrés oxidativo. La hiperuricemia se relacionó con empeoramiento de las mediciones hemodinámicas, como incremento de la presión auricular derecha y descenso del índice cardíaco en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y con elevación de la presión auricular izquierda y derecha en sujetos con cardiopatía isquémica o cardiomiopatía dilatada en pequeñas series de casos. Un estudio japonés efectuado en hombres mostró asociación entre las concentraciones de ácido úrico e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, la hiperuricemia es un factor de riesgo de resultados adversos, incluida la mortalidad. Una investigación comprobó que la hiperuricemia en adultos jóvenes puede ser un marcador de disfunción ventricular izquierda subsecuente. Existen varios mecanismos implicados en la hiperuricemia inducida por la insuficiencia

cardíaca. El aumento en la producción de ácido úrico puede deberse al incremento en el sustrato de xantina oxidasa y la sobrerregulación y mayor actividad. Cuando se libera a partir de tejido necrótico, el ácido úrico puede producir efectos adversos adicionales en el sistema cardiovascular y mediar la respuesta inmunitaria.

En muchos estudios epidemiológicos se ha vinculado el incremento de ácido úrico sérico con el de eventos cardiovasculares y mortalidad en individuos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y en voluntarios sanos. La intensificación de la actividad de la xantina oxidasa causa desacoplamiento mecanoenergético y disfunción vascular con insuficiencia circulatoria, por lo que hay alternativa para mejorar la función cardíaca mediante su inhibición. Durante décadas, el prototipo inhibidor, el alopurinol, ha sido el patrón de referencia en el tratamiento de la gota y los padecimientos ocasionados por hipeuricemia. Los datos más recientes indican que la xantina oxidasa también juega un papel importante en varias formas de isquemia y otros tipos de lesiones vasculares, enfermedades inflamatorias e insuficiencia cardíaca crónica. Si se demuestra que la hiperuricemia puede predecir de forma independiente el riesgo de los individuos con marcadores subclínicos de insuficiencia cardíaca, entonces se podrá detectar de manera temprana, tratar oportunamente y quizá prevenir la insuficiencia cardíaca clínica.

Deben efectuarse estudios adicionales para confirmar el papel de la hiperuricemia en la aparición de disfunción endotelial; sin embargo, la magnitud del riesgo de insuficiencia cardíaca e hiperuricemia entre los pacientes relativamente jóvenes es lo suficientemente grande para justificar la medición de ácido úrico en suero en cualquier estratificación de riesgo en el ámbito clínico y de la población. Se necesitan ensayos prospectivos futuros para aclarar si el tratamiento de la hiperuricemia en los adultos más jóvenes

con cuadro subclínico de insuficiencia cardíaca puede prevenir la aparición clínica de este padecimiento.

Se requiere un marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca congestiva que sea efectivo a menor costo. Al momento, la evidencia sugiere que el ácido úrico es un marcador independiente de pronóstico adverso en la insuficiencia cardíaca de acuerdo con la gravedad. Aún se desconoce si es sólo un marcador de pronóstico adverso o si es un participante activo en la patogénesis de la enfermedad. Los primeros estudios han planteado la posibilidad de prevenir la insuficiencia cardíaca a través de la administración de agentes que disminuyen las concentraciones de ácido úrico, denominados inhibidores de la xantina oxidasa o uricosúricos; sin embargo, aún hay conflicto acerca de si esto puede inducir un efecto medible. Las concentraciones de ácido úrico, independientemente de la función renal, son buenos predictores, en comparación con otros parámetros bien establecidos, del estado y la capacidad de ejercicio. Las concentraciones mayores de 9.5 mg/dL predicen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable, con razón de riesgo de 7.1. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con ácido úrico de más de 13.5 tienen un riesgo relativo de mortalidad 18 veces más alto que aquellos cuyos valores son menores de 6.7; no obstante, hasta la fecha no se ha determinado el umbral de ácido úrico en la predicción de peores resultados, y las diferentes fuentes proporcionan puntos de corte de 6.5 a 7 y 9 mg/dL; asimismo, no se ha definido si el incremento de ácido úrico se relaciona con la magnitud de la reducción de la fracción de eyección, sobre todo en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor de 50% y en sujetos con diferente grado de disfunción diastólica.

El objetivo de este artículo es correlacionar las concentraciones de ácido úrico con los diferen-

tes grados de disfunción cardíaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda, diastólica o sistólica, valorada mediante ecocardiograma. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2012 a febrero de 2013 en los Hospitales Generales Xoco y Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se revisaron las concentraciones de ácido úrico y los indicios encontrados en el ecocardiograma.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 40 a 80 años de edad, de uno y otro género, con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o reciente diagnóstico, según los criterios del Comité del Colegio Americano de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cardiología.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad neoplásica de cualquier origen, enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica con creatinina mayor de 2 mg/dL o depuración menor de 30 mL/min, antecedente de gota o tratamiento previo con alopurinol, trastornos hemolíticos, infecciones y fibrilación auricular.

Se eliminaron los pacientes cuyos datos eran insuficientes para el análisis.

Análisis estadístico

Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se eligió el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal.



La asociación de las variables cualitativas se hizo con χ^2 .

Se consideró significación estadística un nivel de confianza de 95% y α de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Tamaño de la muestra $n = 24$.

$Z \alpha = 1.96$ ($\alpha = 0.05$)

P - = prevalencia estimada de insuficiencia cardíaca en otras poblaciones 12% (0.12).

$D = 10\%$ (0.10), se espera que en pacientes con hiperuricemia la prevalencia aumente incluso 22%.

$n = 20$, al considerar 20% de pérdidas: 24.

RESULTADOS

Del total de la muestra, 11 participantes eran hombres y 14 mujeres. La variable edad mostró sesgo a la derecha. La concentración de ácido úrico sérico tuvo sesgo a la izquierda y en 10 participantes se encontró hiperuricemia (>7 mg/dL). El porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tuvo una distribución asimétrica (no normal) y en 11 participantes se corroboró insuficiencia cardíaca (FEVI $< 50\%$).

Se encontró correlación negativa ($r = -0.71$) estadísticamente significativa ($p < 0.01$, IC de 99%) entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Es decir, que a medida que se modificó un parámetro cambió el otro. En este caso, a mayor concentración de ácido úrico, menor porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. El coeficiente

de determinación ($r^2 = 0.50$) indicó que en 50% la variable aumento de ácido úrico explicaría la baja presión de llenado. Se encontró asociación entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica, con $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La razón de momios señaló que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción diastólica: RM = 8 (IC 95%: 1.21, 52.6). Se observó la diferencia de la disfunción diastólica con hiperuricemia vs sin hiperuricemia (Cuadros 1 a 3 y Figuras 1 a 6).

DISCUSIÓN

En este protocolo se demostró la correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de eyección, debido a que no existía en la bibliografía información al respecto, sobre todo que considerara a los

Cuadro 1. Correlaciones

		Ácido úrico	FEVI%
Ácido úrico	Correlación de Pearson	1	-.710*
	Sig. (bilateral)		.000
	N	25	25
FEVI%	Correlación de Pearson	-.710*	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	25	25

* La correlación es significativa a la concentración 0.01 (bilateral).

Cuadro 2. Relación entre ácido úrico > 7 mg/dL y FEVI $< 50\%$

Recuento		FEVI $< 50\%$		Total
		Con insuficiencia cardíaca	Sin insuficiencia cardíaca	
Ácido úrico > 7 mg/dL	Con hiperuricemia	7	3	10
	Sin hiperuricemia	4	11	15
Total		11	14	25

Cuadro 2x2, en el que se observa la variable insuficiencia cardíaca, misma que se consideró una FEVI menor a 50%.

Cuadro 3. Relación entre ácido úrico > 7 mg/dL y disfunción diastólica

Recuento		Disfunción diastólica		Total
		Con disfunción diastólica	Sin disfunción diastólica	
Ácido úrico > 7 mg/dL	Con hiperuricemia	8	2	10
	Sin hiperuricemia	5	10	15
Total		13	12	25

Cuadro 2x2, en el que se observa la variable disfunción diastólica, misma que se consideró cualitativa dicotómica.

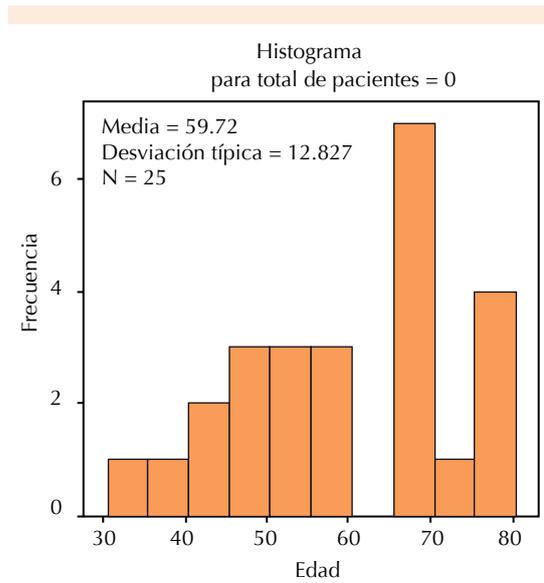


Figura 1. Distribución de la variable edad, que fue asimétrica. La edad con mayor frecuencia fue de alrededor de 70 años.

pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de expulsión conservada. Se optó por efectuar un estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional y analítico para tratar de establecer si había o no relación causal.

Se demostró correlación negativa significativa entre las variables, por lo que se puede inferir que existe una explicación fisiopatológica por

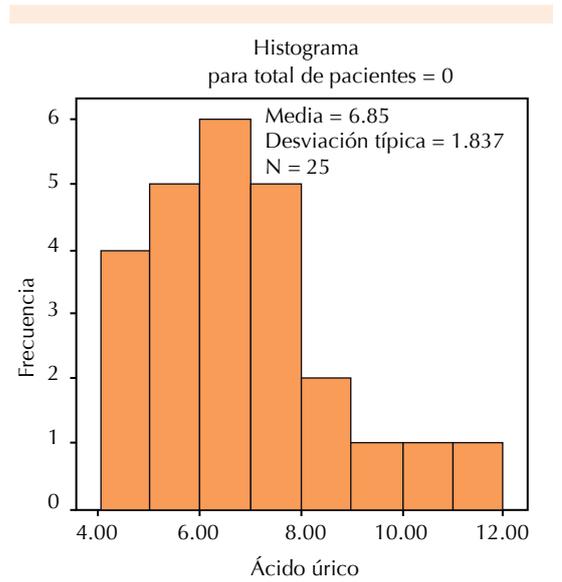


Figura 2. Distribución de la variable ácido úrico, que fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue de alrededor de 7 mg/dL.

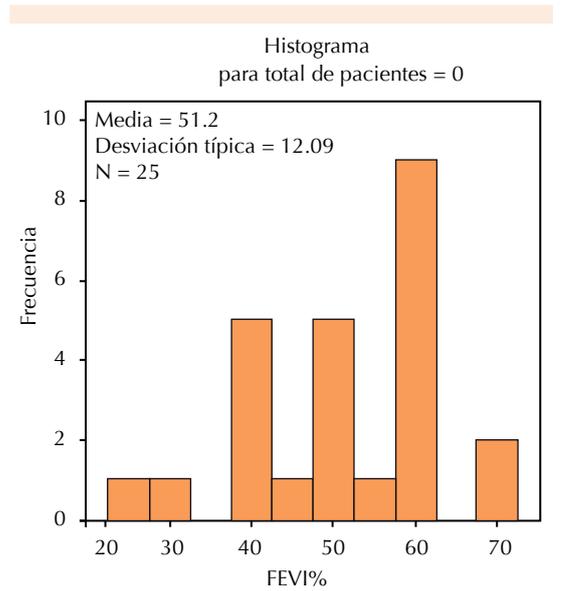


Figura 3. Distribución de la variable FEV1%, que fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue una FEV1 de 60%.

medio de la cual el aumento de ácido úrico repercute de manera negativa en la función de la

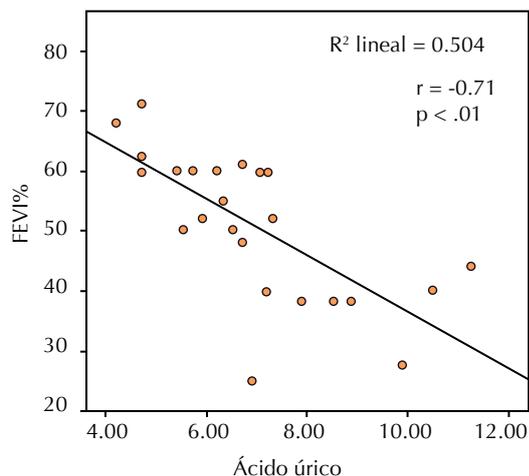


Figura 4. Línea de correlación, misma que fue negativa; es decir, a mayor concentración de ácido úrico fue menor la concentración de FEV1%. La correlación fue estadísticamente significativa.

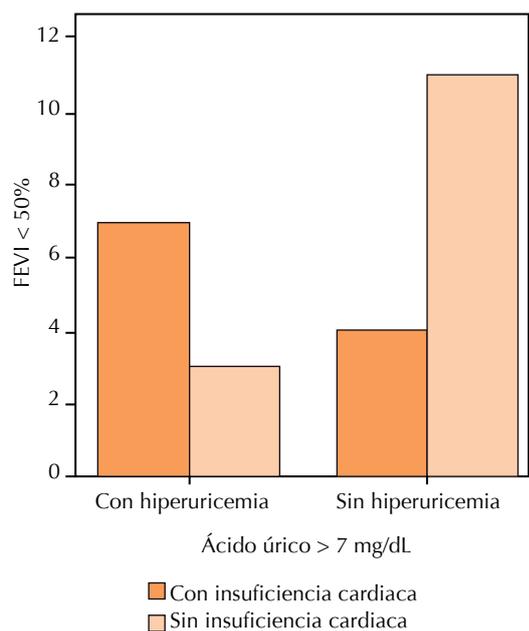


Figura 5. El grupo de pacientes con hiperuricemia (>7 mg/dL) tuvo insuficiencia cardiaca con mayor frecuencia. Esta asociación fue significativa ($p < 0.05$).

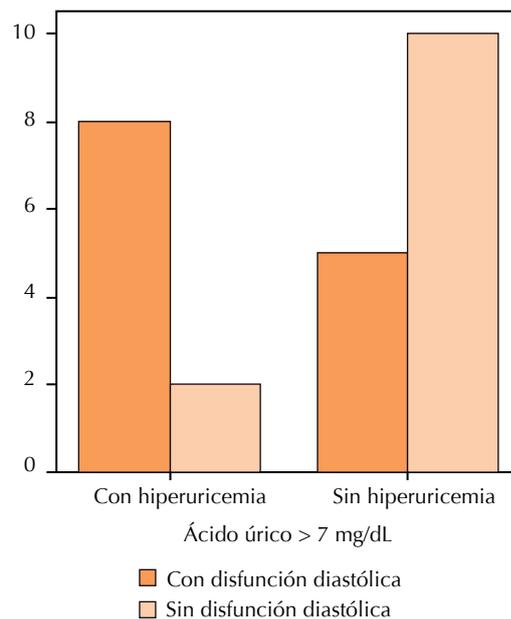


Figura 6. Asociación significativa ($p < 0.05$) entre hiperuricemia y disfunción diastólica.

bomba del ventrículo izquierdo. Una vez encontrada la correlación, se realizó una prueba de χ^2 .

La asociación hallada fue significativa, con una razón de momios que sugirió que la hiperuricemia es un factor de riesgo (con un intervalo de confianza que no pasa por la unidad) de insuficiencia cardiaca. Este hallazgo refuerza la información ofrecida por la correlación descrita.

Esta asociación causal y significativa también se apreció con la disfunción diastólica, debido a que la razón de momios determinó que la hiperuricemia es un factor de riesgo de esa enfermedad. De alguna manera, la alta concentración de ácido úrico favorece la insuficiencia cardiaca, ya sea sistólica o diastólica.

Es posible que el depósito de microcristales (como sucede en la gota) también sea un mecanismo

fisiopatológico directo en el tejido miocárdico, que favorezca, a su vez, la disfunción. Deberán estudiarse otros posibles mecanismos de acción por los que el ácido úrico influye desfavorablemente en la función sístolo-diastólica.

Los hallazgos de este estudio pueden establecer una línea de investigación. Se deberán realizar más investigaciones con otro tipo de diseño metodológico para establecer con mayor fuerza de asociación y causalidad la evidente relación entre la concentración de ácido úrico y la insuficiencia sistólica o diastólica.

CONCLUSIONES

Se observó una relación ($\chi^2 = 4.57$) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hiperuricemia y la insuficiencia cardiaca, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia. La razón de momios detectada fue de 6.4 (IC 95% 1.09, 37.7), lo que indica que esta última es un factor de riesgo estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca.

También hubo una asociación ($\chi^2 = 5.23$) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia. La razón de momios detectada fue de 6.4 (IC 95% 1.09, 37.7), lo que indica que la hiperuricemia es un factor de riesgo estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
2. Grupo de trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. Desarrollado en colaboración con la Heart Failure Association (HFA) de la ESC y aprobado por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1329.
3. Nagueh SF, Appleton C, Gillebert TC, Marino PN, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009;10:165-193.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
5. Krishnan E, Phil M, Hariri A, Dabbous O, et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012;18.
6. Iliesiu A, Campeanu A. Serum uric acid and cardiovascular disease. *J Clin Med* 2010;5.
7. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-508.
8. Kaplan P, Babusikova E, Lethotsky J, Dobrota D. Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 2003;248:41-47.
9. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;55:589-606.
10. Gamela Nasr, Cherine Maurice. Departments of cardiology and pharmacology, Suez Canal University, Ismailia, Egypt. Alopurinol and global left myocardial function in heart failure patients. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:191-195.
11. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002;143:1107-1111.
12. Matsumura K, Ohtsubo T, Oniki H, Fujii K, Iida M. Gender-related association of serum uric acid and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Circulation J* 2006;70.
13. Tian Y, Chen Y, Deng B, Liu G, et al. Serum uric acid as an index of impaired renal function in congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:137-142.
14. Mainar Latorre L, Núñez Villota J, Sanchis Fores J. Alopurinol como inhibidor de la xantina-oxidasa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. ¿un viejo conocido como próximo escalón terapéutico? Publicación oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología 2008;12.
15. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082-1087.
16. Henry-Okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, Miller KF, et al. Relationship between uric acid levels and diagnostic and prognostic outcomes in acute heart failure. *Open Biomarkers J* 2012;5:9-15.



Correlación entre el grado de disfunción ventricular izquierda y las concentraciones séricas de ácido úrico

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca congestiva es una anomalía de la estructura o función que causa deficiencia del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular relevante. Entre mayor sea la disfunción sistólica más reducida es la fracción de expulsión y más elevados los volúmenes al final de la sístole y la diástole. Se publicó un consenso de la importancia de la valoración de la disfunción diastólica en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. En muchos estudios epidemiológicos se observa que el incremento de ácido úrico sérico está vinculado con aumento de los eventos cardiovasculares y mortalidad en sujetos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y entre voluntarios sanos. Hay una fuerte evidencia que respalda el papel de la vía de la xantina oxidasa en la insuficiencia cardiaca.

Objetivo: correlacionar las concentraciones de ácido úrico con los diferentes grados de disfunción cardiaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Pacientes y método: estudio descriptivo, observacional, transversal, analítico y retrolectivo, efectuado con 24 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva a los que se había realizado ecocardiograma y se recolectaron los datos de quienes tenían disfunción ventricular izquierda diastólica y sistólica; también se obtuvieron datos, como la edad del paciente, el sexo y las concentraciones de ácido úrico. Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se eligió el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas se usó χ^2 . Se consideró significación estadística un nivel de confianza de 95% y un α de 0.05.

Resultados: se encontró correlación negativa entre la concentración de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), con $r = -0.71$ y $p < 0.01$. La razón de momios (RM) indicó que la hiperuricemia es un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca: RM = 6.4 (IC 95%: 1.09, 37.7). Se observó diferencia de la insuficiencia cardiaca con y sin hiperuricemia. Se encontró relación entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La razón de momios reveló que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción diastólica: RM = 8 (IC 95%: 1.21, 52.6). Se observó la diferencia de la disfunción diastólica con hiperuricemia y sin hiperuricemia.

Conclusiones: existe correlación negativa estadísticamente significativa entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la

Istar Guzmán-Sánchez¹
Alberto Francisco Rubio-Guerra²
Germán Vargas-Ayala³
Mireya Núñez-Armendáriz¹
Nydia Helena Valdez-Payan¹
José Ricardo Garrido-García⁴
Ana Karen Garro-Almendaro⁵

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe de Enseñanza.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

⁵ Médico pasante de servicio social.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 23 de diciembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dra. Istar Guzmán Sánchez
Super Manzana I, edificio H10 501
02430 México, DF
gusy_j@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Guzmán-Sánchez I, Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Núñez-Armendáriz M y col. Correlación entre el grado de disfunción ventricular izquierda y las concentraciones séricas de ácido úrico. Med Int Méx 2014;30:276-284.



fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como asociación entre hiperuricemia e insuficiencia cardiaca y entre hiperuricemia y disfunción diastólica, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica.

Correlation between the Degree of Left Ventricular Dysfunction and Serum Uric Acid Levels

ABSTRACT

Background: Congestive heart failure can be defined as an abnormality of structure or function that leads to deficiency of the heart to supply oxygen at a rate in accordance with the requirements of metabolizing tissue, despite normal pressures of filling. Left ventricular ejection fraction is defined as the stroke volume divided by end-diastolic volume of the relevant ventricular chamber. Whereas more severe is systolic dysfunction, more reduced ejection fraction and higher volumes are at the end of the systole and diastole. It has been published a consensus on the importance of the assessment of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved EF (HF-SCF). Many epidemiological studies are associated with increased serum uric acid with increasing range cardiovascular events and mortality in those with known or high risk of vascular disease and from healthy volunteers. There is strong evidence supporting the role of xanthine oxidase pathway in heart failure.

Objective: To correlate uric acid levels with different degrees of cardiac dysfunction and the percentage of ejection fraction in patients with congestive heart failure.

Patients and method: A descriptive, observational, transversal analytic and retrolective study was done with a sample of 24 patients diagnosed with heart failure that had undergone echocardiography and suffered both diastolic and systolic left ventricular dysfunction. We collected data as patient's age, sex and uric acid levels. Nominal and numeric variables were expressed in frequency using measures of central tendency and dispersion. We used Pearson correlation coefficient and linear correlation. To evaluate the association of qualitative variables χ^2 was used. Statistical significance was considered a confidence level of 95% and an α of .05

Results: Negative correlation was found between uric acid level and LVEF% with $r = -0.71$ and $p < 0.01$. The OR (odds ratio) indicated that hyperuricemia is a risk factor for heart failure: OR = 6.4 (95% CI 1.09, 37.7). We observed a difference between hyperuricemia and no hyperuricemia in case of heart failure. There was an association between diastolic dysfunction and hyperuricemia: $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. The OR indicated that hyperuricemia is a risk factor for diastolic dysfunction: OR = 8 (95% CI 1.21, 52.6). We noted the difference in the presence of diastolic dysfunction with hyperuricemia vs without hyperuricemia.

Conclusions: There is a statistically significant negative correlation between the serum uric acid and percentage of left ventricular ejection fraction, as well as a relation between hyperuricemia and heart failure development and between hyperuricemia and diastolic dysfunction, compared with subjects who did not have hyperuricemia.

Key words: heart failure, ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction.

La insuficiencia cardiaca es una anomalía de la estructura o función que menoscaba la capacidad del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. En términos clínicos se define como un síndrome en el que los pacientes experimentan síntomas típicos (por ejemplo, disnea, edema de tobillos y fatiga) y signos (incremento de la presión venosa yugular, estertores pulmonares, desplazamiento del latido de punta) que resultan de la anormalidad en la estructura o función cardiaca.

Alrededor de 1 a 2% de la población adulta en los países industrializados sufre insuficiencia cardiaca y la prevalencia aumenta más de 10% entre las personas mayores de 70 años de edad. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos terceras partes de los casos de insuficiencia cardiaca sistólica, aunque en muchos de ellos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes. La demostración de la causa de base es la parte central en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y es esencial para el tratamiento terapéutico. El principal término utilizado para describir la insuficiencia cardiaca es histórico y se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Matemáticamente, se define a ésta como el volumen de eyección dividido entre el volumen diastólico final de

la cámara ventricular relevante. Entre más severa es la disfunción sistólica, más reducida está la fracción de eyección y los volúmenes al final de la sístole y la diástole son mayores. La fracción de eyección es importante no sólo porque sustenta el pronóstico, sino también porque la mayor parte de los ensayos clínicos se basan en ella y han demostrado la efectividad del tratamiento, principalmente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (más de 35%). Otros ensayos recientes han incluido a pacientes con fracción de eyección menor de 40 o 45%, sin otra anormalidad cardiaca, o a pacientes que no tenían fracción de eyección completamente normal (considerada mayor de 50%), pero tampoco una reducción mayor de la función sistólica. Por este motivo se agregó el término de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, que es más difícil de diagnosticar que la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida porque es, en gran medida, por exclusión. Los pacientes con una fracción de expulsión de 35 a 50% representan “una área gris” y probablemente sufran disfunción sistólica primaria leve. La confirmación del diagnóstico de insuficiencia o disfunción cardiaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha del padecimiento. Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información de la anatomía cardiaca



(volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona datos fundamentales del origen de la insuficiencia cardíaca.

Los análisis multivariados de las variables clínicas han ayudado a identificar los predictores de supervivencia más importantes y se han desarrollado y validado modelos pronóstico. El descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el empeoramiento de la clase funcional, el grado de hiponatremia, la disminución del hematócrito, la profundidad del complejo QRS en las 12 derivaciones del electrocardiograma, la hipotensión crónica y la taquicardia en reposo son parámetros pronóstico. A pesar de que las concentraciones elevadas de factores neurohormonales se han vinculado con tasas altas de mortalidad, los exámenes de rutina de neurohormonas, como la norepinefrina o la endotelina, no son accesibles ni útiles en el manejo clínico.

En estudios recientes se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca se asocia con la hiperuricemia y el estrés oxidativo. La hiperuricemia se relacionó con empeoramiento de las mediciones hemodinámicas, como incremento de la presión auricular derecha y descenso del índice cardíaco en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y con elevación de la presión auricular izquierda y derecha en sujetos con cardiopatía isquémica o cardiomiopatía dilatada en pequeñas series de casos. Un estudio japonés efectuado en hombres mostró asociación entre las concentraciones de ácido úrico e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, la hiperuricemia es un factor de riesgo de resultados adversos, incluida la mortalidad. Una investigación comprobó que la hiperuricemia en adultos jóvenes puede ser un marcador de disfunción ventricular izquierda subsecuente. Existen varios mecanismos implicados en la hiperuricemia inducida por la insuficiencia

cardíaca. El aumento en la producción de ácido úrico puede deberse al incremento en el sustrato de xantina oxidasa y la sobre regulación y mayor actividad. Cuando se libera a partir de tejido necrótico, el ácido úrico puede producir efectos adversos adicionales en el sistema cardiovascular y mediar la respuesta inmunitaria.

En muchos estudios epidemiológicos se ha vinculado el incremento de ácido úrico sérico con el de eventos cardiovasculares y mortalidad en individuos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y en voluntarios sanos. La intensificación de la actividad de la xantina oxidasa causa desacoplamiento mecanoenergético y disfunción vascular con insuficiencia circulatoria, por lo que hay alternativa para mejorar la función cardíaca mediante su inhibición. Durante décadas, el prototipo inhibidor, el alopurinol, ha sido el patrón de referencia en el tratamiento de la gota y los padecimientos ocasionados por hipeuricemia. Los datos más recientes indican que la xantina oxidasa también juega un papel importante en varias formas de isquemia y otros tipos de lesiones vasculares, enfermedades inflamatorias e insuficiencia cardíaca crónica. Si se demuestra que la hiperuricemia puede predecir de forma independiente el riesgo de los individuos con marcadores subclínicos de insuficiencia cardíaca, entonces se podrá detectar de manera temprana, tratar oportunamente y quizá prevenir la insuficiencia cardíaca clínica.

Deben efectuarse estudios adicionales para confirmar el papel de la hiperuricemia en la aparición de disfunción endotelial; sin embargo, la magnitud del riesgo de insuficiencia cardíaca e hiperuricemia entre los pacientes relativamente jóvenes es lo suficientemente grande para justificar la medición de ácido úrico en suero en cualquier estratificación de riesgo en el ámbito clínico y de la población. Se necesitan ensayos prospectivos futuros para aclarar si el tratamiento de la hiperuricemia en los adultos más jóvenes

con cuadro subclínico de insuficiencia cardíaca puede prevenir la aparición clínica de este padecimiento.

Se requiere un marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca congestiva que sea efectivo a menor costo. Al momento, la evidencia sugiere que el ácido úrico es un marcador independiente de pronóstico adverso en la insuficiencia cardíaca de acuerdo con la gravedad. Aún se desconoce si es sólo un marcador de pronóstico adverso o si es un participante activo en la patogénesis de la enfermedad. Los primeros estudios han planteado la posibilidad de prevenir la insuficiencia cardíaca a través de la administración de agentes que disminuyen las concentraciones de ácido úrico, denominados inhibidores de la xantina oxidasa o uricosúricos; sin embargo, aún hay conflicto acerca de si esto puede inducir un efecto medible. Las concentraciones de ácido úrico, independientemente de la función renal, son buenos predictores, en comparación con otros parámetros bien establecidos, del estado y la capacidad de ejercicio. Las concentraciones mayores de 9.5 mg/dL predicen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable, con razón de riesgo de 7.1. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con ácido úrico de más de 13.5 tienen un riesgo relativo de mortalidad 18 veces más alto que aquellos cuyos valores son menores de 6.7; no obstante, hasta la fecha no se ha determinado el umbral de ácido úrico en la predicción de peores resultados, y las diferentes fuentes proporcionan puntos de corte de 6.5 a 7 y 9 mg/dL; asimismo, no se ha definido si el incremento de ácido úrico se relaciona con la magnitud de la reducción de la fracción de eyección, sobre todo en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor de 50% y en sujetos con diferente grado de disfunción diastólica.

El objetivo de este artículo es correlacionar las concentraciones de ácido úrico con los diferen-

tes grados de disfunción cardíaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda, diastólica o sistólica, valorada mediante ecocardiograma. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2012 a febrero de 2013 en los Hospitales Generales Xoco y Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se revisaron las concentraciones de ácido úrico y los indicios encontrados en el ecocardiograma.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 40 a 80 años de edad, de uno y otro género, con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o reciente diagnóstico, según los criterios del Comité del Colegio Americano de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cardiología.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad neoplásica de cualquier origen, enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica con creatinina mayor de 2 mg/dL o depuración menor de 30 mL/min, antecedente de gota o tratamiento previo con alopurinol, trastornos hemolíticos, infecciones y fibrilación auricular.

Se eliminaron los pacientes cuyos datos eran insuficientes para el análisis.

Análisis estadístico

Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se eligió el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal.



La asociación de las variables cualitativas se hizo con χ^2 .

Se consideró significación estadística un nivel de confianza de 95% y α de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Tamaño de la muestra $n = 24$.

$Z \alpha = 1.96$ ($\alpha = 0.05$)

P - = prevalencia estimada de insuficiencia cardíaca en otras poblaciones 12% (0.12).

$D = 10\%$ (0.10), se espera que en pacientes con hiperuricemia la prevalencia aumente incluso 22%.

$n = 20$, al considerar 20% de pérdidas: 24.

RESULTADOS

Del total de la muestra, 11 participantes eran hombres y 14 mujeres. La variable edad mostró sesgo a la derecha. La concentración de ácido úrico sérico tuvo sesgo a la izquierda y en 10 participantes se encontró hiperuricemia (>7 mg/dL). El porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tuvo una distribución asimétrica (no normal) y en 11 participantes se corroboró insuficiencia cardíaca (FEVI $< 50\%$).

Se encontró correlación negativa ($r = -0.71$) estadísticamente significativa ($p < 0.01$, IC de 99%) entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Es decir, que a medida que se modificó un parámetro cambió el otro. En este caso, a mayor concentración de ácido úrico, menor porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. El coeficiente

de determinación ($r^2 = 0.50$) indicó que en 50% la variable aumento de ácido úrico explicaría la baja presión de llenado. Se encontró asociación entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica, con $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La razón de momios señaló que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción diastólica: RM = 8 (IC 95%: 1.21, 52.6). Se observó la diferencia de la disfunción diastólica con hiperuricemia vs sin hiperuricemia (Cuadros 1 a 3 y Figuras 1 a 6).

DISCUSIÓN

En este protocolo se demostró la correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de eyección, debido a que no existía en la bibliografía información al respecto, sobre todo que considerara a los

Cuadro 1. Correlaciones

		Ácido úrico	FEVI%
Ácido úrico	Correlación de Pearson	1	-.710*
	Sig. (bilateral)		.000
	N	25	25
FEVI%	Correlación de Pearson	-.710*	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	25	25

* La correlación es significativa a la concentración 0.01 (bilateral).

Cuadro 2. Relación entre ácido úrico > 7 mg/dL y FEVI $< 50\%$

Recuento		FEVI $< 50\%$		Total
		Con insuficiencia cardíaca	Sin insuficiencia cardíaca	
Ácido úrico > 7 mg/dL	Con hiperuricemia	7	3	10
	Sin hiperuricemia	4	11	15
Total		11	14	25

Cuadro 2x2, en el que se observa la variable insuficiencia cardíaca, misma que se consideró una FEVI menor a 50%.

Cuadro 3. Relación entre ácido úrico > 7 mg/dL y disfunción diastólica

Recuento		Disfunción diastólica		Total
		Con disfunción diastólica	Sin disfunción diastólica	
Ácido úrico > 7 mg/dL	Con hiperuricemia	8	2	10
	Sin hiperuricemia	5	10	15
Total		13	12	25

Cuadro 2x2, en el que se observa la variable disfunción diastólica, misma que se consideró cualitativa dicotómica.

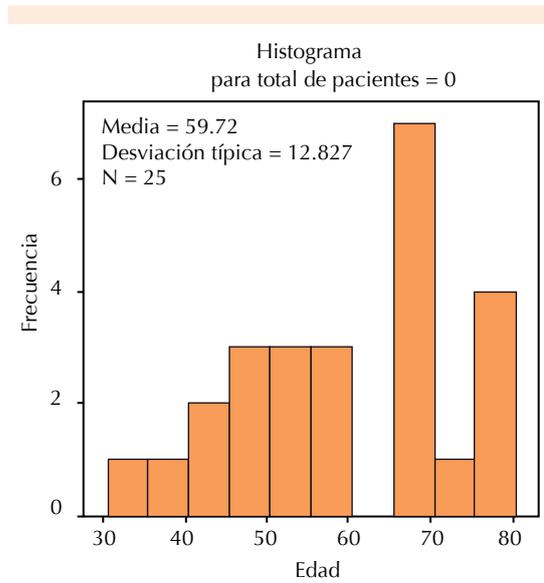


Figura 1. Distribución de la variable edad, que fue asimétrica. La edad con mayor frecuencia fue de alrededor de 70 años.

pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de expulsión conservada. Se optó por efectuar un estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional y analítico para tratar de establecer si había o no relación causal.

Se demostró correlación negativa significativa entre las variables, por lo que se puede inferir que existe una explicación fisiopatológica por

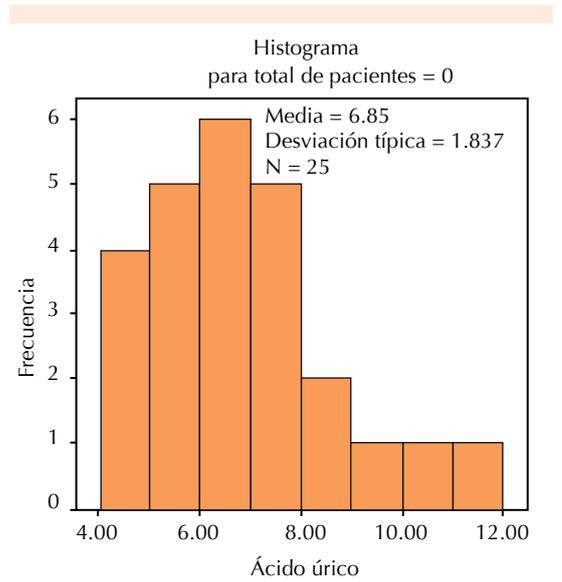


Figura 2. Distribución de la variable ácido úrico, que fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue de alrededor de 7 mg/dL.

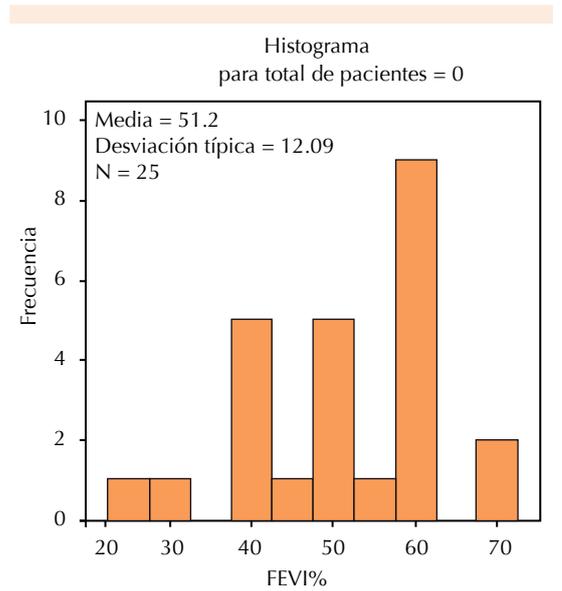


Figura 3. Distribución de la variable FEV1%, que fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue una FEV1 de 60%.

medio de la cual el aumento de ácido úrico repercute de manera negativa en la función de la

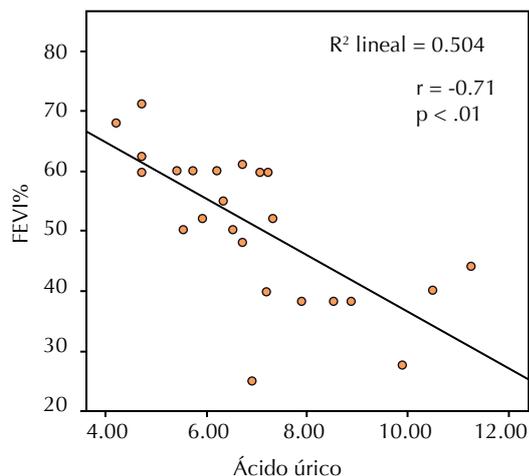


Figura 4. Línea de correlación, misma que fue negativa; es decir, a mayor concentración de ácido úrico fue menor la concentración de FEV1%. La correlación fue estadísticamente significativa.

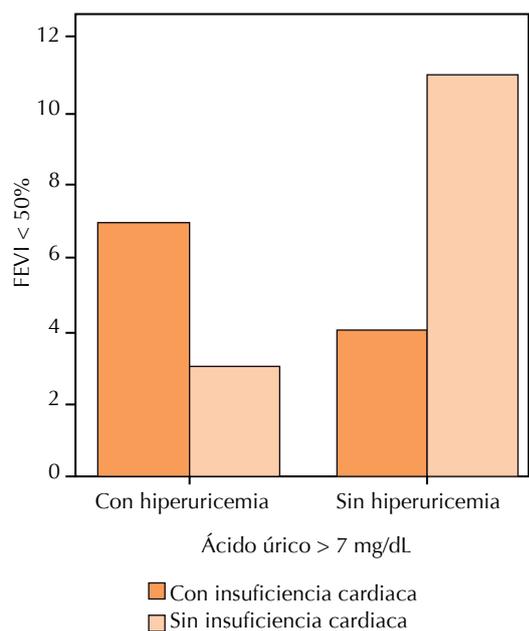


Figura 5. El grupo de pacientes con hiperuricemia (>7 mg/dL) tuvo insuficiencia cardiaca con mayor frecuencia. Esta asociación fue significativa ($p < 0.05$).

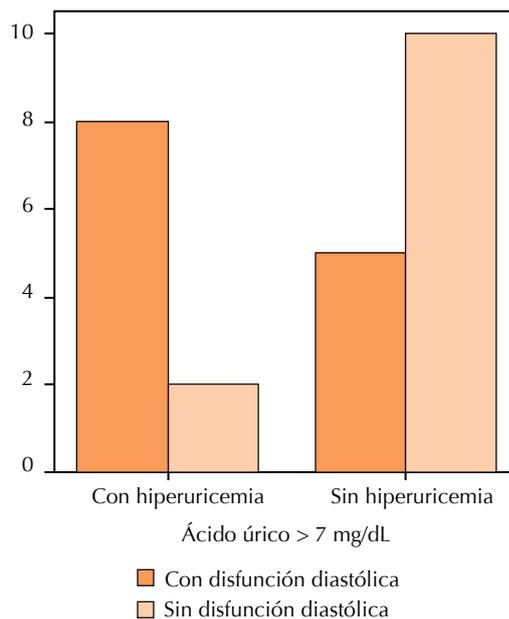


Figura 6. Asociación significativa ($p < 0.05$) entre hiperuricemia y disfunción diastólica.

bomba del ventrículo izquierdo. Una vez encontrada la correlación, se realizó una prueba de χ^2 .

La asociación hallada fue significativa, con una razón de momios que sugirió que la hiperuricemia es un factor de riesgo (con un intervalo de confianza que no pasa por la unidad) de insuficiencia cardiaca. Este hallazgo refuerza la información ofrecida por la correlación descrita.

Esta asociación causal y significativa también se apreció con la disfunción diastólica, debido a que la razón de momios determinó que la hiperuricemia es un factor de riesgo de esa enfermedad. De alguna manera, la alta concentración de ácido úrico favorece la insuficiencia cardiaca, ya sea sistólica o diastólica.

Es posible que el depósito de microcristales (como sucede en la gota) también sea un mecanismo

fisiopatológico directo en el tejido miocárdico, que favorezca, a su vez, la disfunción. Deberán estudiarse otros posibles mecanismos de acción por los que el ácido úrico influye desfavorablemente en la función sístolo-diastólica.

Los hallazgos de este estudio pueden establecer una línea de investigación. Se deberán realizar más investigaciones con otro tipo de diseño metodológico para establecer con mayor fuerza de asociación y causalidad la evidente relación entre la concentración de ácido úrico y la insuficiencia sistólica o diastólica.

CONCLUSIONES

Se observó una relación ($\chi^2 = 4.57$) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hiperuricemia y la insuficiencia cardiaca, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia. La razón de momios detectada fue de 6.4 (IC 95% 1.09, 37.7), lo que indica que esta última es un factor de riesgo estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca.

También hubo una asociación ($\chi^2 = 5.23$) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia. La razón de momios detectada fue de 6.4 (IC 95% 1.09, 37.7), lo que indica que la hiperuricemia es un factor de riesgo estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
2. Grupo de trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. Desarrollado en colaboración con la Heart Failure Association (HFA) de la ESC y aprobado por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1329.
3. Nagueh SF, Appleton C, Gillebert TC, Marino PN, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009;10:165-193.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
5. Krishnan E, Phil M, Hariri A, Dabbous O, et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012;18.
6. Iliesiu A, Campeanu A. Serum uric acid and cardiovascular disease. *J Clin Med* 2010;5.
7. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-508.
8. Kaplan P, Babusikova E, Lethotsky J, Dobrota D. Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 2003;248:41-47.
9. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;55:589-606.
10. Gamela Nasr, Cherine Maurice. Departments of cardiology and pharmacology, Suez Canal University, Ismailia, Egypt. Alopurinol and global left myocardial function in heart failure patients. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:191-195.
11. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002;143:1107-1111.
12. Matsumura K, Ohtsubo T, Oniki H, Fujii K, Iida M. Gender-related association of serum uric acid and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Circulation J* 2006;70.
13. Tian Y, Chen Y, Deng B, Liu G, et al. Serum uric acid as an index of impaired renal function in congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:137-142.
14. Mainar Latorre L, Núñez Villota J, Sanchis Fores J. Alopurinol como inhibidor de la xantina-oxidasa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. ¿un viejo conocido como próximo escalón terapéutico? Publicación oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología 2008;12.
15. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082-1087.
16. Henry-Okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, Miller KF, et al. Relationship between uric acid levels and diagnostic and prognostic outcomes in acute heart failure. *Open Biomarkers J* 2012;5:9-15.



Síndrome compartimental abdominal en pancreatitis aguda

RESUMEN

La pancreatitis aguda es un padecimiento frecuente, con incidencia de 5 a 80 casos por 100,000 pacientes adultos al año, según las diferentes regiones geográficas y series publicadas. De estos casos, 10 a 20% padecen pancreatitis aguda grave (PAG) y aproximadamente 30% de ellos fallece por diversas complicaciones, entre ellas, disfunción orgánica múltiple. En los últimos 15 años, a la par de la publicación de guías terapéuticas, se ha mejorado el pronóstico y supervivencia de los pacientes con pancreatitis aguda gracias a diversas medidas terapéuticas, quizá la más conocida sea el esquema intensivo de hidratación inicial; sin embargo, también se han identificado más casos de síndrome compartimental abdominal, y la bibliografía acumula evidencia de los efectos de la sobrehidratación en la generación de este síndrome. De igual manera, se han realizado varios intentos por encontrar opciones diagnósticas del síndrome a través de la medición, por varias técnicas, de la presión intraabdominal. Una vez que se ha manifestado el síndrome compartimental abdominal con disfunción orgánica, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente. Aunque se han descrito varias técnicas de descompresión, la laparotomía descompresiva continúa siendo el procedimiento de elección.

Palabras clave: pancreatitis aguda, pancreatitis aguda grave, síndrome compartimental abdominal, presión intraabdominal, hipertensión intraabdominal.

Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis

ABSTRACT

Acute pancreatitis is a frequent disease; it has a reported incidence of 5-80 cases per 100,000 adult patients per year according to different geographic regions and published series; 10-20% of these cases develop severe acute pancreatitis and among these, approximately 30% die from diverse complications, most notably, multiple organic dysfunction. In the last 15 years, with the publication of therapeutic guidelines, the prognostic and survival of the patients with acute pancreatitis has improved with several therapeutic interventions, probably the best known is the intensive initial hydration; however, there have been coincidentally more reported cases of abdominal compartment syndrome, and there is increasing evidence in the literature of the effects of overhydration on the apparition of this syndrome. Also, there are many efforts for finding new diagnostic techniques for abdominal compartment syndrome with new methods for measurement of intraabdominal pressure. Once the abdominal compartment syndrome with organic dysfunction has established, patients must be treated promptly. Even when there are various decompression procedures described, the decompressive laparotomy continues being the procedure of choice.

Key words: acute pancreatitis, severe acute pancreatitis, abdominal compartment syndrome, intraabdominal pressure, intraabdominal hypertension.

Luis Fernando Cortázar-Benítez¹
Alfredo Aisa-Álvarez¹
Miguel Galindo-Campos¹
Lizette Carrillo-Ocampo¹
Federico L Rodríguez-Weber²
Enrique J Díaz-Greene³

¹ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Residente de Medicina Interna.

² Médico Internista. Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

³ Médico Internista y Médico Intensivista. Profesor titular del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal.

Recibido: 23 de octubre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Luis Fernando Cortázar Benítez
Hospital Ángeles Pedregal
Camino a Santa Teresa 1055-505
10700 México, DF
luisf.cortazar@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cortázar-Benítez LF, Aisa-Álvarez A, Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L y col. Síndrome compartimental abdominal en pancreatitis aguda. Med Int Méx 2014;30:285-294.

Esta revisión tiene el objetivo de determinar si los pacientes con pancreatitis aguda con síndrome compartimental abdominal, sin otra indicación quirúrgica, obtienen mejores resultados con el tratamiento quirúrgico que con el tratamiento médico, con base en una revisión de la bibliografía médica disponible. La búsqueda bibliográfica se hizo a través de Pubmed utilizando las frases "acute pancreatitis" y "abdominal compartment syndrome", sin límites de búsqueda. Se dio preferencia a los estudios clínicos sobre los de animales, se priorizaron los trabajos cuyo diseño fuera prospectivo, controlado y con distribución al azar, con intervención terapéutica y comparación entre tratamientos.

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas. Según la clasificación de Atlanta, elaborada en esa ciudad en 1992 durante el Simposio Internacional de Pancreatitis Aguda, ésta puede ser moderada o grave.¹

La pancreatitis aguda grave se define con base en alguno de los siguientes criterios: 1) complicaciones locales como necrosis pancreática, pseudoquiste o absceso; 2) puntuación de APACHE mayor de 8 puntos en las primeras 48 horas; 3) puntuación de Ranson superior a 3 puntos; 4) insuficiencia orgánica (circulatoria, respiratoria, renal o sangrado gastrointestinal).²

En febrero de 2007 la Asociación Americana de Gastroenterología emitió recomendaciones para evaluar la gravedad de la pancreatitis, entre las que destacan: 1) se debe definir la gravedad de la pancreatitis por la existencia de insuficiencia orgánica o alguna complicación local. La manifestación de insuficiencia orgánica múltiple o la progresión de la insuficiencia orgánica es un marcador de gravedad más importante y con mayor relevancia; 2) se recomienda la escala de APACHE II como predictor de enfermedad grave antes de su aparición, con un corte de más de 8 puntos, así como estudios de imagen. Se

sugiere que los pacientes con una predicción de enfermedad grave, comorbilidades importantes o que ya sufran pancreatitis grave se traten en una unidad de cuidados intensivos o intermedios; 3) en pacientes con evidencia de insuficiencia orgánica o enfermedad grave predicha (APACHE II ≥ 8 puntos) se recomienda realizar tomografía axial con contraste intravenoso en las primeras 72 horas; 4) se aconseja usar la proteína C reactiva (PCR ≥ 150 mg/L) durante las primeras 48 horas como marcador de gravedad en conjunto con el criterio clínico, las escalas de pronóstico y la TAC.³

En 2013, la misma asociación publicó la actualización de sus recomendaciones en pancreatitis aguda, en la que destacó que la valoración de la gravedad no debe depender solamente de las escalas pertinentes, porque varias de éstas requieren que se apliquen 48 a 72 horas posteriores al ingreso, ni mucho menos esperar a que se cumpla alguna definición de insuficiencia orgánica para catalogarle como grave. No sugieren ya el uso de la proteína C reactiva, debido a que se requieren 72 horas para estimar con precisión la gravedad.⁴ A este respecto, los criterios de Atlanta de 2013 definen pancreatitis moderada-grave cuando: hay complicaciones locales, insuficiencia orgánica transitoria, o ambas, mientras que la pancreatitis grave se define como insuficiencia orgánica persistente (más de 48 horas).⁵ Ante ello, la Asociación Americana de Gastroenterología insiste, aunque sin elevarlo a grado de recomendación, que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al ingreso y la persistencia de éste tienen alta sensibilidad (92%) para predecir insuficiencia orgánica y muerte, a pesar de su baja especificidad (41%). Este fenómeno se explica justamente porque es más importante la persistencia del síndrome que su sola aparición.⁴

En la actualidad se reporta una incidencia de pancreatitis aguda grave de 20% aproxima-



damente, y más de la mitad de los pacientes muere, sobre todo, durante la primera semana de hospitalización. La incidencia precisa de hipertensión intraabdominal o síndrome compartimental abdominal en los pacientes con pancreatitis grave no se conoce, pero se estima en 23 a 56%.^{6,7} En un estudio retrospectivo realizado en 74 pacientes con pancreatitis grave divididos en dos grupos de acuerdo con la presión intraabdominal medida con sonda de Foley [con hipertensión intraabdominal ($n = 44$) y sin hipertensión ($n = 30$)], se reportó hipertensión intraabdominal en 59% de los sujetos. El 27% de los pacientes tenía síndrome compartimental abdominal. En este último grupo se observó con mayor frecuencia infección pancreática, choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple y muerte (60 vs 7.4%, $p < 0.001$; 70 vs 11.1%, $p < 0.001$; 90 vs 31.5%, $p < 0.001$; 75 vs 3.7%, $p < 0.001$, respectivamente). Los puntajes de APACHE II y Ranson a las 48 horas fueron más elevados en el grupo con hipertensión intraabdominal al ingreso, pero esta diferencia no fue significativa de acuerdo con los autores.⁸ Sin embargo, Dambrauskas, al analizar a 44 pacientes con pancreatitis, 70.4% ($n = 31$) de ellos tenía pancreatitis grave, encontró plena significación estadística de los índices de gravedad (APACHE II, Ranson) con la aparición del síndrome compartimental abdominal. En este estudio, sólo en 19.3% ($n = 6$) de los casos de pancreatitis graves se observó este síndrome.⁹

El principal problema con los trabajos publicados que impide estimar con exactitud la situación es la falta de consenso en las definiciones de hipertensión intraabdominal, síndrome compartimental abdominal y una forma estandarizada de medir la presión intraabdominal. En 2006 y 2013, la Sociedad Mundial del Síndrome Compartimental Abdominal estandarizó las definiciones de ambas y la forma de medición.¹⁰

Formas de medición de la presión intraabdominal

En 1984, Kron y colaboradores publicaron la técnica de medición de la presión intraabdominal que se ha convertido en el patrón de referencia.¹¹ Con variaciones, la técnica permanece esencialmente igual, y requiere que se coloque una sonda urinaria en la vejiga parcialmente llena de líquido, conectada a un transductor proximal. La presión intraabdominal se mide al final de una espiración, con el paciente en decúbito y la pared anterior del abdomen libre. La cantidad de líquido a infundir en la vejiga debe ser entre 25 y 50 cc de solución salina estéril.¹² En este punto, la Sociedad Mundial del Síndrome Compartimental Abdominal especifica la instilación de un máximo de 25 mL de solución estéril; la presión intraabdominal debe expresarse en mmHg y medirse al final de la espiración en posición supina, luego de asegurarse que no hay contracciones musculares en la pared abdominal; el transductor debe colocarse en la línea media axilar.¹⁰ La gran desventaja de esta técnica consiste en su potencial arrastre de bacterias a contraflujo y la consecuente colonización a la vejiga. Otras técnicas de medición son: a) por vía gástrica, que puede verse alterada por vaciamiento gástrico del líquido infundido, o mediciones erróneas por contracciones musculares; b) en la cava inferior, con un transductor colocado a través de vena femoral o subclavia y a la altura del abdomen. Aunque las mediciones en modelos animales y humanos han mostrado eficacia y la ventaja de mediciones continuas, el riesgo de trombosis e infección son sus limitantes; c) a través de la vía aérea, en cuyo caso se precisa que el paciente esté intubado y no padezca enfermedades que aumenten intrínsecamente la presión de la vía aérea o que requieran aumento de la presión proporcionada por medio del ventilador; d) medición directa; a semejanza de los transductores de presión intracraneal, su eficacia consiste en una cavidad expresamente abierta.¹³

El valor de la presión intraabdominal normal es menor a 7 mmHg (entre 5 y 7). Se define como hipertensión intraabdominal a la presión sostenida igual o mayor de 12 mmHg. El síndrome compartimental abdominal se detalla como una presión intraabdominal sostenida de más de 20 mmHg acompañada de disfunción o insuficiencia orgánica. La hipertensión intraabdominal se subdivide en: grado I, de 12 a 15 mmHg; grado II, de 16 a 20 mmHg; grado III, de 21 a 25 mmHg y grado IV, más de 25 mmHg. También se puede clasificar, según el tiempo en que se manifiesta, en hiperaguda, aguda, subaguda y crónica.¹⁰

El valor de la presión intraabdominal, además de las variaciones propias del método de medición, puede cambiar de acuerdo con el índice de masa corporal, como lo expusieron Sánchez y colaboradores en 2001,¹⁴ con base en los resultados de 77 pacientes hospitalizados distribuidos al azar, con mediciones intravesicales de la presión intraabdominal; los autores encontraron que este índice fue el único factor relacionado de manera directa, y en un análisis posterior de regresión múltiple se apreció influencia de las intervenciones quirúrgicas abdominales recientes. De esta manera, se puede esperar que la presión intraabdominal de pacientes embarazadas u obesos o incluso con ascitis se sitúe entre 10 y 15 mmHg, sin dato alguno de hipertensión intraabdominal ni síndrome compartimental abdominal. De igual manera, en 2009 se publicó un trabajo que demuestra que el simple cambio de posición de la cabeza de 0 a 30° durante la medición de la presión intraabdominal vía intravesical puede alterar los valores de manera significativa, en promedio de 3.7 mmHg ($p < 0.0001$). En ese estudio de 132 pacientes se corroboró que la posición del sujeto debe ser siempre la misma en todas las mediciones, preferentemente supina, y el transductor debe colocarse en la sínfisis del pubis o en la línea axilar media.¹⁵

Génesis del síndrome compartimental abdominal en la pancreatitis aguda

Afirmar que el síndrome obedece solamente a una causa sería ilógico, y más en el contexto de la pancreatitis aguda, porque ésta, por sí sola, aumenta la presión intraabdominal. El síndrome compartimental abdominal se definió, con fines de investigación, como valores de presión intraabdominal mayores de 20 mmHg vinculados con una nueva disfunción de un órgano. En términos clínicos, puede precisarse como la aparición de una nueva disfunción orgánica relacionada con hipertensión intraabdominal sin importar el grado. De acuerdo con el origen del aumento de la presión, el síndrome se clasifica como primario, secundario o recurrente.¹⁰ En este punto es conveniente anotar que, a pesar de que la técnica de medición de la presión se detalló en 1984,¹¹ en 1989 Fietsam y colaboradores utilizaron por primera vez el término síndrome compartimental abdominal y en su descripción original destacaron que se trata de un trastorno vinculado con la resucitación hídrica intensa (en su caso, aproximadamente 25 litros después de cuatro reparaciones aórticas por aneurismas), que provoca aumento de la presión ventilatoria y de la presión venosa central, así como disminución del gasto urinario; además, que los pacientes mejoraron cuando se les realizó una incisión abdominal.¹⁶ Por su parte, Ke, en la introducción de su trabajo en un modelo porcino,¹⁷ afirmó que la relación entre pancreatitis e hipertensión intraabdominal se mencionó apenas en 2002.¹⁸ Posterior a este trabajo, en los últimos 10 años han aparecido múltiples reportes y series que aportan más información al respecto.

Hay información sólida en este sentido. En 2005, O'Mara y colaboradores encontraron un aumento significativo ($p < 0.0001$) en la presión intraabdominal medida en pacientes quemados resucitados con soluciones cristalinas por esquema de Parkland que recibieron, en promedio,



0.26 L/kg con presión media de 27 mmHg, en comparación con pacientes resucitados con plasmas a quienes se les infundió 0.21 L/kg, en promedio, con presión promedio de 11 mmHg.¹⁹ En 2009 se publicó el trabajo más contundente de la pancreatitis aguda. Mao y colaboradores asignaron al azar a 76 pacientes a expansión rápida de volumen (10-15 mL/kg/h) o expansión controlada (5-10 mL/kg/h). Los autores describieron aumentos en la escala de APACHE II, necesidad de ventilación mecánica, síndrome compartimental abdominal y sepsis en el grupo de expansión rápida ($p < 0.05$), así como disminución en la supervivencia (69.4 vs 90%), en comparación con el grupo de expansión controlada.²⁰ Este estudio ha sido muy comentado por sus resultados y por su diseño, y pone en tela de juicio los esquemas actuales de resucitación en pancreatitis aguda, pero sobre todo reafirma la implicación de la expansión hídrica en la génesis del síndrome compartimental abdominal.

De esta manera, se comprende también por qué la incidencia de hipertensión intraabdominal y la de síndrome compartimental abdominal parecen ir en aumento: las guías terapéuticas actuales en pancreatitis han favorecido el uso de la hidratación vigorosa; de hecho, en las recientes guías de la Asociación Americana de Gastroenterología se cataloga como recomendación fuerte la hidratación intravenosa agresiva, definida como la administración de 250 a 500 mL por hora de solución isotónica cristalinoide durante las primeras 12 a 24 horas. Los objetivos son disminuir el nitrógeno ureico en sangre y el hematocrito, dejando espacio para hidratación aún mayor si el paciente lo requiere.⁴ Lui y colaboradores, en su revisión,¹³ apuntan los siguientes factores de riesgo de síndrome compartimental abdominal: a) resucitación masiva con volumen mayor de 10 litros de cristaloides o mayor de 5 litros de coloides; b) transfusión masiva de más de 10 unidades en 24 horas; c) manejo de una cavidad abierta, tórax o abdomen; hipotermia central de

menos de 33°C; d) coagulopatía que requiera terapia con algún componente sanguíneo, tiempo de tromboplastina parcial (TTP) dos veces mayor de lo normal o índice internacional normalizado (INR) de más de 1.5; e) sepsis, sepsis severa o estado de choque independientemente de la causa; f) cirrosis o insuficiencia hepática con ascitis; g) ventilación mecánica; h) presión positiva al final de la espiración (PEEP) mayor de 10 mmHg (intrínseco o extrínseco). Estos factores predisponentes (Cuadro 1) indican qué poblaciones de pacientes pueden ser susceptibles a mediciones frecuentes de la presión intraabdominal antes de que aparezcan signos de disfunción orgánica. No existe un punto exacto que defina qué tanta hidratación intravenosa (y con qué solución) es la justa para mejorar la perfusión de los pacientes sin aumentar al mismo tiempo el riesgo de hipertensión intraabdominal.

Disfunción orgánica en el síndrome compartimental abdominal

Quizá uno de los deterioros orgánicos vinculados con el síndrome compartimental abdominal más reconocidos sea la insuficiencia renal. La mortalidad por insuficiencia renal aumenta cuando la presión intraabdominal es mayor de 15 mmHg;²¹ la oliguria ocurre a partir de este punto, mientras que con más de 30 mmHg se aprecia anuria en pacientes normovolémicos.²² En pacientes hipovolémicos, las complicaciones renales pueden manifestarse antes de estos valores. Es común que estos sujetos muestren elevaciones de azoados sugerentes de un patrón prerrenal, no respondan a volumen ni a diuréticos, pero experimenten mejoría inmediata con la descompresión abdominal.²³

La interacción entre los compartimentos abdominal y torácico es compleja; existe una transmisión de cerca de 50% de la presión abdominal hacia la cavidad torácica. Ello explica de manera sencilla que el daño abdominal puede

Cuadro 1. Factores de riesgo de hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal

Disminución de la distensibilidad de la pared abdominal
Cirugía abdominal
Traumatismo mayor
Quemaduras extensas
Pronación
Aumento en los contenidos intraluminales
Gastroparesia-íleo
Pseudoobstrucción colónica
Vólvulo
Aumento en los contenidos intraabdominales
Pancreatitis aguda
Distensión abdominal
Hemoperitoneo-neumoperitoneo-colecciones intraabdominales
Abscesos-infección intraabdominal
Tumores intraabdominales-retroperitoneales
Laparoscopia con presiones de insuflación excesivas
Disfunción hepática-ascitis
Diálisis peritoneal
Síndrome de fuga capilar-resucitación hídrica
Acidosis
Cirugía de control de daños
Hipotermia
Puntaje elevado de APACHE o SOFA
Resucitación hídrica masiva o balance hídrico positivo
Politransfusión
Otros
Edad
Bacteremia
Coagulopatía
Aumento en el ángulo de la cabecera
Reparación de hernia incisional masiva
Ventilación mecánica
Obesidad o aumento en el IMC
PEEP > 10
Peritonitis
Neumonía
Sepsis
Choque o hipotensión

Tomado de la referencia 10.

repercutir en la ventilación. Los pacientes con síndrome compartimental abdominal sufren una afectación ventilatoria restrictiva, con considerable disminución en la capacidad funcional residual. Por ello, se observa que en individuos intubados la presión meseta suele ser muy alta y con requerimientos altos de presión positiva al final de la espiración.²⁴ Para complicar más el escenario ventilatorio, los pacientes con síndrome compartimental abdominal, en especial por

pancreatitis, pueden padecer síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, ya sea por fuga capilar vinculada con disfunción neutrofílica o por edema pulmonar por exceso de líquidos.²⁵

La reducción de la precarga observable a partir de 10 mmHg de presión intraabdominal puede precipitar una disfunción cardíaca a través del aumento en la poscarga y en las resistencias vasculares periféricas; estas últimas suelen tener un incremento inicial y una caída posterior.²⁶ La afectación de la precarga también puede verse potenciada por la necesidad de alta presión positiva al final de la espiración, lo que pondrá en dificultad el volumen de llenado ventricular y la poscarga, con empeoramiento de la función hemodinámica y la perfusión tisular.²⁷ Estos pacientes tienen escasa respuesta a las aminas vasoactivas y elevado requerimiento de éstas. Igualmente, estos cambios suelen mostrar alivio significativo y rápido posterior a la descompresión abdominal.

Los cambios en la perfusión esplácnica, originados desde el aumento en la presión intraabdominal y que afectan los órganos vitales arriba expuestos, pueden tener expresión en hipoperfusión de las mucosas intestinal y gástrica; en la primera hay sufrimiento intestinal y translocación bacteriana, y en la segunda incremento en la acidosis y fuerte propensión a hemorragias erosivas,²⁸ lo que, de acuerdo con los criterios de Atlanta, constituye una manifestación de insuficiencia orgánica. El hígado puede revelar isquemia por baja perfusión mediante la elevación de enzimas; el daño de la circulación venosa y, por tanto, la afectación portal puede manifestarse por disminución del aclaramiento de lactato y trastornos en el metabolismo de la glucosa.²⁹

Tratamiento

En este escenario de alta mortalidad se hace necesario contar con definiciones que orienten



a la intervención oportuna para evitar mayores complicaciones y permitan el tratamiento adecuado cuando éstas ocurran.

El único tratamiento definitivo, como en cualquier otro síndrome compartimental hipertensivo (cráneo, tórax o extremidades), es la descompresión quirúrgica; el patrón de referencia sigue siendo la laparotomía con técnica de abdomen abierto.³⁰ Sin embargo, existen medidas preventivas, de detección y conservadoras.

Hasta el momento, la única medida preventiva es evitar la hidratación excesiva (más de cinco litros en 24 horas, de acuerdo con la revisión de Gary An de 2008) tanto como sea posible.³¹ Las guías de tratamiento de la pancreatitis destacan la administración vigorosa de soluciones cristaloides isotónicas en mayor volumen para alcanzar los efectos de soluciones hipertónicas (salinas o coloideas). No obstante, se mencionan también otros efectos nocivos, algunos aún en debate, de las soluciones hipertónicas (albúmina o coloideas) en la resucitación hídrica, las probables ventajas de la albúmina en la sepsis y la falta de diferencia en la mortalidad en los grupos comparativos del estudio SAFE³² y retomados con otro diseño en dos estudios publicados en 2012. En éstos, los bolos de solución intravenosa y los coloideos se relacionaron con aumento en la mortalidad e insuficiencia renal,^{33,34} así como con trastornos de la coagulación.³⁵ A este respecto no existe consenso, porque los efectos positivos de la resucitación temprana en la mortalidad son incontrovertibles desde los primeros estudios; sin embargo, en la última década ha habido más evidencia respecto a los efectos negativos de la sobrehidratación. No hay un límite claro de resucitación con cristaloides a partir del cual se ocasione hipertensión intraabdominal o síndrome compartimental abdominal, ni se sabe con qué solución es mejor la intervención. La guía de la Asociación Americana de Gastroenterología de 2013 para

el tratamiento de pancreatitis sugiere la solución de Hartmann (Ringer) como primera opción debido a la menor aparición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y reducción en la acidosis metabólica hiperclorémica no anión gap en pacientes con pancreatitis tratados con la solución de Hartmann en comparación con la salina (0.9%).¹⁰ Asimismo, en un trabajo publicado recientemente, Zhao y colaboradores reclutaron a 120 pacientes con pancreatitis grave a los que asignaron al azar a tres brazos diferentes de reanimación hídrica: a) salina al 0.9%; b) salina al 0.9% con hidroxietil-almidón y c) salina al 0.9% con hidroxietil-almidón y glutamina; los dos grupos de combinación guardaron una relación de cristaloides con coloideos de 3:1. A pesar del diseño y de los resultados no completamente claros, se pueden observar situaciones destacadas: los grupos que incluían coloide alcanzaron el equilibrio de líquidos más rápido y con menos volumen infundido que el grupo que recibió solamente solución salina (0.9%); asimismo, reportaron iguales tasas de síndrome compartimental abdominal con menores infecciones nosocomiales, aunque la mortalidad fue similar en los tres grupos.³⁶

La detección temprana del aumento en la presión intraabdominal desde hipertensión grado I se logra con la medición intravesical (técnica ya descrita). Hasta el momento, sólo un estudio que incluyó 44 pacientes permite determinar qué pacientes con pancreatitis grave deben ser monitorizados; en ese estudio, publicado en 2009, se encontró que los sujetos con una calificación de la escala APACHE II mayor de 7 puntos, MODS mayor de 2 o una calificación de la escala de Glasgow-Imrie mayor de 3 solían tener presión intraabdominal superior a 18 mmHg y tuvieron peores desenlaces en comorbilidad y mortalidad, aunque el estudio no tenía el suficiente poder para establecer claramente estos dos puntos.⁷ En pocas palabras: se justifica que en un paciente con pancreatitis clasificada como grave

se coloque una sonda Foley y se mida la presión intraabdominal (lo que también se establece en las guías de tratamiento de pancreatitis aguda para control de líquidos); si ésta es de más de 18 mmHg, el paciente está en riesgo de síndrome compartimental abdominal y deben practicársele mediciones seriadas y continuas.

El tratamiento conservador puede aplicarse a pacientes y escenarios específicos; en especial en algunas otras causas del síndrome, como ascitis a tensión, hemoperitoneos y colecciones intraabdominales extensas. La técnica de primera elección es el drenaje percutáneo antes que el abordaje quirúrgico abierto.³⁷ En el caso del síndrome concomitante con pancreatitis, no existe información suficiente al respecto. Para el propósito de la revisión actual, se enumeran las medidas descritas en otros tipos de síndrome compartimental abdominal que han mostrado mejoría, pero no hay que olvidar que ninguna es superior a la descompresión quirúrgica hasta este momento.

Existen medidas dirigidas a disminuir la distensibilidad abdominal, entre las que se citan: sedación adecuada, analgesia (con excepción del fentanil, que se ha vinculado con aumento de la presión intraabdominal), bloqueo neuromuscular y cambio de posición del cuerpo cuando lo permita el estado ventilatorio.¹³ También puede procurarse un vaciamiento de contenidos intraluminales: vaciamiento gástrico mediante sonda nasogástrica a succión, colocación de sonda rectal y enemas o procinéticos intravenosos. La vejiga siempre debe estar vacía.¹⁶ En casos particulares, la corrección del equilibrio positivo de líquidos y el estado de fuga capilar puede intentarse utilizando diuréticos con albúmina o incluso ultrafiltración con hemodiálisis, si existe anuria,³⁹ o en escenarios previos a la insuficiencia renal en la que se usan diversos métodos de ultrafiltración con diferentes tipos de membrana. Existen al menos dos estudios

con resultados alentadores, pero con poblaciones pequeñas y sin grupos de comparación.^{40,41} Rebasa el objetivo de este artículo discutir estas técnicas incipientes; sin embargo, como se mencionó, la sola descompresión abdominal suele ser correctiva de la hipoperfusión renal, porque con ella se recupera la capacidad de filtración y redistribución de líquidos. Finalmente, se han efectuado algunos estudios en modelos animales y humanos que describen técnicas de presión negativa sobre el abdomen, llamadas NEXAP;⁴² igualmente hay modelos en ratas en las que se han obtenido reducciones en la necrosis intraabdominal por síndrome compartimental abdominal mediante la administración de octeótride y melatonina.²⁴ No obstante, no hay información suficiente y su descripción escapa de los objetivos de esta revisión.

Estas medidas son casi siempre temporales y, si acaso, permiten ganar tiempo mientras se consiguen recursos para el tratamiento quirúrgico descompresivo. La laparotomía descompresiva sigue siendo la primera elección.¹⁰ No debe retrasarse el tratamiento a causa de las medidas antes expuestas (Figura 1).

CONCLUSIONES

La hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental abdominal son frecuentes en la pancreatitis aguda grave (incidencia de 20 a 60%) e incrementan de manera considerable la mortalidad. Es una complicación que puede precipitar insuficiencia orgánica o perpetuarla, en especial cuando hay escasa respuesta al tratamiento. Es interesante que a partir de las recomendaciones de hidratación agresiva en pacientes con pancreatitis se haya elevado el número de reportes de hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal, a la par de la disminución en la mortalidad. Sin duda, la rehidratación es la piedra angular en el tratamiento de la pancreatitis, pero debe consi-

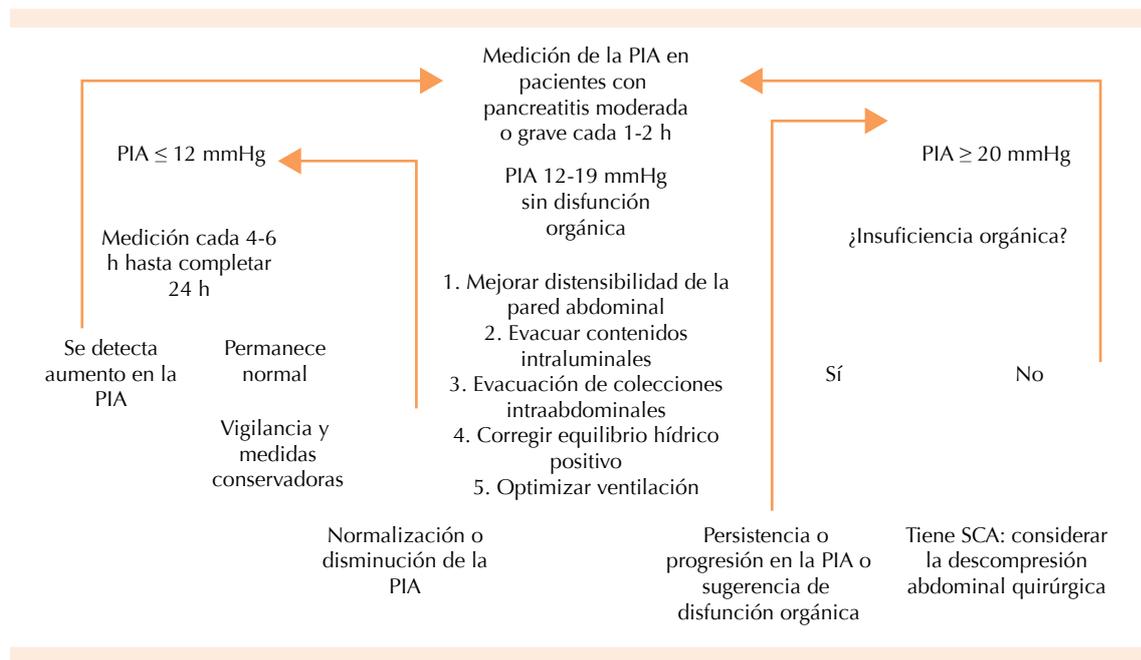


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal en pancreatitis aguda. Modificado de las referencias 10 y 43.

PIA: presión intraabdominal; SCA: síndrome compartimental abdominal.

derarse la relación directa con la aparición de hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental abdominal a fin de tener la máxima precaución con la administración de soluciones intravenosas. Hasta el momento, la laparotomía descompresiva con abdomen abierto, a pesar de sus comorbilidades, es la técnica que ofrece mejores resultados.

REFERENCIAS

- Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586.
- Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379.
- Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022.
- Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
- Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33:315-322.
- Dambrauskas Z, et al. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:717-721.
- Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008;14:3541-3548.
- Dambrauskas Z, Pareliunas A, et al. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:717-721.
- Kirkpatrick AW, Roberts DJ, de Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1190-1206.

11. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984;199:28-30.
12. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:333-338.
13. Lui F, Sangosanya A, Kaplan L. Abdominal compartment syndrome: Clinical aspects and monitoring. *Crit Care Clin* 2007;23:415-433.
14. Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM, Shen LY, et al. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001;67:243.
15. Cheatham ML, de Waele JJ, et al. The impact of body position on intra-abdominal pressure: A multicenter analysis. *Crit Care Med* 2009;37:2187-2190.
16. Malbrain ML. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:17-29.
17. Fietsam R Jr, Villalba M, Glover JL, et al. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am Surg* 1989;55:396-402.
18. Ke L, Tong Z, Ni H, Ding W. The effect of intra-abdominal hypertension incorporating severe acute pancreatitis in a porcine model. *PLoS ONE* 7(3): e33125.
19. Gecelter G, Fahoum B, Gardezi S, Schein M. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? *Dig Surg* 2002;19:402-405.
20. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma* 2005;58:1011.
21. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:169.
22. Sugrue M, Buist MD, Hourihan F, et al. Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. *Br J Surg* 1995;82:235-238.
23. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 1982;196:594-597.
24. Malbrain M, de laet I. Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med* 2009;30:45-70.
25. Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg Suppl* 2007;62:78-88.
26. de Keulenaer BL, de Backer A, Schepens DR, et al. Abdominal compartment syndrome related to non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2003;29:1177-1181.
27. Cheatham M, Malbrain M. Cardiovascular implications of elevated intra-abdominal pressure. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown (TX): Landes Bioscience; 2006:89-104.
28. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-2008.
29. Balogh Z, McKinley BA, Cox CS Jr, et al. Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure. *Shock* 2003;20:483-492.
30. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, et al. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992;33:279-282.
31. Chang MC, Miller PR, D'Agostino R Jr, Meredith JW. Effects of abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in patients with intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 1998;44:440.
32. An G, West M. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review. *Crit Care Med* 2008;36:1304-1310.
33. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
34. Myburgh JA, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
35. Perner A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
36. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000567.
37. Zhao G, Zhang JG, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:2044-2052.
38. Malbrain ML. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 2002;792-814.
39. Vachharajani V, Scott LK, Grier L, et al. Medical management of severe intra-abdominal hypertension with aggressive diuresis and continuous ultrafiltration. *Internet J Emerg Intensive Care Med* 2003;6.
40. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Matsuda K, et al. Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter. *Ther Apher Dial* 2005;9:355-361.
41. Xu J, Tian X, Zhang C, Wang M, Li Y. Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1749-1752.
42. Valenza F, Bottino N, Canavesi K, et al. Intra-abdominal pressure may be decreased non-invasively by continuous negative extra-abdominal pressure (NEXAP). *Intensive Care Med* 2003;29:2063-2067.
43. Fernández-Meré LA, Álvarez-Blanco M. Síndrome compartimental abdominal. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2007;54:359-370.



Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol

RESUMEN

Los radicales libres derivados del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS) son moléculas muy reactivas que pueden reaccionar con las macromoléculas de la célula y provocarle un daño irreversible. Dentro del hepatocito, el etanol es oxidado a acetaldehído por medio de tres sistemas: *a*) en el citosol por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH); *b*) en el retículo endoplásmico por el citocromo P450 (CYP2E1), y *c*) en los peroxisomas por la enzima catalasa. El acetaldehído es oxidado en la mitocondria por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) para generar acetato. Las consecuencias metabólicas de la oxidación por el etanol incluyen una alteración del equilibrio redox citoplásmico y mitocondrial que genera alta producción de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, principalmente en la cadena respiratoria de las mitocondrias. La producción de éstos puede sobrepasar las defensas antioxidantes y ocasiona el llamado estrés oxidativo junto con estrés nitrosativo, ambos capaces de dañar a todos los componentes macromoleculares de la célula y provocar su muerte al activar el mecanismo de apoptosis.

Palabras clave: acetaldehído, estrés oxidativo, estrés nitrosativo, metabolismo del etanol, radicales libres.

Oxidative and Nitrosative Stress as Mechanism of Hepatocyte Damage Produced by Ethanol Metabolism

ABSTRACT

Free radicals derived from reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are highly reactive molecules, which usually reacts with cell macromolecules producing irreversible cell damage. Ethanol is oxidized to acetaldehyde within hepatocytes through three main systems: *a*) by alcohol dehydrogenase (ADH), an enzymatic reaction carried out in the cytosol; *b*) by cytochrome P450 (CYP2E1) within endoplasmic reticulum, and *c*) by catalase enzyme within the peroxisomes. Acetaldehyde is oxidized in the mitochondria by aldehyde dehydrogenase (ALDH) producing acetate. The metabolic sub-products derived from ethanol oxidation include an alteration of the redox balance; both at cytoplasm and mitochondria level, thus generating a high ROS and RNS production mainly at mitochondria's electron transport chain (or respiratory chain). ROS and RNS over-production can lead to oxidative/nitrosative stress with a high potential to damage macromolecular cell components inducing cell death through the activation of apoptosis mechanism.

Key words: oxidative stress, nitrosative stress, acetaldehyde, ethanol metabolism, free radicals.

Sergio Hernández-Rodríguez¹
José Gutiérrez-Salinas¹
Liliana García-Ortíz²
Paul Mondragón-Terán³
Sotero Ramírez-García⁴
Norma R Núñez-Ramos⁴

¹Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica.

²División de Medicina Genómica.

³Laboratorio de Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos, División de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México DF.

⁴Uromédica OSF.

Recibido: 30 de octubre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. José Gutiérrez-Salinas
Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
San Lorenzo 502, 2º piso
03100 México, DF
quauhtlicuti@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Rodríguez S, Gutiérrez-Salinas J, García-Ortíz L, Mondragón-Terán P y col. Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. Med Int Mex 2014;30:295-308.

El alcoholismo es una enfermedad que se distingue por el consumo de alcohol (etanol) de manera aguda o crónica, y es uno de los principales problemas de salud pública mundial y causa importante de morbilidad y mortalidad en la población económicamente activa. Mientras que la ingestión moderada de pequeñas cantidades de etanol parece tener un efecto benéfico para la salud, en especial para el sistema cardiovascular, el consumo de grandes cantidades ejerce un efecto dañino para el hígado, el páncreas, el corazón y el sistema nervioso; además de que se ha reconocido su influencia en otro tipo de enfermedades como el cáncer.¹⁻⁴ El alcoholismo agudo es una de las primeras causas de muerte en la población adulta joven y la primera causa directa de accidentes de tránsito, así como de ausencia laboral y violencia urbana. Esto se traduce en pérdidas humanas y materiales que afectan directamente a la economía familiar y a la de un país en general.¹⁻⁴

El alcoholismo crónico es una de las principales causas de enfermedad hepática y representa un serio problema de salud pública mundial. Se describen tres tipos histológicos de daño hepático provocados por el etanol, que a menudo se superponen: a) hígado graso; b) hepatitis alcohólica y c) cirrosis hepática. El hígado graso se distingue por la acumulación de ácidos grasos en el hepatocito, que puede ser reversible y es posterior a la ingestión aguda de etanol. La hepatitis alcohólica puede ser reversible y se distingue por necrosis e inflamación del tejido hepático, mientras que en la cirrosis ya existe esclerosis pericentral en el lobulillo hepático con amplias zonas de necrosis y fibrosis.⁵⁻⁷

El principal sitio en donde se lleva a cabo el metabolismo del etanol es el hígado; sin embargo, algunos otros órganos también pueden metabolizarlo, lo que provoca daño local. En el

hígado, la principal vía metabólica para eliminar el etanol implica su oxidación a acetaldehído por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa localizada en el citosol. Otras vías de oxidación del etanol que se consideran menores existen en el retículo endoplásmico, sitio en el que actúa el citocromo P450-2E1 (CYP2E1), y la enzima catalasa en los peroxisomas.⁵⁻⁷

El acetaldehído obtenido de estas reacciones pasa a la mitocondria, donde es metabolizado por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) y convertido en acetato.^{2,4,7,8} La oxidación del etanol a acetaldehído y de éste a acetato se lleva a cabo por medio de la reducción del NAD⁺ a NADH en el citosol y la mitocondria, respectivamente, lo que produce un importante cambio en el ambiente redox total de la célula que está relacionado con diversas alteraciones metabólicas, entre las que se encuentra la generación de un exceso de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, que constituyen agentes prooxidantes muy dañinos para el hepatocito.^{4,6-9}

Cuando en la célula ocurre un desequilibrio entre agentes prooxidantes y sistemas antioxidantes, se genera un proceso conocido como estrés oxidativo, que se distingue por exceso de especies reactivas llamadas radicales libres (principalmente derivadas del oxígeno y del nitrógeno), o por la disminución en los mecanismos de eliminación de radicales libres (llamados antioxidantes). Durante el estrés oxidativo, los radicales libres reaccionan con las principales macromoléculas de la célula, como son las proteínas, los ácidos grasos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos (ADN y ARN) dañando su estructura y su función biológica. De esta manera, el estrés oxidativo afecta considerablemente la célula, alterando diversos procesos bioquímicos que derivan en la activación del mecanismo de muerte celular programada, conocida también como apoptosis.^{4,9-11}



Oxidación del etanol a acetaldehído

Una vez que se ingiere, el etanol pasa al sistema digestivo; 30% de él es absorbido por el estómago y el resto por el duodeno y el yeyuno; de ahí pasa al torrente sanguíneo a través de las venas que forman la vena porta y de esta manera llega al hígado. En el torrente sanguíneo el etanol se distribuye a todos los fluidos corporales, sus propiedades químicas le permiten atravesar libremente las membranas celulares. En el hígado se metaboliza 80 a 90% del etanol, mientras que sólo una mínima parte se oxida en otros órganos, como el tubo gastrointestinal, los pulmones, el riñón y el cerebro.^{4,7,11-14}

El etanol es oxidado por el hepatocito en dos pasos consecutivos: la conversión de etanol a acetaldehído y de este último a acetato.^{4,6,11-14}

En el hepatocito existen tres vías metabólicas que oxidan al etanol a acetaldehído: a) en el citosol por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa b) por el citocromo P450-2E1 (CYP2E1) localizado en el retículo endoplásmico y c) en los peroxisomas por medio de la enzima catalasa. El acetaldehído obtenido por esas tres vías es oxidado a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa de la mitocondria. El acetato así formado es liberado a la circulación general, en donde lo utiliza el resto de los tejidos y órganos.^{4,7,12-14} Además, aunque menos importante, se ha descrito una vía no oxidativa de etanol en la que este compuesto reacciona con ácidos grasos formando etil éster de ácidos grasos y fosfatidil etanol, que son compuestos sumamente tóxicos para diversos tipos celulares y tejidos.¹⁵

De los tres sistemas enzimáticos de oxidación del etanol descritos, la principal vía metabólica de eliminación del etanol en condiciones normales es la enzima alcohol deshidrogenasa, que junto con la enzima aldehído deshidrogenasa

se encarga de convertir cerca de 80 a 90% del etanol a acetato.^{7,13,14}

En la oxidación del etanol catalizada por la enzima alcohol deshidrogenasa se transfiere el hidrógeno del sustrato al cofactor NAD⁺, transformándolo en NADH y produciendo acetaldehído. El hecho de que aumente el cociente NADH:NAD⁺ tiene repercusiones en el estado redox del hepatocito, porque crece el flujo de electrones a través de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que se considera un factor determinante del daño hepático generado por este tóxico.^{4,7,12-14}

La ingestión crónica de etanol promueve en el hepatocito la proliferación del retículo endoplásmico que potencia la capacidad de metabolizar etanol.^{13,15,18-20} Lo anterior se debe a que en el retículo endoplásmico existe la isoforma del citocromo P450 inducible por el etanol, que es el citocromo P450-2E1 (CYP4502E1), un sistema capaz de oxidar etanol y adaptarse a la administración crónica de éste. El citocromo P4502E1 utiliza NADPH y oxígeno molecular para oxidar el etanol en acetaldehído con producción de NADP⁺; por lo que contribuye a alterar el equilibrio redox en la célula.¹⁴⁻¹⁸

Además, la catalasa que se localiza en los peroxisomas puede oxidar etanol usando una molécula de peróxido de hidrógeno; en condiciones fisiológicas, la oxidación del etanol por la catalasa no tiene un papel relevante en su eliminación; sin embargo, en el alcoholismo crónico parece tener un papel más destacado, principalmente en órganos extrahepáticos, como el sistema nervioso.¹³⁻¹⁸

El exceso de equivalentes reductores producidos durante la oxidación del etanol da lugar a toda una serie de trastornos metabólicos, como la estimulación de la lipogénesis que, junto con la disminución de la actividad del

ciclo del ácido cítrico y de la oxidación de ácidos grasos, favorece la acumulación de triglicéridos; lo que explicaría el depósito de vacuolas lipídicas observado en el citoplasma de los hepatocitos durante la esteatosis por consumo de etanol.^{5-7,11}

Oxidación del acetaldehído por la ALDH mitocondrial

El acetaldehído producido por las tres vías metabólicas descritas es metabolizado a acetato por la enzima acetaldehído deshidrogenasa, que en el hepatocito se encuentra en la mitocondria con baja afinidad por el acetaldehído (baja K_m , que es la afinidad que tiene la enzima por su sustrato, a medida que K_m es mayor, la afinidad es menor) y en el citoplasma (con alta K_m y cuyo papel fisiológico en el metabolismo del acetaldehído es de poca relevancia). Esta enzima necesita del NAD^+ como cofactor para oxidar al acetaldehído, por lo que las pozas internas de $NADH$ se incrementan dentro de la mitocondria.^{13-15,17-20}

En condiciones normales, una vez que se ingiere etanol, las concentraciones en plasma de acetaldehído son indetectables, porque existe adecuada actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa. En los alcohólicos crónicos, las concentraciones plasmáticas de acetaldehído son más elevadas debido a la menor actividad de la aldehído deshidrogenasa mitocondrial; efecto que se correlaciona con la gravedad del daño hepático.^{13-15,20-22} Además, hay otras enzimas capaces de metabolizar el acetaldehído, como la xantina oxidasa (XO) y la aldehído oxidasa (AO). Se ha reportado que la baja afinidad de la xantina oxidasa para el acetaldehído es mayor de 30 mM, mientras que la de la aldehído oxidasa es de 1 mM; por tanto, es de prever que en concentraciones relativamente bajas de acetaldehído (200 μM), su metabolismo ocurra preferentemente vía $ALDH > AO > XO$.^{18,19,23,24}

Alteraciones metabólicas provocadas en el hepatocito por la oxidación del etanol

La oxidación del etanol aumenta la demanda de oxígeno por parte del hepatocito. Como producto directo de la oxidación del etanol a acetaldehído, se genera un exceso de equivalentes reductores en el citosol (donde se localiza la enzima alcohol deshidrogenasa que está oxidando al etanol). Estos equivalentes reductores no se pueden oxidar directamente en la mitocondria porque sus membranas son impermeables al $NADH$. Por ello el proceso de reoxidación mitocondrial del NAD^+ es indirecto y se lleva a cabo mediante los sistemas lanzadera-sustrato cuya función es llevar los reaccionantes reducidos de las deshidrogenasas desde el citosol a las mitocondrias, oxidarlos y, finalmente, transportarlos ya oxidados al citosol. Este proceso acrecienta importantemente el consumo de oxígeno en las mitocondrias; además, la oxidación del $NADH$ generada por la oxidación del etanol a acetaldehído por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa y éste último por vía de la enzima aldehído deshidrogenasa que está en la mitocondria estimula aún más el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria por el incremento de los equivalentes reductores y la alteración del equilibrio redox.^{4,7,9-12}

El aumento en el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria debido al metabolismo del etanol provoca la generación de especies químicas sumamente reactivas conocidas como radicales libres, que afectan de manera importante a las macromoléculas que están en la célula, además de interferir con su metabolismo y funciones generales al ocasionar una condición metabólica llamada estrés oxidativo y estrés nitrosante, que desencadena diversas alteraciones en los procesos bioquímicos de la célula que pueden terminar en la activación del proceso de apoptosis.^{4,7,19-22}



Radicales libres y estrés oxidativo-nitrosativo y antioxidantes

Se define como radical libre a un átomo, molécula o compuesto que contiene un electrón desapareado en su orbital exterior. Ese electrón le confiere gran inestabilidad y un alto poder oxidante o reductor, lo que los hace reaccionar de inmediato con otras moléculas o sustancias que estén cercanas para aparearse con ellas y lograr estabilidad. Para alcanzar un estado químico más estable, los radicales libres pueden robar un átomo de hidrógeno, ligarse químicamente a otra molécula, o actuar recíprocamente con otros radicales libres.²³⁻²⁶

Debido a que los radicales libres son entes químicos muy inestables, intentan equilibrarse reaccionando con otros átomos o moléculas cercanos, alterando así las biomoléculas (proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos, etc.) en la célula cuando se producen dentro de ésta o son generados por fuentes externas a la misma. Se ha descrito que existen al menos cuatro formas principales de reacciones químicas que puede realizar un radical libre:

1. Robo de hidrógeno. En este mecanismo, el radical libre interactúa con otra molécula que funciona como un donador de hidrógeno. Como resultado, el radical libre se une a un átomo de hidrógeno y se hace más estable, mientras que el donante se convierte en un radical libre.
2. Adición. En este caso, el radical libre se une a una molécula más estable, lo que convierte a la molécula receptora en un radical libre.
3. Terminación. En donde dos radicales libres reaccionan entre sí para formar un compuesto más estable.

4. Desproporción. Consiste en que dos radicales libres idénticos entre sí reaccionan entre ellos mismos, pero uno actúa como donador y el otro como aceptor de electrones y, de esta manera, se forman dos moléculas más estables.

Los radicales libres de importancia para los seres vivos se clasifican de acuerdo con el tipo de átomo del que provienen (Cuadro 1). Así, existen radicales libres derivados del oxígeno (también llamados especies reactivas derivadas del oxígeno o ROS) y los radicales libres derivados del nitrógeno (también llamados especies reactivas derivadas del nitrógeno o RNS). A su vez, ambos muestran varios tipos de prorradicales, que son moléculas que, bajo ciertas circunstancias, pueden convertirse en radicales libres.^{12,23-27}

Radicales libres derivados del oxígeno

Un elemento químico frecuentemente implicado en la formación de radicales libres

Cuadro 1. Principales especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno y sus correspondientes prorradicales

Especies reactivas derivadas del oxígeno	
Radical libre	Prorradical
Superóxido (O ₂ •)	Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂)
Radical hidroxilo (OH•)	Ácido hipocloroso (HOCl)
Radical peroxilo (R-O ₂ •)	Ácido hipobromoso (HOBr)
Radical alcoxilo (RO•)	Ozono (O ₃)
Hidroperoxilo (HO ₂ •)	Oxígeno singulete (¹ Δg)
Especies reactivas derivadas del nitrógeno	
Radical libre	Prorradical
Óxido nítrico (NO•)	Ácido nitroso (HNO ₂)
Dióxido de nitrógeno (NO ₂ •)	Catión nitrosilo (NO ⁺)
	Anión nitrosilo (NO ⁻)
	Tetróxido de dinitrógeno (N ₂ O ₄)
	Trióxido de dinitrógeno (N ₂ O ₃)
	Peroxinitrito (ONOO ⁻)
	Ácido peroxinitroso (ONOOH)
	Catión nitrilo (NO ₂ •)
	Alquil-peroxinitrito (R-OONO)

es el oxígeno. El oxígeno molecular (O_2) es esencial en la célula dado el papel que juega en la cadena respiratoria, pues es responsable de la producción de adenosín trifosfato (ATP), requerido para todas las funciones celulares. En la cadena respiratoria, la molécula de oxígeno puede aceptar un total de cuatro electrones y sus correspondientes protones, uno a la vez, lo que genera dos moléculas de agua. Durante este proceso, se forman consecutivamente radicales libres derivados de oxígeno como productos intermedios en la cadena respiratoria; sin embargo, debido a que son compuestos muy inestables y rápidamente pueden reaccionar agregando electrones o protones, se convierten en agua antes de que puedan dañar a la célula. De todo el oxígeno molecular que pasa por la cadena respiratoria, sólo 2 a 3% se transforma en radicales libres.²³⁻²⁷

La cadena respiratoria en las mitocondrias es la principal fuente de radicales libres derivados del oxígeno en el organismo; no obstante, existen otras reacciones de óxido-reducción localizadas en distintos organitos intracelulares y que son catalizadas por las enzimas NADPH reductasa, la xantino-oxidasa, la citocromo C reductasa y otras deshidrogenasas que también generan radicales. Los principales radicales libres derivados del oxígeno que se producen son el superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo (OH^{\bullet}) y el radical peróxido ($O_2^{\bullet-}$), que normalmente existe como el prorradiado peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que proviene del $O_2^{\bullet-}$ y tiene la capacidad de formar radicales libres derivados del oxígeno cuando las condiciones le son favorables. El $O_2^{\bullet-}$ y el H_2O_2 son tóxicos para las células, el más reactivo y potencialmente más dañino es el radical hidroxilo, que puede generarse espontáneamente por dos reacciones catalizadas por un metal de transición en una reacción llamada de tipo Fenton, o a partir del H_2O_2 y del $O_2^{\bullet-}$, en una reacción de tipo Haber-Weiss.²³⁻²⁹

En condiciones extremas del metabolismo intermedio, la función y la integridad de las membranas mitocondriales se ven comprometidas por el "ataque" a los lípidos de la membrana originado por las especies reactivas derivadas de oxígeno, lo que puede ocasionar un escape de estas especies desde la mitocondria hacia el medio citoplasmático, acrecentando progresivamente el daño a la célula que puede expresarse como inactivación de enzimas que son esenciales en las rutas metabólicas; inducir mutaciones en el ADN, o cualquier otra alteración en los procesos biológicos de las células.^{23,25,30}

Radicales libres derivados del nitrógeno

El radical que más atención ha tenido en los últimos tiempos es el óxido nítrico (NO^{\bullet}). Es un gas sumamente difusible, soluble en lípidos y de vida corta, generado a partir de la conversión de L-arginina en L-citrulina a través de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), de la cual se conocen tres isoformas: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e inducible (iNOS). La nNOS y la eNOS son enzimas constitutivas reguladas en relación con su actividad, mientras que la iNOS es regulada transcripcionalmente. Todas las enzimas óxido nítrico sintasa que se encuentran en los mamíferos son hemoproteínas que requieren nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y oxígeno para producir óxido nítrico, y usan flavín adenín dinucleótido (FAD) y flavín mononucleótido (FMN) como cofactores. El óxido nítrico media efectos fisiológicos cuando se produce en bajas cantidades; sin embargo, también está involucrado en la citotoxicidad cuando se genera en exceso.²⁶⁻³¹

Debido a que el óxido nítrico es un gas sumamente difusible y no puede ser almacenado en el organismo, cuando una célula lo produce escapa a través de la membrana celular y se difunde a las proximidades. Esa misma propiedad de atravesar las membranas permite al óxido nítrico afectar a



otras células sin necesidad de receptores en la superficie. Se trata, por tanto, de una molécula-señal que puede ser liberada desde cualquier parte de la célula y actuar sobre la misma célula que la produce o cualquier otra en las proximidades que pueda responder a ella.^{11-13,35-39} También esta molécula es sumamente reactiva para los centros hemo de las proteínas que controlan el tono vascular, por lo que tiene un papel muy importante en la regulación del calibre vascular controlado por este tipo de mecanismos.³¹⁻³⁶

Para lograr tal diversidad de efectos, el óxido nítrico puede unirse covalentemente a metales de transición o a los grupos tiol de los aminoácidos de las proteínas y producir moléculas “activadas” a las que la célula sea sensible.³¹⁻³⁶ Este tipo de moléculas puede modificar directamente la actividad de una enzima o receptor membranal que, bajo ciertas circunstancias, alteran la transcripción de una proteína determinada.^{23-25,30-36}

Además, en los medios intracelular y extracelular, si la producción de óxido nítrico es mayor a lo normal o continua, puede existir un “acercamiento” molecular entre éste y el oxígeno para formar nitrito y nitrato; este último reaccionaría rápidamente con el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) para dar origen al peroxinitrito ($ONOO^-$), mismo que es una molécula sumamente reactiva capaz de hidroxilar o nitrosilar los grupos sulfhidrilos y tioéster de las proteínas y lípidos, lo que daña a la célula e induce la oxidación de lipoproteínas, fragmenta las moléculas de ADN, disminuye los sistemas antioxidantes de la célula y ocasiona nitración de proteínas clave en los sistemas de señalización inter e intracelulares, entre otras.³⁶⁻⁴⁰ El $ONOO^-$ crea un conjugado en equilibrio con su forma ácida ($ONOOH$), que se descompone en radical hidroxilo (OH^{\bullet}) y dióxido de nitrógeno (NO_2^{\bullet}). Este último es mucho más reactivo que el óxido nítrico y tiende a alterar rápidamente los grupos tiol de las proteínas, por lo que, junto con el OH^{\bullet} , son

una pareja de radicales libres muy tóxica para la célula.^{23,25,36-39}

Una vez que se forman los radicales libres, éstos “atacan” a las principales macromoléculas de la célula y modifican su estructura, actividad o ambas, que resulta en la alteración general de los organitos celulares. De esta forma, los radicales libres derivados del oxígeno peroxidizan los ácidos grasos de las membranas biológicas, lo que daña su fluidez y permeabilidad; además de que puede alterar la unión de enzimas y receptores a la membrana.^{23,25,38,39} Las especies reactivas de nitrógeno pueden nitrosilar diversas macromoléculas y alterar su estructura, como es el caso de las moléculas de ADN en donde provocan, junto con las especies reactivas de oxígeno, rotura de la cadena de nucleótidos; si el daño es extenso, la célula será incapaz de funcionar y morirá, ya sea por necrosis o apoptosis en donde la membrana celular y otros organelos son “atacados” por los radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, poniendo en riesgo la integridad del tejido y, en su caso, el órgano afectado.³⁶⁻⁴¹

Antioxidantes

Debido a que los radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno se originan naturalmente durante los procesos metabólicos de la célula; ésta ha desarrollado diversos mecanismos de protección que previenen su formación o promueven la detoxificación. Un antioxidante es una estructura molecular capaz de prevenir o evitar la oxidación de otra molécula, ya sea por interacción y estabilización de especies reactivas o por la transformación de éstas en configuraciones más estables y de reactividad reducida. Los antioxidantes representan un grupo variado de elementos que tienen una función homeostática de gran importancia, como es el control de las concentraciones fisiológicas de radicales libres, manteniéndolos por debajo de sus umbrales citotóxicos.^{23,25,42-44}

Los antioxidantes biológicos pueden dividirse en dos grandes grupos de moléculas: a) las que tienen una estructura compleja y elevado peso molecular, que constituyen el grupo de las enzimas antioxidantes; y b) antioxidantes de menor tamaño y peso molecular, entre los que se encuentran: vitaminas E y C, glutatión reducido (GSH), ácido úrico, carotenos, compuestos fenólicos, etc. A cada uno de ellos corresponde la estabilización de uno o más radicales libres en el compartimento celular adecuado.^{23,25-27,43-45}

Las enzimas conforman el grupo de compuestos con propiedades antioxidantes más importante; de ellas, se estudian principalmente la enzima superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (GPX), ya que actúan en sincronización para reducir o eliminar eficientemente a los radicales libres $O_2\bullet^-$ y al H_2O_2 para transformarlos en agua y oxígeno. Al mismo tiempo, estas enzimas evitan la interacción entre los anteriores radicales libres en presencia o ausencia de metales de transición y, así, inhiben la producción del más reactivo, que es el radical hidroxilo que puede formarse a través de las reacciones tipo Haber-Weiss y Fenton. Al inhibir la formación de $O_2\bullet^-$ disminuye la probabilidad de la interacción entre esta molécula y el óxido nítrico, evitando la formación de ONOO⁻ y otros radicales libres.^{23,25-27,43-45}

La superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa son las enzimas antioxidantes más importantes que juegan un papel muy destacado como sistemas de desintoxicación dentro de las células, particularmente en el hepatocito.²³⁻²⁶

La enzima superóxido dismutasa se encarga de la dismutación de radicales $O_2\bullet^-$ a H_2O_2 ; esta última molécula, aunque más estable, sigue teniendo una alta reactividad. Existen dos variantes moleculares de la enzima: Cu/Zn-SOD, localizada en el citosol con una variante extracelular;

y la Mn-SOD que se localiza en la mitocondria. Una vez producido el H_2O_2 , por acción de la superóxido dismutasa, entra en juego la catalasa, que se encarga de la dismutación y peroxidación de dos moléculas de H_2O_2 para producir oxígeno y agua. Por su parte, la glutatión peroxidasa elimina hidroperóxidos y peróxidos orgánicos (ROOH) al mismo tiempo que oxida su sustrato fisiológico, el glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG). Esta enzima muestra una afinidad disminuida para el H_2O_2 , se encarga de la degradación del H_2O_2 a concentraciones bajas y actúa como mecanismo complementario de la catalasa.²³⁻²⁶

Por su parte, las pequeñas moléculas antioxidantes, como las vitaminas C y E, el ácido úrico y el glutatión, entre otras, juegan un papel muy importante como antioxidantes celulares, porque el mecanismo de acción de algunas (por ejemplo, las vitaminas C y E y los β -carotenos) se basa en ser "atrapadores", lo que significa que interactúan directamente con ellas para neutralizarlas o disminuir su reactividad.^{23-27,39-45}

Cuando los mecanismos antioxidantes son insuficientes para contener a los radicales libres derivados del oxígeno o nitrógeno, se da lugar a una condición conocida como estrés oxidativo o estrés nitrosativo, que puede ser de tal magnitud que termine por afectar las funciones principales de la célula e inducir su muerte, ya sea por necrosis o por apoptosis.

Estrés oxidativo y nitrosativo en el hepatocito inducido por el etanol

En los seres vivos, la concentración de radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno es normalmente muy baja y rara vez adquiere valores lo suficientemente altos para provocar una reacción que altere a una molécula vecina. El equilibrio oxidativo del organismo humano es fundamental para la regulación metabólica, por



lo que si el equilibrio entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes se modifica a favor de los primeros, por la producción excesiva de radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno, junto con el debilitamiento de los sistemas antioxidantes, entonces se induce una situación conocida como estrés oxidativo o nitrosativo.^{10,23-27,38,42,43}

El estrés oxidativo es un término que está relacionado con el incremento en la producción de radicales libres derivados del oxígeno y con una baja protección antioxidante provocada por la disminución de las enzimas antioxidantes o de los antioxidantes de bajo peso molecular. Puede detectarse en la célula a través de la medición de los productos de las reacciones oxidativas que tienen los radicales con las macromoléculas (peroxidación lipídica, oxidación del ADN, oxidación de proteínas, etc.), mediante la reducción de moléculas antioxidantes o por la modificación de la actividad de las enzimas antioxidantes.^{23-27,42,43}

Una vez que se conoció la acción oxidativa del óxido nítrico y el hecho de que puede formar un oxidante altamente poderoso como el ONOO- al unirse con el radical $O_2 \bullet$, se ha vinculado invariablemente al estrés oxidativo con el estrés nitrosativo, que es un término que denota el exceso de radicales libres derivados del nitrógeno.^{25-28,42-45}

Los principales efectos citotóxicos generados por el estrés oxidativo-nitrosativo son consecuencia de la interacción de los radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno con los lípidos de las membranas celulares, las proteínas y los ácidos nucleicos. Uno de los daños más representativos es la peroxidación de los lípidos de las membranas biológicas (por ejemplo: membrana celular, membranas mitocondriales, membrana del retículo endoplásmico, etc.).^{23-27,38,42-45} Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en las membranas biológicas son especialmente

vulnerables a la oxidación debido a que tienen en su estructura dobles enlaces $C=C$, lo que hace que sean extremadamente sensibles a la agresión de los radicales libres derivados del oxígeno y las especies reactivas no radicales. El proceso que resulta del ataque a los lípidos de membrana por parte de los radicales libres derivados del oxígeno se conoce como peroxidación lipídica o lipoperoxidación y tiene como producto final al malondialdehído (MDA).^{38,42-45} Éste tiene bajo peso molecular, es de carácter aldehídico y se genera como producto final durante la lipoperoxidación. La toxicidad del malondialdehído se debe a su alta reactividad con las proteínas y con el ADN, en donde forma productos modificados de las bases nitrogenadas como la pirimidopurinona, que es sumamente mutagénica y carcinogénica.⁴³⁻⁴⁵ Cuando se establece el estrés oxidativo-nitrosativo, el daño se observa inicialmente en las macromoléculas y posteriormente en la función de los distintos orgánitos intracelulares, y puede culminar en apoptosis, con la resultante muerte celular.^{4,38,43-45}

El consumo de etanol es un detonante muy importante para la generación de estrés oxidativo-nitrosativo en el hepatocito, y ya sea a corto o a largo plazo, puede desencadenar la muerte de la célula, el tejido y el organismo en general. Algunos factores que están involucrados en la generación de estrés oxidativo-nitrosativo por etanol son: 1) cambios en el estado redox intracelular como resultado del metabolismo oxidativo del etanol; 2) hipoxia celular, porque las alteraciones en el metabolismo redox afectan el consumo de oxígeno y la producción de adenosín trifosfato en la mitocondria.^{4,6-8,13,14}

La oxidación del etanol en el citosol por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa y en el retículo endoplásmico por medio del CYP2E1 utiliza como cofactor una molécula de NAD (o NADPH, respectivamente), convirtiéndola en NADH (o NADP, en su caso) para producir

acetaldehído (Figura 1). El acetaldehído ingresa a la mitocondria, en donde se convierte en acetato por medio de la enzima aldehído deshidrogenasa usando una molécula de NAD^+ (que se transforma en NADH) como cofactor. El aumento en los cocientes NADH/NAD^+ y NADPH/NADP provoca una alteración en el estado redox del citosol y de la mitocondria, lo que a su vez incrementa las relaciones lactato-piruvato y β -hidroxibutirato-acetoacetato, respectivamente.^{4,6-8} En la mitocondria, la oxidación del NADH estimula el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria que genera un exceso de radicales libres derivados del oxígeno, lo que puede generar radicales libres derivados del nitrógeno (Figura 1). Además, los sistemas lanzadera-sustrato de la mitocondria hacen que los equivalentes reductores generados extramitocondrialmente por la oxidación del etanol pasen a la cadena respiratoria, en donde elevan aún más la demanda de oxígeno, con el resultante aumento en la producción de radicales libres derivados del oxígeno en la mitocondria y la inducción de un estado de hipoxia.^{4,6-8,29}

El radical $\text{O}_2 \bullet^-$ creado por la cadena respiratoria mitocondrial es desintoxicado por la enzima superóxido dismutasa, que lo convierte en H_2O_2 , mismo que, si no es transformado a H_2O por la glutatión peroxidasa (usando como cofactor al glutatión reducido), puede reaccionar con metales (por ejemplo, hierro o cobre) mediante Fenton y generar radicales hidroxilo. Con el consumo de etanol se incrementa la producción de radicales libres derivados de oxígeno intramitocondriales, porque los sistemas antioxidantes se ven superados y se consume el glutatión reducido; lo que provoca que las especies generadas en exceso “ataquen” las estructuras mitocondriales (principalmente a los lípidos y proteínas de membrana). Lo anterior ocasiona un “escape” de las especies reactivas de oxígeno hacia el citosol, en donde afectan significativamente al metabolismo celular, alterando los mecanismos de transducción

de señales hormonales y la expresión de genes, aparte de que dispara la producción de citoquinas, hormonas y factores de crecimiento que, a su vez, originan un proceso inflamatorio que incrementa el daño al hepatocito.^{4,6-8,10,13-17}

Además, el estado de hipoxia inducido por el incremento en la demanda de oxígeno estimula la actividad de la enzima iNOS, lo que genera un ambiente citotóxico al potenciarse la producción de óxido nítrico en el citosol y en la mitocondria.⁴⁵⁻⁴⁹ El óxido nítrico así formado puede interactuar con el $\text{O}_2 \bullet^-$ (generado en el citosol y en la cadena respiratoria) para crear ONOO- y de esta manera, acrecentar el daño al hepatocito (Figura 1). La enzima iNOS no sólo se expresa en los hepatocitos, también en las células de Kupffer, en las células estelares y las células vasculares, lo que le da una amplia gama de actividad dentro del hígado. Asimismo, la expresión de la iNOS es instigada por la interleucina 1β (IL- 1β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y el lipopolisacárido.⁴⁹⁻⁵³

El hígado no sólo está conformado por hepatocitos, durante la ingestión crónica de etanol se incrementa en su tejido el número de macrófagos y neutrófilos. Estas células elaboran una gran cantidad de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, porque son “activadas” por diversos factores humorales y ocurre en ellas el “estallamiento oxidativo” (estrés oxidativo), en el que liberan en abundancia radicales libres derivados del oxígeno (sobre todo $\text{O}_2 \bullet^-$ y $\text{OH} \bullet$, además de agentes prooxidantes como el H_2O_2) que generan, por su parte, radicales libres derivados del nitrógeno.^{4,6,45-53}

La “activación” de las células del sistema inmunitario que están en el hígado (principalmente células de Kupffer), provocada por el etanol, hace que éstas secreten citocinas y quimiocinas proinflamatorias que incrementan

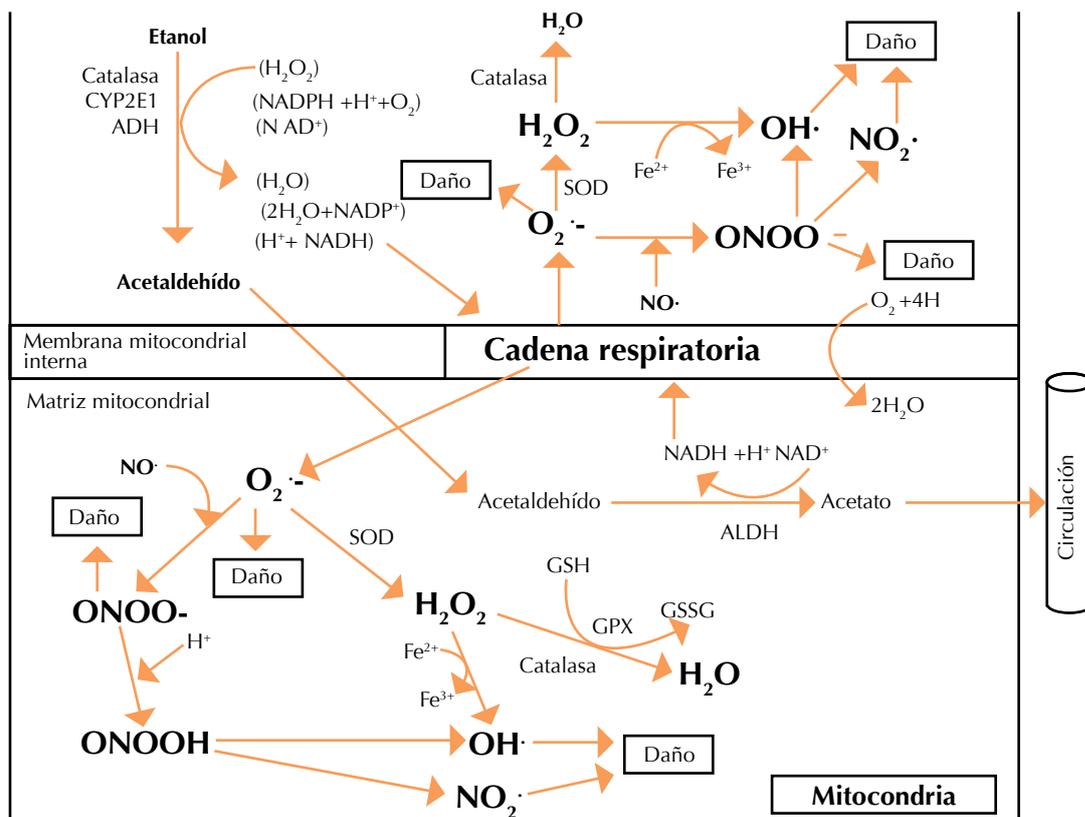


Figura 1. Esquema representativo de la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno como consecuencia del metabolismo oxidativo del etanol en el hepatocito.

el “reclutamiento” de macrófagos y neutrófilos en ese órgano, lo que contribuye a perpetuar su proceso inflamatorio.^{45,51-53} Además de todo lo mencionado, la producción de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno puede activar el factor de transcripción NF-κB, sensible a los cambios en el estado redox de la célula, que induce la transcripción de un gran rango de genes que están implicados en el proceso inflamatorio, como las citocinas (TNF-α, IL-6 y IL-1β), quimiocinas y moléculas de adhesión.⁴⁷⁻⁵³

Por su parte, la hipoxia en el hepatocito, instigada por el metabolismo del etanol, provoca el cambio de actividad de la xantina reductasa

a xantina oxidasa, con lo que se incrementa la elaboración de O₂^{•-} y H₂O₂. La principal función fisiológica de la xantina oxidasa es la oxidación de la hipoxantina y de la xantina a ácido úrico, que es el producto final del catabolismo de las bases púricas en el humano.⁵⁴ La xantina oxidasa está fundamentalmente bajo la forma deshidrogenasa NAD⁺-dependiente. La forma deshidrogenasa se puede convertir en oxidasa mediante la oxidación de grupos sulfhidrilos, este paso es reversible, o por un proceso proteolítico, mismo que es irreversible y está catalizado por una proteasa calcio-dependiente que libera un fragmento peptídico de 20 kDa de cada subunidad. La forma deshidrogenasa utiliza

como aceptor de electrones el NAD^+ durante la oxidación de la hipoxantina, mientras que la forma oxidada usa al O_2 y genera $\text{O}_2\bullet^-$. La hipoxia y algunos mediadores de la inflamación, como el $\text{TNF-}\alpha$, también inducen la conversión de la forma deshidrogenasa a la oxidasa.⁵⁴⁻⁵⁶ Durante la hipoxia ocurre, por una parte, la acumulación de hipoxantina debido a la degradación masiva del adenosín trifosfato y, por otra, la conversión intracelular de la forma deshidrogenasa a la oxidasa. Así, la xantina oxidasa cataliza la oxidación de la hipoxantina acumulada en la fase hipóxica con la consiguiente formación del radical $\text{O}_2\bullet^-$ y el consecuente daño oxidativo a las estructuras celulares.⁵⁴⁻⁵⁶

Algunos de los procesos mencionados ocurren de manera concomitante a la ingestión aguda o crónica de etanol y varios de ellos, si no es que todos, afectan al hepatocito y al hígado en general. El daño celular debido al estrés oxidativo-nitrosativo provocado por la generación de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno desempeña un papel muy importante en la patogénesis de muchas enfermedades hepáticas.

CONCLUSIONES

El proceso de la inducción del estrés oxidativo-nitrosativo que sucede en el hígado ante el consumo de etanol implica la conjugación de varios factores que influyen en el desequilibrio de prooxidantes y antioxidantes del hepatocito. El estudio de los factores que determinan el aumento en la generación de los radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno en el hígado por la ingestión aguda o crónica de etanol, es de gran trascendencia, porque permitirá disminuir los daños que estos radicales ocasionan en el hepatocito. Además, aunque en la actualidad se conoce bastante acerca de los mecanismos fisiopatológicos de daño al hígado por el consumo de etanol y el papel que los radicales libres

derivados del oxígeno y del nitrógeno juegan en esos procesos, aún no se sabe con exactitud el alcance del daño ni cómo prevenirlo.

Las investigaciones encaminadas a conocer la capacidad del etanol para promover estrés oxidativo-nitrosativo y la función de los radicales libres derivados del oxígeno y el nitrógeno en el daño hepático inducido por este tóxico son de gran importancia, porque permitirán el desarrollo de medicamentos efectivos y específicos, capaces de bloquear la acción de los radicales y, en consecuencia, el efecto tóxico del etanol.

La aplicación de nuevos procedimientos experimentales, así como la identificación de posibles biomarcadores que sean confiables y sensibles, es un gran avance que puede contribuir a implantar un adecuado sistema de prevención y diagnóstico para detectar, en lo posible, el daño temprano al hígado ocasionado por la ingestión de etanol, porque dicho órgano es una parte vital de nuestro cuerpo debido a que se encarga del soporte metabólico del organismo.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. José Gutiérrez Salinas agradece el apoyo del Programa de Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE (clave E015). La Dra. Liliana García Ortiz agradece el apoyo del CONACyT (Fondo Sectorial en Salud; Salud 2012-01-181582). El Dr. Paul Mondragón Terán agradece el apoyo del CONACyT (Apoyo Complementario para la Adquisición de Equipo Científico núm. 188458-2012). Los autores agradecen al ingeniero en alimentos Jorge E López Ochoa por su ayuda en la recuperación de la información bibliográfica y a la Srita. Cinthia Santiago Nicolás (ambos de la División de Investigación Biomédica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE) por su ayuda en el trabajo secretarial.



REFERENCIAS

1. Grant BF, Dufour MC, Harford TC. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1988;8:12-25.
2. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63:49-63.
3. WHO Library Cataloguing-in-Publication Date. Global status report on alcohol and health. Switzerland: World Health Organization; 2011:1-85.
4. Caballería J. Current concepts in alcohol metabolism. *Ann Hepatol* 2003;2:60-68.
5. Mezey E. Alcoholic liver disease: roles of alcohol and malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2709-2718.
6. Lieber CS, de Carli LM, Rubin E. Sequential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:437-441.
7. Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J* 2001;15:1335-1349.
8. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *Adv Pharmacol* 1997;38:601-628.
9. Husain K, Mejia J, Lalla J, Kazim S. Dose response of alcohol induced changes in BP, nitric oxide and antioxidants in rat plasma. *Pharmacol Res* 2005;1:337-343.
10. Ambade A, Mandrekar M. Oxidative stress and inflammation: Essential partners in alcoholic liver disease. *Int J Hepatol* 2012; Article ID 853175, 9 pages.
11. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003;27:277-284.
12. Zakhari S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29:245-254.
13. Lieber CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta* 1997;257:59-84.
14. Lieber CS. Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Semin Hematol* 1980;17:85-99.
15. Lange LG, Sobel BE. Mitochondrial dysfunction induced by fatty acid ethyl esters, myocardial metabolites of ethanol. *J Clin Invest* 1983;72:724-731.
16. Lieber CS. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:573-592.
17. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: Its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004;34:9-19.
18. Siegmund SV, Brenner DA. Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:102-109.
19. Israel Y, Orrego H, Carmichael FJ. Acetate-mediated effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:144-148.
20. Hoek JB, Cahill A, Pastorino JG. Alcohol and mitochondria: A dysfunctional relationship. *Gastroenterology* 2002;122:2049-2063.
21. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63:49-63.
22. Hasumura Y, Teschke R, Lieber CS. Characteristics of acetaldehyde oxidation in rat liver mitochondria. *J Biol Chem* 1976;251:4908-4913.
23. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1-85.
24. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Inter J Pharma Sci Res* 2010;1:185-192.
25. Saltman P. Oxidative stress: a radical view. *Semin Hematol* 1989;26:249-256.
26. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
27. Radi R. Nitric oxide, oxidants and protein tyrosine nitration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4003-4008.
28. Yang D, Felétou M, Boulanger CM, Wu HF, et al. Oxygen-derived free radicals mediate endothelium-dependent. *Br J Pharm* 2002;136:104-110.
29. Lluís-Duquez JM. Relevancia del acetaldehído, la hipoxia y la mitocondria en la hepatopatía alcohólica. Tesis de grado. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona 2004:1-35.
30. Kurban S. The effect of alcohol on total antioxidant activity and nitric oxide levels in the sera and brains of rats. *Turk J Med Sci* 2008;38:199-204.
31. Elahi MM, Matata BM. Significance of the nitrosative-oxidative stress disequilibrium on endothelial dysfunction during cardiac development. *Oxid Antioxid Med Sci* 2013;2:73-82.
32. Hausladen A, Privalle CT, Keng T, DeAngelo J, Stamler JS. Nitrosative Stress: Activation of the transcription factor OxyR. *Cell* 1996;86:719-729.
33. Little C, O'Brien PJ. Mechanism of peroxide inactivation of the sulphhydryl enzyme glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Eur J Biochem* 1969;10:533-538.
34. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, et al. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 1993;364:626-632.
35. Van der Vliet A, Eiserich JP, Halliwell B, Cross CE. Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity. *J Biol Chem* 1997;272:7617-7625.
36. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann. Rev. Biochem* 1989;58:79-110.

37. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamin E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 1992;669:7-20.
38. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.
39. Mikkelsen RB, Wardman P. Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene* 2003;22:5734-5754.
40. García-Medina JJ. Estado oxidativo-metabólico y afectación retiniana en diabetes mellitus e hipertensión arterial. Seguimiento a cinco años. Universitat de Valencia, Facultat de Medicina i Odontologia; Departamento de Cirugía, Tesis doctoral, Servei de Publicacions, ISBN:84-370-6471-62006, 2006;24-39.
41. Deng XS, Deitrich RA. Ethanol metabolism and effects: nitric oxide and its interaction *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:145-153.
42. Nakazawa J, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Japan J Physiol* 1996;46:15-32.
43. Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning). *Free Rad Res* 1999;31:261-272.
44. Gutiérrez-Salinas J, Morales-González JA. Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito. *Med Int Mex* 2004;20:287-295.
45. Pachter P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87:315-424.
46. Szabo C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicol Lett* 2003;140-141:105-112.
47. Zhao W, Diz Robbins ME. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. *Br J Radiol* 2007;80:S23-S31.
48. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:434-456.
49. Oekonomaki E, Notas G, Mouzas IA, Valatas V, et al. Binge drinking and nitric oxide metabolites in chronic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2004;39:106-109.
50. Fialkow L, Wang Y, Downey GP. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med* 2007;42:153-164.
51. Chandel NS, Trzyna WC, McClintock DS, Schumacker PT. Role of oxidants in NF-kappa B activation and TNF-alpha gene transcription induced by hypoxia and endotoxin. *J Immunol* 2000;165:1013-1021.
52. Jobin C, Sartor RB. The I kappa B/NF-kappa B system: A key determinant of mucosal inflammation and protection. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:451-462.
53. McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:497-502.
54. Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand* 1986;548:87-99.
55. McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:1346-1352.
56. Tan S, Yokoyama Y, Dickens E, Cash TG, et al. Xanthine oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. *Free Radic Biol Med* 1993;15:407-414.



Enfermedades neurodegenerativas ¿una consecuencia ineludible de envejecer?

RESUMEN

Se trata de una breve reseña –desde la perspectiva de los autores– de los fenómenos que participan en el proceso de envejecimiento cerebral, sus diferencias de acuerdo con el sexo de la persona que envejece, su vínculo con las enfermedades neurodegenerativas y la gran expectativa que han creado los diversos grupos que investigan al respecto para identificar tempranamente a las personas que sufrirán tal catástrofe e implementar medidas eficaces de profilaxis y tratamiento.

Palabras clave: envejecimiento cerebral, enfermedades neurodegenerativas.

Silvia García¹
Asisclo de Jesús Villagómez-Ortiz²

¹ Maestra en Ciencias, Neuróloga. Coordinadora de Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

² Maestro en Ciencias, Internista e Intensivista. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Neurodegenerative Diseases: an Unavoidable Consequence of Aging?

ABSTRACT

This is a brief overview –from authors' perspective– about the phenomena involved in the brain aging process, the differences by sex of the person who is aging, its association to the neurodegenerative diseases and the great expectations that have created the diverse research groups in this regard to identify early on the people that will suffer such catastrophe, and implement effective measures of prophylaxis and/or treatment.

Key words: brain aging, neurodegenerative diseases.

Recibido: 9 de diciembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dra. Silvia García
rolasil@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García S, Villagómez-Ortiz AJ. Enfermedades neurodegenerativas ¿una consecuencia ineludible de envejecer? Med Int Méx 2014;30:309-311.

Envejecer para las personas es un proceso biológico ineludible a menos que la muerte lo evite; sin embargo, tal proceso tiene diferentes ángulos que van desde el estrictamente biológico hasta las connotaciones culturales que son muy variables, pero que ejercen en los individuos y en su comunidad peculiaridades en la forma en que enfrentan tal eventualidad; en este sucinto documento nos confinaremos a los aspectos biológicos.

El envejecimiento en los seres humanos es la consecuencia de modificaciones morfológicas, fisiológicas y metabólicas que se observan en los tejidos estrecha y proporcionalmente vinculados con el paso del tiempo siempre y cuando el individuo no padezca enfermedad alguna ni esté expuesto a factores externos que causen tal afección; esta eventualidad suele preludiar el ocaso de la persona¹ para lo que estamos genéticamente programados.

Si bien la pérdida de capacidades asociadas con la juventud en cada órgano y sistema del ser humano es causa de congoja, el envejecimiento cerebral provoca mayor inquietud porque erróneamente supone la pérdida de las capacidades intelectuales, grandes limitaciones y dependencia.

El envejecimiento cerebral tiene muchas acepciones y aristas; funcionalmente se entiende como el menoscabo de la capacidad de adaptación y, de manera más biológica, incluye una serie de cambios anatómicos y funcionales entre los que destacan: disminución del peso y volumen del encéfalo, disminución del grosor de la corteza cerebral, mengua de las neuronas corticales y de los núcleos subcorticales, reducción de la sustancia gris (a partir de la tercera década de la vida) y la sustancia blanca (al final de la sexta);² en el interior de las células hay aumento de gránulos de lipofuscina, agregados amorfos (amiloides) alrededor de los vasos y cambios hipertróficos en la glía astrocitaria, sin dejar de

mencionar las limitación de la formación de nuevas sinapsis y huellas mnésicas.³ Las capacidades funcionales cerebrales suelen enlentecerse pero no perderse, una diferencia decisiva que es el dintel entre lo normal y lo patológico, y ciertamente los procesos neuronales son menos prestos, pero se mantienen.⁴

En la persona que envejece la coordinación motora es menos eficiente y los patrones del sueño se transforman, hay cambios neuroendocrinos que generan un decremento hormonal, principalmente los estrógenos, con importantes repercusiones en la función hipotalámica y el metabolismo sistémicos, particularmente en las mujeres, lo que implica ciertas diferencias en el proceso de envejecimiento en cada sexo. Debido a sus propiedades neurotróficas, los estrógenos participan en la integridad neuronal y en la plasticidad del sistema nervioso central, además, están implicados en la reducción de la apolipoproteína E, el beta amiloide, la regulación de la acetilcolina, del GABA y las aminas biogénicas (noradrenalina, serotonina y dopamina) implicadas en la conducta, ánimo y ciclos sueño-vigilia; los receptores estrogénicos se localizan fundamentalmente en el hipotálamo, el hipocampo y la amígdala, estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria; en tanto que el descenso de la testosterona reduce la actividad sexual, la mineralización ósea, la masa muscular, la memoria de trabajo y la fluidez verbal.

El proceso de envejecimiento puede adelantarse a los tiempos en que normalmente debe ocurrir; esta "anticipación" depende de condiciones genéticas en las que tenemos pocas oportunidades de incidir,⁵ pero también, y de manera preponderante, de factores ambientales, por lo que un plan de vida saludable es la mejor estrategia para lograr un envejecimiento exitoso.

En este sentido, si bien envejecer es un proceso de "desgaste" fisiológico al que idealmente



debemos llegar en las mejores condiciones y con la mejor actitud, también es cierto que nos predispone a padecer enfermedades propias de esa etapa de la vida, particularmente los padecimientos neurodegenerativos y éste⁶ es el punto crítico donde diferenciar clínica y molecularmente una entidad de la otra⁷ resulta una meta para innumerables grupos de investigadores porque si logramos detectar oportunamente a las personas que padecerán durante la vejez alguna de estas enfermedades tendremos mejores alternativas para evitar o retrasar su aparición e idealmente se podrían desarrollar tratamientos eficaces cuando sobrevengan las enfermedades.

Las dos entidades neurodegenerativas más frecuentes en el mundo son la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, ambos padecimientos sumamente incapacitantes son producto del depósito y propagación de proteínas anormales⁸ y representan en los países industrializados, cuyas poblaciones mayores de 65 años se incrementan logarítmicamente, una gran erogación en gastos de salud⁹ y para los enfermos y su entorno un importante desgaste físico, emocional y económico; de ello que sean las dos enfermedades neurodegenerativas más estudiadas.

Desde hace algunos años en la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de

Noviembre del ISSSTE un grupo de estudiosos de las neurociencias de diversas unidades del ISSSTE hemos implementado investigaciones básicas y aplicadas para entender mejor estas enfermedades, su diagnóstico y tratamiento en nuestra población, uniéndonos al entorno mundial de estos padecimientos y ofreciendo nuevos conocimientos que permitirán proporcionar mejores expectativas a estos enfermos.

REFERENCIAS

1. Escobar Izquierdo A. Envejecimiento cerebral normal. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2001;2:197-202.
2. Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, Sexton G, et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998;51:1555-1562.
3. Mrazek RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1269-1275.
4. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res* 2006;157:81-109.
5. Gouras GK. Convergence of synapses, endosomes, and prions in the biology of neurodegenerative diseases. *Int J Cell Biol* 2013;2013:141083. Epub 2013 Nov 7.
6. Johansson BB. Brain plasticity in health and disease. *Keio J Med* 2004;53:231-246.
7. Holmes BB, Diamond MI. Cellular mechanisms of protein aggregate propagation. *Curr Opin Neurol* 2012;25:721-726.
8. Frost B, Diamond MI. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:155-159.
9. Stefanacci RG. The costs of Alzheimer's disease and the value of effective therapies. *Am J Manag Care* 2011;17:356-362.



Breve crónica de la definición del síndrome metabólico

RESUMEN

A partir de los primeros hallazgos de los estudios poblacionales Framingham, la comunidad médica ha puesto gran interés en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y ha evidenciado la coexistencia de padecimientos. Oficialmente, el síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven llamó "síndrome X" a la agrupación de resistencia a la insulina-hiperinsulinemia (disglucemia), dislipidemia e hipertensión, "nueva" entidad nosológica que en 1999 la Organización Mundial de la Salud denominó "síndrome metabólico". De hecho, la agrupación de estos factores de riesgo cardiovascular se reconoció desde épocas antiguas y a lo largo de la historia ha recibido diferentes nombres, como "síndrome hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia", "síndrome plurimetabólico", "obesidad diabetógena", etc. Múltiples asociaciones internacionales han buscado establecer definiciones operacionales, modificando la importancia o los valores de corte de determinadas variables. Este artículo describe los antecedentes históricos y los avances científicos que permitieron llegar a compilar el síndrome, así como las diferentes definiciones operativas y variables que se han utilizado para diagnosticarlo.

Palabras clave: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión.

A Brief Chronic of Metabolic Syndrome Definition

ABSTRACT

Since the first results from the Framingham Heart Study, the medical community has gained interest in the risk factors for developing cardiovascular diseases, because there is evidence of the coexistence of conditions. The metabolic syndrome officially appeared in 1988, when Gerald Reaven described "syndrome X" as the association of insulin resistance/hyperinsulinemia (dysglycemia), dyslipidemia and hypertension and his new entity got its name by WHO in 1999. In fact, the association of this cardiovascular risk factors is known since ancient times and, through history, has been given many names, such as "hypertension-hyperglycemia- hyperuricemia syndrome", "plurimetabolic syndrome", "diabetogenic obesity", etc. Numerous international organizations have sought to establish operational definitions, modifying the importance and/or the cutoff values for certain variables. This paper describes the historical background and scientific advances that allowed establishing the syndrome, as well as the different operating variables and definitions that have been used to diagnose it.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, hypertension.

Víctor Hugco Córdova-Pluma¹
Guadalupe Castro-Martínez²
Alberto Rubio-Guerra³
Martha Elena Hegewisch⁴

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

² Jefa de Posgrado de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle A.C.

³ Jefe de Enseñanza e Investigación, Hospital General Ticomán, Servicios de Salud de la Ciudad de México.

⁴ Coordinadora editorial de GENYCA-Innova en México.

Recibido: 23 de enero 2014

Aceptado: marzo 2014

Correspondencia

Víctor Hugco Córdova Pluma
Hospital Ángeles del Pedregal
Camino a Santa Teresa 1055
consultorio 1030, torre Ángeles
10700 México, DF
vhcordova@hugcocordova.org

Este artículo debe citarse como

Córdova-Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. Med Int Méx 2014;30:312-328.



Aunque existe una diferencia entre las descripciones de esta relativamente joven entidad, como se discutirá más tarde, todas coinciden en que se distingue por disglucemia (diabetes mellitus no insulino dependiente [tipo 2]/hiperglucemia), obesidad, hipertensión y dislipidemia. Por ende, para hablar de los antecedentes del síndrome metabólico debemos revisar la historia, brevemente, de cada una de sus partes y cómo fue que entraron en conjunción.

Obesidad

La obesidad es tan antigua como la humanidad, durante la prehistoria, cuando las causas de muerte eran pestes y hambrunas, la selección natural eligió a los individuos que podían acumular la mayor cantidad de grasa del menor alimento posible. El valor se puede apreciar en las figuras de la Edad de Piedra, como las Venus de Willendorf¹ y de Hohle Fels; ambas tienen mamas péndulas, asimétricas, abdómenes flácidos y glúteos redondeados, que no son compatibles con embarazo.²

La agricultura y ganadería gradualmente redujeron el precario suplemento de alimentos.^{1,2} El concepto religioso de un paraíso donde abunda el alimento, ser ofrenda a los dioses y celebrar eventos con festines,¹ así como los registros de periodos de hambrunas, lograron que la obesidad se considerara buena, deseable y símbolo de estatus.¹⁻³ Por ejemplo, la Reina de Punt es representada como una figura obesa; la Biblia refiere que el rey de Moab era “un hombre muy gordo” (Jue 3:17) y las mujeres ricas de Samaria son llamadas “vacas de Basán” (Am 4:1).³

Sushruta (600 aC) reconoció a la obesidad como un problema y consideró que se debía a la vida sedentaria.^{4,5} Hipócrates (460-370 aC) reportó que “la muerte súbita es más común en los que son naturalmente gordos”, la asoció con infertilidad² y con fatigabilidad.¹

A pesar de los escritos hipocráticos, el ideal de belleza femenino era ser obesa, hecho que persistió hasta las primeras décadas del siglo XX; los personajes literarios obesos son descritos como alegres, amables y adorables, mientras que los delgados tienen personalidades caóticas.¹ De hecho, el término “obesidad” aparece en el lenguaje inglés en el siglo XVII;¹ en 1620, Tobías Venner publicó “Via recta ad vitam longam”, donde decía: “Dejen que aquellos que temen a la obesidad, esto es, los que no quieren ser gruesos... no sólo preservarán su salud, sino que también mantendrán sus cuerpos de ser indecorosamente corpulentos”.⁶

Durante el siglo XIX y principios del XX, la opinión médica era que tener 20 a 50 libras de exceso de peso era saludable, pues proveía una reserva de “vitalidad” para soportar una enfermedad, mientras que ser delgado no era sano y se atribuía a neurastenia.¹ Las primeras alarmas del sobrepeso sonaron gracias a las compañías de seguros, porque estudios actuariales lo ligaron con aumento en la mortalidad; para el decenio de 1930, la comunidad médica lo aceptó como un problema, pero fue en el decenio de 1960 que empezó el estudio de la obesidad y la grasa corporal se describió como un órgano con sus propias hormonas, receptores, genética y biología celular.^{1,6}

Diabetes mellitus

El primer registro que se tiene acerca de la diabetes mellitus data de 1552 aC y se encuentra en el Papiro de Ebers, donde el médico egipcio Hesy-Ra describió “orinar en exceso con pérdida de peso”.^{7,8} En 600 aC Sushruta la explicó como una enfermedad con producción de orina dulce en exceso y la llamó “*madhumeha*”, que significa “miel como orina”.^{4,9,10} Alrededor de 120 dC, Areteo de Capadocia proporcionó la primera descripción médica completa de diabetes mellitus, a la que equiparó con “el

derretimiento de la carne y las extremidades hacia la orina"; la palabra diabetes proviene del griego "diabaino", que significa "a través" o "sifón".¹¹ Avicenna (980-1037 dC) observó gangrena diabética y creó un remedio herbal.¹⁰ En 1798 John Rollo añadió el término "mellitus" para diferenciarlo de otras formas de diabetes, en las que la orina no tenía sabor.¹⁰ Apollinaire Bouchardat reportó la desaparición de glucosuria en sus pacientes diabéticos que estuvieron bajo racionamiento durante el sitio de París (1871), por lo que indicó dietas individualizadas para tratar la enfermedad.⁷

Minkowski y von Mering (1889) demostraron que extirpar el páncreas causa diabetes mellitus y en 1901 Opie estableció una conexión con insuficiencia de los islotes de Langerhans.^{7,10} En 1921 Banting y Best (posteriormente se unieron Macleod y Collip) descubrieron la "isletina";¹² el término "insulina" fue usado por primera vez en 1922, cuando Macleod se presentó ante la Asociación de Médicos Americanos y en 1923, Banting y Macleod fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina, que compartieron con Best y Collip.⁷ Para finalizar, en 1936 Himsworth publicó que la diabetes mellitus se divide con base en "insensibilidad a insulina", lo que llevó a su clasificación en tipos 1 y 2.¹³

Hipertensión

La "enfermedad del pulso fuerte" era tratada mediante acupuntura, flebotomía y sanguijuelas desde 2600 aC. La historia moderna empezó cuando en 1628 William Harvey describió al sistema circulatorio y en 1733 Stephen Hales hizo la primera medición de presión arterial.^{14,15} En 1896 se reconoció como una entidad clínica, gracias al invento del esfigmomanómetro por Riva-Rocci¹⁶ y en 1913 Janeway acuñó el término "enfermedad vascular hipertensiva".¹⁴

Obesidad + disglucemia + hipertensión + dislipidemia = síndrome metabólico

A partir de los primeros hallazgos de los estudios Framingham¹⁷ se ha volcado el interés hacia los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares; desde un principio, se evidenciaron las enfermedades que podían coexistir.¹⁸ Oficialmente, el término síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven,¹⁹ durante su Conferencia Banting ante la Asociación Americana de Diabetes, llamó "síndrome X" a la frecuente asociación de hipertensión arterial, alteración en la tolerancia a la glucosa, trastorno en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina y adjudicó a ésta ser el mecanismo fisiopatológico común.¹⁹⁻⁴⁹ Sin embargo, esta asociación se conoce desde hace siglos; el análisis de la momia de Hatshepsut reveló que la reina-faraón de Egipto (1490-1468 aC) padeció diabetes mellitus, obesidad y cáncer.⁵⁰ En la India, Sushruta (600 aC) asoció la diabetes mellitus con obesidad y alteraciones cardíacas y recomendó la práctica del ejercicio físico para tratarlas.^{4,5,9} Morgagni (1682-1771), en su libro "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomem Indagata", describió la asociación de obesidad, con insistencia en la central, con datos altamente sugerentes de hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus e hiperuricemia.⁵¹

En la época moderna, la primera referencia a la asociación de diabetes mellitus y obesidad la hizo Apollinaire Bouchardat en 1875, tras su experiencia en París durante la guerra franco-prusiana y en 1910 Neubauer la hizo entre hipertensión arterial y diabetes mellitus.⁵² En 1920, Paulescu, al hablar de obesidad y diabetes mellitus, dijo: "con mucha frecuencia, la gente obesa su vuelve glucosúrica, como si las dos afecciones representaran dos fases consecuentes del mismo proceso patológico".⁵³ Hitzenberger y Richter-Quittner discutieron la interdependencia entre hipertensión arterial metabólica y vascu-



lar,⁵⁴ así como la relación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus,⁵⁵ pero publicaron sus resultados al terminar la primera Guerra Mundial, porque ambos vivían en Viena.³⁵ El sueco Kylin en 1921⁵⁶ y el español Gregorio Marañón en 1922⁵⁷ publicaron, en alemán y en la misma revista, dos artículos de título idéntico: “Hipertensión arterial y diabetes mellitus”; un año después, Kylin expandió sus observaciones al añadir concentraciones altas de ácido úrico y describir el “síndrome hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia”.⁵⁸ Marañón, en 1927, utilizó el término “prediabetes” para describir estados previos a la enfermedad sospechables ante “hipertensión arterial, obesidad, herencia cargada... etc.”.⁵⁹ En 1947, Jean Vague⁶⁰ dio a conocer la diferencia entre la obesidad androide y ginecoide y asoció la obesidad androide con diabetes mellitus, aterosclerosis, gota y formación de cálculos de ácido úrico.⁶¹

Durante el decenio de 1960, Albrink y Meigs⁶² reconocieron que el tipo de obesidad es un factor decisivo con la dislipidemia e hiperglucemia. Welborn⁶³ relacionó la hiperinsulinemia con hipertensión arterial y enfermedad coronaria, mientras que Reaven⁶⁴ detectó asociaciones entre intolerancia a carbohidratos, hiperlipidemia e infarto agudo de miocardio. Randle y su grupo⁶⁵ revelaron el papel de los ácidos grasos no esterificados en la aparición de resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En esta década inició la serie de denominaciones para síndrome metabólico; una de ellas fue la de Camus,⁶⁶ quien llamó “tri-síndrome metabólico” a la asociación de gota, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Avogaro y Crepaldi decidieron que la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad recibiera el nombre de “síndrome plurimetabólico”,^{67,68} mientras que Mehnert y Kuhlmann⁶⁹ usaron el término “síndrome de afluencia” para la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus. En el decenio de 1970 aparecieron publicaciones que confirmaron las asociaciones, como las de

Moga,⁵³ Hanefeld,⁷⁰ Welborn⁷¹ y Pyörälä,⁷² pero no adoptaron alguno de los sugeridos.

El decenio de 1980 marcó un hito; Ruderman⁷³ reportó que existen sujetos con peso normal, pero “metabólicamente obesos”, porque padecen hiperinsulinemia. Kissebah y su grupo⁷⁴ revelaron que la obesidad central es un marcador pronóstico de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Modan y colaboradores⁷⁵ publicaron que el vínculo entre hipertensión arterial, obesidad e intolerancia a la glucosa es la hiperinsulinemia, además de añadir elevación de ácido úrico;⁷⁶ Landsberg⁷⁷ describió la participación de insulina en hipertensión arterial inducida por obesidad y Fujioka y colaboradores⁷⁸ propusieron una nueva clasificación de obesidad central: de grasa visceral y de grasa subcutánea; por último, Ferranini y su grupo⁷⁹ demostraron que la hipertensión arterial esencial es un estado insulinoresistente.

En el rubro de las denominaciones, Hanefeld y Leonhardt⁸⁰ acuñaron el término “síndrome metabólico” en 1981 y Vague⁸¹ utilizó el término “obesidad diabetógena” al presentarse en el Quinto Congreso de Obesidad. En 1988 Reaven¹⁹ propuso el término “síndrome X” y Kaplan⁸² sugirió que la asociación de obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial recibiera el nombre de “el cuarteto de la muerte”. En 1991, Serjenston y Zimmet⁸³ propusieron el término “síndrome X plus”, cuando además existe hiperuricemia, sedentarismo y edad avanzada. El término “síndrome de resistencia a la insulina” es la recomendación de DeFronzo y Ferrannini⁸⁴ y de Haffner.²⁰

A partir de este punto los diversos nombres empezaron a entrar en conflicto. Zimmet⁸⁵ determinó que existe un mecanismo fisiopatológico común para el “síndrome X plus”, teniendo como telón de fondo la resistencia a la insulina

y Björntrop⁸⁶ utilizó el término “síndrome metabólico” para hablar de la obesidad central y sus consecuencias. Desprès⁸⁷ destacó el papel de la obesidad visceral como un componente del síndrome de resistencia a la insulina. Otros autores, en cambio, siguieron evolucionando en el concepto, pero sin afiliarse a algún nombre, como Yudkin⁸⁸ y Florez.⁸⁹

Surgió la necesidad de establecer bases en común, tanto para un nombre como para los componentes, a fin de evitar términos nuevos o disímbolos, pues las contribuciones persistían. Por ejemplo, en 1996, Shafrir⁹⁰ decidió utilizar el término “*diabesity*”, mientras que Matsuzawa⁹¹ lo llamó “síndrome de la grasa visceral”, término que se sigue utilizando hasta nuestros días, como el equivalente del síndrome metabólico japonés.⁴⁹ El Cuadro 1 muestra una lista de los diversos nombres.

Historia de las definiciones

En 1999, el grupo dedicado a la investigación en diabetes mellitus de la Organización Mundial de la Salud, al publicar su definición funcional, decidió usar el nombre de “síndrome

metabólico”⁹² para el síndrome X de Reaven, pues se cree que al ser endocrinólogo, no estaba familiarizado con la bibliografía cardiológica⁹³ porque el término “síndrome X” había sido acuñado por Kemp⁹⁴ en 1973 para describir al síndrome anginoso con arteriogramas coronarios normales. La definición de la Organización Mundial de la Salud considera que hay evidencia que cita a la resistencia a la insulina como el factor causal común de los componentes individuales del síndrome metabólico;^{20,85,95} aunque, aparentemente, hay una heterogenicidad en la fuerza de la relación de la resistencia a la insulina con los diferentes componentes; cada uno es un factor de riesgo cardiovascular, pero en combinación son mucho más potentes,⁸² lo que indica que el tratamiento no debe enfocarse únicamente al control de la glucosa, sino incluir también estrategias para reducir los factores de riesgo cardiovascular,⁹⁶ porque está bien documentado que las características del síndrome metabólico pueden existir incluso 10 años antes del diagnóstico de alteraciones glucémicas.⁹⁷ El síndrome metabólico con tolerancia normal a la glucosa identifica a sujetos en un grupo de riesgo muy alto de padecer diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), por lo que el tratamiento enérgico temprano puede repercutir en la prevención de la diabetes mellitus 2 y la enfermedad cardiovascular.⁹⁸ Los criterios de la Organización Mundial de la Salud se citan en el Cuadro 2.

Se han descrito otros componentes del síndrome metabólico, como hiperuricemia, alteraciones de la coagulación y aumento de PAI-1, pero no son necesarios para reconocer la afección. Aún así, se reconoce que se necesita una descripción clara de los componentes esenciales en el futuro, junto con datos para apoyar la importancia relativa de cada uno, como criterios internacionalmente aceptados para definir obesidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.⁹²

Cuadro 1. Nombres propuestos para el síndrome metabólico

Nombre	Autor(es), año
Hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia	Kylin, ⁵⁸ 1923
Trisíndrome metabólico	Camus, ⁶⁶ 1966
Síndrome plurimetabólico	Avogaro y Crepaldi, ⁶⁸ 1967
Síndrome de afluencia	Mehnert y Kuhlmann, ⁶⁹ 1968
Síndrome metabólico	Hanefeld y Leonhardt, ⁸⁰ 1981
Obesidad diabetógena	Vague, ⁸¹ 1987
Síndrome X	Reaven, ¹⁹ 1988
El cuarteto de la muerte	Kaplan, ⁸² 1989
Síndrome X plus	Serjenston y Zimmet, ⁸³ 1991
Síndrome de resistencia a la insulina	DeFronzo y Ferrannini, ⁸⁴ 1991 Haffner, ²⁰ 1992
<i>Diabesity</i>	Shafrir, ⁹⁰ 1996
Síndrome de la grasa visceral	Matsuzawa, ⁹¹ 1997



Cuadro 2. Criterios de la Organización Mundial de la Salud de diagnóstico de síndrome metabólico⁹²

Definitivo

Intolerancia a la glucosa o tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus, resistencia a la insulina, o ambos

Dos o más de los siguientes componentes

- Alteración en la regulación de glucosa o diabetes
- Resistencia a la insulina (en condiciones hiperinsulinémicas y euglicémicas, con una captura de glucosa por debajo del menor cuartil para la población de base de la investigación)
- Presión arterial elevada ($\geq 140/90$ mmHg)⁹⁹
- Elevación de triglicéridos plasmáticos (≥ 1.7 mmol/L; 150 mg/dL),⁹⁹ disminución de colesterol HDL < 0.9 mmol/L, 35 mg/dL en hombres; < 1.0 mmol/L, 39 mg/dL en mujeres, o ambos
- Obesidad central: índice de cintura-cadera: hombres > 0.90 ; mujeres > 0.85 , IMC > 30 kg/m² o ambos
- Microalbuminuria:⁹⁹ índice de excreción urinaria de albúmina de 20 mg/min o índice albúmina-creatinina > 30 mg/g

En mayo de 1999, Balkau y Charles,¹⁰⁰ por parte del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina, reconocieron la necesidad de proveer una definición, pues cada publicación usaba sus propios parámetros y, debido a que el síndrome incluye características no metabólicas, consideraron que era más apropiado llamarlo “síndrome de resistencia a la insulina”, porque originalmente fue descrito como causa de resistencia a la insulina; refirieron que los sujetos insulinoresistentes incluyen 25%¹⁰¹ de la población de pacientes que no padecen diabetes mellitus. Por ende, el grupo EGIR¹⁰⁰ sugiere una definición para individuos no diabéticos, en los que el síndrome se distinga por resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayuno y dos de los siguientes parámetros: hiperglucemia (glucosa en ayuno ≥ 6.1 mmol/L), hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento); dislipidemia (triglicéridos > 2.0 mmol/L o colesterol HDL < 1.0 mmol/L o en tratamiento) y obesidad central (circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres). Los autores basaron estas sugerencias en los valores recomendados de presión arterial, triglicéridos y colesterol HDL por parte de la Segunda Fuerza de Tarea Conjunta Europea y de otras asociaciones de prevención coronaria¹⁰² y los de la circunferencia de la cintura en el estudio de Lean y colaboradores.¹⁰³ Los autores establecieron que la obesidad medida por el índice de masa corporal no se considera parte del síndrome y que se ha demostrado que la microalbuminuria

se relaciona con concentraciones de insulina, por lo que debe ser suprimida.

La propuesta del grupo EGIR se realizó como una alternativa a la de la Organización Mundial de la Salud y, debido a que sus diferencias eran menores, no alcanzó el uso internacional,³⁵ pero a un año de las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y del grupo EGIR, Meigs²⁴ inició la polémica en su adecuación y la necesidad real para emitir las.

El tercer intento lo realizó el Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Sangre, propuesto por el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación del Colesterol (ATP III), que fue divulgado de manera provisional en 2001.¹⁰⁴ La publicación final de los criterios apareció en septiembre de 2002¹⁰⁵ y se conocieron como criterios ATP III; el panel comentó la alta prevalencia del síndrome, la ausencia de criterios bien aceptados para su diagnóstico y que los factores generalmente aceptados para constituirlo eran obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, aumento de la presión arterial, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o ambas, estado protrombótico y estado proinflamatorio. Sus criterios se enlistan en el Cuadro 3.

Al comparar las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y de ATP III pueden identificarse varias diferencias. ATP III no consideró

Cuadro 3. Identificación clínica del síndrome metabólico.*¹⁰⁵
El sujeto debe tener tres o más de los siguientes factores

Factor de riesgo	Nivel definido
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura [†]
Hombres	>102 cm (> 40 pulgadas)
Mujeres	>88 cm (> 35 pulgadas)
Triglicéridos	≥150 mg/dL
Colesterol HDL	
Hombres	<40 mg/dL
Mujeres	<50 mg/dL
Presión arterial	≥130/85 mmHg
Glucosa en ayuno	≥110 mg/dL

* ATP III no encontró evidencia adecuada para recomendar la medición rutinaria de resistencia a la insulina (por ejemplo, concentración de insulina plasmática), estados proinflamatorios (por ejemplo, proteína C reactiva de alta sensibilidad) o estados protrombóticos (por ejemplo fibrinógeno o PAI-1) para el diagnóstico de síndrome metabólico.

[†] Algunos hombres pueden tener múltiples factores de riesgo metabólico cuando la circunferencia de la cintura sólo está marginalmente aumentada, por ejemplo entre 94 y 102 cm (37-39 pulgadas). Estas personas pueden beneficiarse con cambios en el estilo de vida, de manera similar a los hombres con aumentos categóricos de la circunferencia de la cintura.

necesario recomendar una medición rutinaria de resistencia a la insulina, pues asumen que la mayor parte de los sujetos que cumplan tres o más criterios la padecerán y rechazan la microalbuminuria de la Organización Mundial de la Salud.¹⁰⁶ Independientemente de las diferencias, ambas definiciones incluyen las cuatro características mayores del síndrome metabólico y su uso clínico no debe ocasionar sismos graves para identificar individuos, hecho que fue apoyado por los hallazgos de la Encuesta Nacional de Valoración de Salud y Nutrición (NHANES III), en la que la prevalencia de síndrome metabólico en individuos mayores de 20 años fue de 25% con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y de 24% con los de ATP III.²⁶

La cuarta definición corresponde a la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología,¹⁰⁷ organismo del que formó parte Reaven; su propuesta se publicó en 2003. Los miembros

del comité reconocieron que los criterios ATP III eran apropiados, por lo que adoptaron los puntos concernientes a presión arterial y lípidos, pero sugirieron reconocer las limitaciones de la determinación de glucosa en ayuno, añadiendo la determinación de glucosa 2 horas poscarga y agregar al índice de masa corporal como medida de obesidad, considerando a ésta factor de riesgo, en lugar de criterio. Modificaron la definición para volver a enfocarla en la resistencia a la insulina como causa primaria de síndrome metabólico y, una vez más, excluyeron a los diabéticos de la definición y propusieron el nombre síndrome de resistencia a la insulina. Con este concepto establecieron criterios diagnósticos de síndrome de resistencia a la insulina-síndrome metabólico (Cuadro 4) y proporcionaron una lista de factores de riesgo de padecerlo (Cuadro 5), mencionando la incapacidad de proponer criterios rigurosos o límites diagnósticos en ese momento.

Esta propuesta difiere de las anteriores en que el concepto de síndrome de resistencia a la insulina excluye a pacientes cuyo grado de hiperglucemia cumple el criterio diagnóstico de diabetes mellitus 2; una limitante mayor es que no especifica un número definido de factores para el diagnóstico, mismo que se deja a juicio clínico. Por tanto, estos criterios no son útiles como definición para estudios epidemiológicos.³⁵

Cuadro 4. Alteraciones clínicas del síndrome de resistencia a la insulina¹⁰⁷

Glucosa plasmática	
Ayuno	110-125 mg/dL
120 minutos poscarga de 75 g de glucosa	140-200 mg/dL
Triglicéridos*	> 150 mg/dL
Colesterol HDL*	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
Presión arterial*	> 130/85 mmHg

* Cifras basadas en las guías ATP III, JAMA 2001.



Cuadro 5. Factores de riesgo de síndrome de resistencia a la insulina¹⁰⁷

- Exceso de peso: IMC > 25 o circunferencia de la cintura > 40 pulgadas en hombres y >35 pulgadas en mujeres (10-15% menos en no caucásicos)
- Estilo de vida sedentario
- Edad > 40 años
- Etnicidad no caucásica (latino, hispanoamericano, afroamericano, nativo americano, asiático-americano, de las Islas del Pacífico)
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional
- Acantosis nigricans
- Síndrome de ovario poliquístico
- Hígado graso no alcohólico

En junio de 2004, la Federación Internacional de Diabetes realizó un taller a fin de establecer un consenso global o una herramienta de diagnóstico unificada que pudiera usarse universalmente y destacar áreas donde se necesita mayor conocimiento. Los participantes estuvieron de acuerdo en que las características generales del síndrome metabólico incluyen:³¹

1. *Distribución anormal de grasa corporal:* la obesidad central es la que más se asocia con síndrome metabólico y es la que, independientemente, se relaciona con todos los demás criterios;¹⁰⁸ en términos clínicos se manifiesta con aumento de la circunferencia de cintura.
2. *Resistencia a la insulina:* existente en la mayor parte de los casos; se asocia fuertemente con otros factores de riesgo metabólico y correlaciona de manera univariante con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación firme con la hipertensión arterial; los mecanismos que unen la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular deben seguir siendo investigados.¹⁰⁹
3. *Dislipidemia aterogénica:* aumento de triglicéridos y disminución del colesterol HDL.

4. *Aumento de la presión arterial:* se asocia estrechamente con obesidad e intolerancia a la glucosa y con frecuencia afecta a personas con resistencia a la insulina.
5. *Estado proinflamatorio:* aumento de la proteína C reactiva
6. *Estado protrombótico:* aumento del inhibidor del plasminógeno 1 y fibrinógeno.

En abril de 2005, la Federación Internacional de Diabetes publicó en internet¹¹⁰ el documento preliminar del taller de trabajo, mismo que, al comparar las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y de ATP III, declaró que es necesario un nuevo abordaje, pues se calcula que 20 a 25% de la población mundial padece síndrome metabólico¹¹¹ y que las personas que lo sufren tienen el doble de posibilidad de fallecer por el mismo, así como un riesgo tres veces mayor de sufrir un infarto agudo de miocardio o un evento vascular cerebral, en comparación con individuos sin síndrome metabólico;²⁵ además, argumentan que la Organización Mundial de la Salud y la ATP III nunca tuvieron la intención de proveer criterios diagnósticos exactos para identificar individuos en la práctica clínica. La Federación Internacional de Diabetes menciona que la existencia de múltiples definiciones ha causado confusión y dificultades para hacer comparaciones entre estudios que utilizaron parámetros diferentes, por lo que es necesario contar con una herramienta diagnóstica única, universalmente aceptada, fácil de usar en la práctica clínica, hecho que se logra con la nueva definición, además de proveer una lista con “estándar de platino” para criterios adicionales que deben ser incluidos en estudios epidemiológicos y otros tipos de investigación en el síndrome metabólico.¹¹⁰

También en 2005, miembros de la Federación Internacional de Diabetes¹¹² se reunieron con

representantes de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI)¹¹³ con el fin de reconciliar sus distintas propuestas. A pesar de este esfuerzo, sus recomendaciones, emitidas por separado, contienen diferencias concernientes a la circunferencia de cintura. La definición de AHA-NHLBI¹¹³ fue la primera en ser publicada; sus criterios se enlistan en el Cuadro 6.

En coincidencia con la publicación AHA-NHLBI, la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes¹¹⁴ se reunieron y llegaron a la conclusión de que los criterios de síndrome metabólico son ambiguos o incompletos, que la razón para los valores de corte no está bien definida, que es cuestionable el valor de incluir a la diabetes mellitus y es incierto si la resistencia a la insulina es el criterio que unifica; dictaminaron que un valor de riesgo de enfermedad cardiovascular es variable y dependiente de los factores específicos existentes, así que no hay bases claras por incluir o excluir ciertos criterios; finalizaron determinando que el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con síndrome metabólico, aparentemente, no

es mayor que la suma de sus partes y que el tratamiento no difiere del de cada uno de sus componentes, por lo que no está claro el valor médico de diagnosticar síndrome metabólico. Por ende, en un artículo conjunto declararon que:

1. Se debe evitar etiquetar a los pacientes con el término síndrome metabólico.
2. Los adultos con cualquier factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular deben ser evaluados para la existencia de otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.
3. Todos los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular deben ser tratados individual y agresivamente.

De lograrse estas metas, opinan, ya no habría necesidad de hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, una controversia acerca de la mejor definición para el mismo o cualquier confusión acerca del abordaje clínico de los pacientes que, aunque tengan riesgo alto de enfermedad cardiovascular, no cumplan los criterios de síndrome metabólico.

Cuadro 6. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico.¹¹³ Se requiere poseer al menos tres

Criterio	Punto de corte categórico
Aumento de la circunferencia de la cintura ^{*†}	≥ 102 cm (≥ 40 pulgadas) en hombres ≥ 88 cm (≥ 35 pulgadas) en mujeres
Aumento de triglicéridos	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o en tratamiento [‡]
Reducción del colesterol HDL	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres o en tratamiento [‡]
Aumento de la presión arterial	Sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento
Aumento de la glucosa en ayuno	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o en tratamiento

* Para medir la circunferencia de la cintura, se debe localizar la espina iliaca anterosuperior derecha; coloque una cinta métrica en un plano horizontal alrededor del abdomen a nivel de la cresta iliaca. Asegúrese de que la cinta esté firme, pero no comprima la piel ni su piso paralelo; la medición se hace al final de una espiración normal.

† Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (blancos, negros, hispánicos) con circunferencia de la cintura marginalmente aumentada (94-101 cm, 37-39 pulgadas en hombres y 80-87 cm, 31-35 pulgadas en mujeres) pueden tener una contribución genética fuerte a resistencia a la insulina y se benefician con cambios en el estilo de vida. Un punto de corte más bajo (90 cm, 35 pulgadas en hombres y 80 cm, 31 pulgadas en mujeres) parecer ser apropiado para asiático-americanos.

‡ Los medicamentos prescritos con más frecuencia para tratar triglicéridos altos y colesterol HDL bajo son los fibratos y el ácido nicotínico, por lo que si el paciente los consume, se puede asumir que padece la alteración.



En 2006, la Federación Internacional de Diabetes publicó en internet¹¹⁵ y en la revista médica *The Lancet*,¹¹⁶ su nueva serie de criterios, en la que la obesidad es un componente esencial (Cuadro 7). Los criterios que la Federación Internacional de Diabetes consideró “estándares de platino” se aprecian en el Cuadro 8.^{110,115}

En noviembre de 2006, tras varios artículos publicados¹¹⁷⁻¹²¹ donde, explícitamente, se manifiesta en contra del giro que ha tomado el “síndrome X” que originalmente describiera en 1988 en su artículo titulado “El síndrome metabólico: ¿es realmente necesario este diagnóstico?”,¹²¹ Reaven declaró que se apega a los principios

Cuadro 7. Definición de síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes^{115,116}

Obesidad central *	Circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas, con valores especiales por etnicidad (ver Cuadro 7 anexo)
Además de dos o más de los siguientes factores	
Aumento de triglicéridos	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o en tratamiento específico de esta entidad
Reducción de colesterol HDL	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L*) en hombres y < 50 mg/dL (1.29 mmol/L*) en mujeres o en tratamiento específico de esta entidad
Aumento de la presión arterial	Sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento específico de esta entidad
Aumento de la glucosa en ayuno [†]	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o con diagnóstico previo de diabetes mellitus 2 Si se encuentra por encima de los valores descritos, se recomienda realizar prueba de tolerancia a la glucosa, mas no es necesario para definir la existencia del síndrome metabólico

* Si el IMC es > 30 kg/m², se puede asumir que hay obesidad central y no se necesita determinar circunferencia de la cintura.¹¹⁶

* Estos valores se actualizaron de los originalmente presentados para ser consistentes con los de ATP III.¹¹⁵

† En la práctica clínica, también es aceptable una alteración en la tolerancia a la glucosa, pero todos los reportes de prevalencia de síndrome metabólico sólo deben usar glucosa en ayuno y existencia de diabetes mellitus 2 previamente diagnosticada para definir hiperglucemia.¹¹⁶

Cuadro 7 anexo. Valores étnicos específicos para circunferencia de la cintura.^{115,116} Los datos deben considerarse de acuerdo con el origen étnico, no con el país de residencia

País/grupo étnico	Género	Valor
Európidos (personas de origen europeo)*	Hombres	≥ 94 cm
En Estados Unidos los valores ATP III (102 cm en hombres y 88 cm en mujeres) deben seguirse usando con fines clínicos	Mujeres	≥ 80 cm
Surasiáticos. Basado en poblaciones chinas, malayas y del sur de la India	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Chinos	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Japoneses**	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Centro y sudamericanos étnicos	Usar valores para surasiáticos hasta disponer de datos específicos	
Africanos subsaharianos, mediterráneos del este y árabes de Oriente Medio	Usar valores para europeos hasta disponer de datos específicos	

* En estudios epidemiológicos futuros de poblaciones de origen európedo, la prevalencia debe estimarse tomando en cuenta los puntos de corte para europeos y estadounidenses.

** Originalmente se propusieron valores diferentes para los japoneses, pero nuevos datos apoyan estos valores.

Cuadro 8. Criterios metabólicos adicionales para investigación¹¹⁵

Distribución anormal de grasa corporal	Distribución general de grasa corporal (DEXA) Distribución central de grasa (TC/imagen de resonancia magnética) Biomarcadores de tejido adiposo: leptina, adiponectina Contenido de grasa hepática (resonancia magnética de protones)
Dislipidemia aterogénica	ApoB o colesterol no HDL Partículas pequeñas LDL
Disglucemia	Prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT)
Resistencia a la insulina	Concentraciones en ayuno de insulina-proinsulina HOMA-IR Resistencia a la insulina por modelo mínimo de Bergman Aumento de ácidos grasos libres (en ayuno y durante OGTT) Valor M para la pinza euglucémica
Disregulación vascular	Medición de disfunción endotelial Microalbuminuria
Estado proinflamatorio	Aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad Aumento de citocinas inflamatorias (TNF-alpha, IL-6) Disminución de las concentraciones de adiponectina
Estado protrombótico	Factores fibrinolíticos (PAI-1, etc.) Factores de coagulación (fibrinógeno, etc.)
Factores hormonales	Eje hipófisis-suprarrenales

de la ADA-EASD e hizo una crítica fuerte a las definiciones de la Organización Mundial de la Salud, ATPI II y la Federación Internacional de Diabetes: "He publicado varios artículos críticos en el esfuerzo de crear una categoría diagnóstica del síndrome metabólico y creo que este esfuerzo tiene poca utilidad clínica o pedagógica e incluso puede hacer más mal que bien. Aunque las tres versiones del síndrome metabólico publicadas son conceptualmente diferentes, la reserva que acabo de expresar es válida para todas. Si hay algo útil que lograr al crear criterios diagnósticos, creo que el abordaje de la Organización Mundial de la Salud fue el más racional y la reciente versión de la Federación Internacional de Diabetes es la más peligrosa".¹²¹ Incluso, llega a sugerir que sea eliminado.¹¹⁹

La Asociación para el Manejo del Peso y Prevención de la Obesidad, la Sociedad de Obesidad de Estados Unidos, la Sociedad Americana de Nutrición y la Asociación Americana de Diabetes, en 2007, publicaron un artículo en consenso,¹²² en el que concluyeron que aunque la determinación

de la circunferencia de cintura es un indicador singular de la distribución de grasa corporal, los valores actuales de corte de las diferentes definiciones se obtuvieron por derivadas de regresión a partir de un índice de masa corporal en categoría de obesidad, por lo que es poco probable que afecten el tratamiento clínico cuando se hayan determinado el índice de masa corporal y otros factores de riesgo relacionados con la obesidad. Por tanto, cuando el riesgo se basa en las guías actualmente aceptadas, la utilidad clínica de determinar la circunferencia de cintura es limitada.

Continuando con la polémica, en 2009, representantes de la Fuerza de Trabajo de la Federación Internacional de Diabetes acerca de Epidemiología y Prevención, el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre, la Asociación Americana del Corazón, la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad publicaron un consenso internacional armónico de los criterios apropiados de síndrome metabólico.¹²³ No hubo debate



en cuanto a los valores de hipertensión arterial, hiperglucemia y perfil de lípidos y coincidieron en aceptar los valores de los Institutos Nacionales de Salud.¹²⁴ En cuanto al punto álgido, la obesidad abdominal, acordaron que su existencia no debe ser un requisito para el diagnóstico, pero que es uno de cinco criterios, sin poder determinar un valor de corte estricto, pues es dependiente de la etnicidad de cada individuo. La definición común se muestra en el Cuadro 9.

El debate aún no ha terminado, la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre están reconsiderando su definición de síndrome metabólico.¹²³ En 2010, la Consulta Experta de la Organización Mundial de la Salud¹²⁵ declaró que el síndrome metabólico es un concepto educativo que se enfoca en problemas de salud complejos y multifactoriales, es una condición premórbida más que un diagnóstico clínico, que tiene limitada utilidad práctica como herramienta diagnóstica o terapéutica y que su utilidad es limitada en estudios epidemiológicos donde se comparan diferentes criterios de síndrome metabólico.

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010¹²⁶ para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus,

publicada en el Diario Oficial de la Federación el 23 de noviembre de 2010, describe:

“3.62. Síndrome metabólico: constelación de anomalías bioquímicas, fisiológicas y antropométricas, que ocurren simultáneamente y pueden dar oportunidad o estar ligadas a la resistencia a la insulina y, por ende, incrementar el riesgo de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o ambas. Entre estas entidades se encuentran: obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia, HDL bajo, o ambos), conforme al Apéndice Normativo A”. El Apéndice Normativo A contiene los criterios ATP III y de la Federación Internacional de Diabetes en un cuadro comparativo prácticamente idéntico, a excepción de los valores de glucosa, que para ATP III son > 110 y para la Federación Internacional de Diabetes son > 100 (Cuadro 10).

No podría concluirse este artículo sin hacer mención al hígado graso no alcohólico, porque, aunque no se considera parte del síndrome metabólico en ninguna de las definiciones citadas, varios clínicos e investigadores lo incluyen. Las descripciones originales de hígado graso no alcohólico datan de 1958, cuando la enfermedad

Cuadro 9. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.¹²³ Se requieren al menos tres

Factor	Punto de corte categórico
Aumento de la circunferencia de la cintura*	Basada en poblaciones y países específicos
Aumento de triglicéridos (en tratamiento, es un indicador alternativo [†])	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Reducción de colesterol HDL (en tratamiento, es un indicador alternativo [†])	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) hombres
Aumento de la presión arterial (en tratamiento, es un indicador alternativo)	< 50 mg/dL (1.3 mmol/L) mujeres
Aumento de la glucosa en ayuno* (en tratamiento, es un indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg
	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

* Se recomienda usar los puntos de corte de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para no europeos y ya sea los de IDF o la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre para personas de origen europeo hasta contar con más datos.

[†] Los medicamentos prescritos con más frecuencia para tratar triglicéridos altos y colesterol HDL bajo son los fibratos y el ácido nicotínico, por lo que si el paciente los consume, se puede asumir que padece la alteración. El consumo de altas dosis de ácidos grasos omega 3 se puede interpretar como hipertrigliceridemia previa.

* La mayor parte de los pacientes con diabetes mellitus 2 tendrá síndrome metabólico por los criterios propuestos.

Cuadro 10. Apéndice normativo A del Diario Oficial de la Federación publicado el 23 de noviembre de 2010. Criterios de síndrome metabólico

Criterio	ATP III	IDF
Presión arterial (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85
Triglicéridos (mg/dL)	> 150	> 150
Colesterol HDL (mg/dL) en hombres	< 40	< 40
Colesterol HDL (mg/dL) en mujeres	< 50	< 50
Circunferencia abdominal (cm) en hombres	> 90 modificada	> 90 modificada
Circunferencia abdominal (cm) en mujeres	> 80 modificada	> 80 modificada
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	> 110	>100

Se deberán cumplir tres a cinco criterios diagnósticos establecidos por ATP III y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

fue caracterizada por Westwater y Fainer¹²⁷ en un grupo de pacientes obesos. En 1980, Ludwig y su grupo¹²⁸ comunicaron sus hallazgos en 20 pacientes diabéticos, obesos y no alcohólicos, cuyas biopsias se caracterizaron por cambios grasos con evidencia de hepatitis lobular, fibrosis en la mayor parte de los especímenes y cirrosis en tres casos; la alteración fue más frecuente en mujeres, moderadamente obesas, con enfermedades asociadas con la obesidad como diabetes mellitus 2 y colelitiasis, hepatomegalia y leves anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático. El reporte describió una histopatología similar a la de la enfermedad por alcohol en pacientes sin antecedentes de ingestión del mismo, con lo que se introdujo el término esteatohepatitis no alcohólica.¹²⁸

En 1999, mismo año en que surgió la definición de síndrome metabólico de la Organización Mundial de la Salud, apareció el primer artículo que asoció al hígado graso no alcohólico con síndrome metabólico, por parte de Marceau y colaboradores.¹²⁹ Este reporte no es un hecho aislado, se han seguido haciendo publicaciones que conminan a reconocerlo como parte del síndrome metabólico; por citar algunos están Cortez-Pinto,¹³⁰ Marchesini,¹³¹ quien tiene varios escritos acerca del tema, o Kotronen y Yki-Järvinen,¹³² quienes en 2008 demostraron que la acumulación de grasa hepá-

tica correlaciona significativamente con todos los componentes del síndrome metabólico, independientemente de la obesidad. Desafortunadamente, hasta el momento se desconoce el motivo por el que el hígado graso no alcohólico no se ha considerado en ninguna definición de síndrome metabólico.

Parafraseando a Hansen,²² el síndrome metabólico es un “trabajo en evolución”; a pesar de los adelantos científicos, hay mucha controversia con respecto a su fisiopatología, los componentes que debe comprender y, sobre todo, la utilidad de establecer su diagnóstico en un contexto clínico, pues el interés sigue siendo detectar factores de riesgo cardiovascular, que son la primera causa de muerte en la población adulta.

Independientemente de los criterios que se usen para el diagnóstico y la clasificación del síndrome metabólico, desde el punto de vista operativo, es el conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares que parten de la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina, fenómenos que a través de procesos inflamatorios, oxidativos y de disfunción endotelial, predisponen a mayor riesgo de diabetes y eventos cardiovasculares. En esto radica la importancia del tratamiento integral del paciente.



REFERENCIAS

1. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:421-427.
2. Haslam D. A long look at obesity. *Lancet* 2010;376:85-86.
3. Burowski O. Eat, drink and be merry. The Mediterranean diet. *Near Eastern Archeology* 2004;67:96-107.
4. Dwivedi G, Dwivedi S. Sushruta—the ancient clinician and teacher par excellence-500 BC Indian. *J Chest Dis Allied Sci* 2007;49:243-244.
5. Tipton CM. Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J Appl Physiol* 2008;104:1553-1556.
6. Gilman SL. *Fat boys in the cultural history of the west*. 1ª ed. University of Nebraska Press, 2004.
7. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 2003;12:1091-1095.
8. Polonski KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:1332-1340.
9. Bhattacharya S. Sushruta-our proud heritage. *Indian J Plast Surg* 2009;42:223-225.
10. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *SQU Medical J* 2013;13:368-370.
11. Laios K, Karamanou M, Saradiki Z, Androustos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones* 2012;11:109-113.
12. Best CH. The internal secretion of the pancreas. *Canad Med Ass J* 1962;87:1046-1051.
13. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Diabet Med* 2011;28:1440-1444.
14. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med* 1991;84:621.
15. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011;58:522-538.
16. Postel-Vinay N. *A century of arterial hypertension: 1896-1996*. 1ª ed. Editorial Wiley, 1997.
17. <http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>
18. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med* 2008;39:96-106.
19. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
20. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-722.
21. Hansen BC. Obesity, diabetes, and insulin resistance: implications from molecular biology, epidemiology, and experimental studies in humans and animals. Synopsis of the American Diabetes Association's, 29th Research Symposium and Satellite Conference of the 7th International Congress on Obesity, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1995;18:2-9.
22. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 1999;892:1-24.
23. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nut* 2000;83:39-48.
24. Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidem* 2000;152:908-911.
25. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
26. Ford E, Giles W. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
27. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;108:1541-1545.
28. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003;108:1552-1553.
29. Lefèbvre PJ. The metabolic syndrome revisited. *Int Congress Series* 2003;1253:3-10.
30. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique; définitions et données, épidémiologiques. *Rev Med Liege* 2003;58:479-484.
31. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Supplements* 2005;7:3-5.
32. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149:33-45.
33. Crepaldi G, Maggi S. The metabolic syndrome: historical context. *Diabetes Voice* 2006;5:8-10.
34. Gogia A, Agarwal L. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60:72-81.
35. Sarafidis P, Nilsson P. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24:621-626.
36. Balkau B, Valensi, Eschwege P, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007;33:405-413.
37. Beaser RS, Levy P. A work in progress, but a useful construct. *Circulation* 2007;115:1812-1818.
38. Brietzke SA. Controversy in diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007;91:1041-1061.
39. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-38.
40. Pi-Sunyer X. The metabolic syndrome: How to approach differing definitions. *Med Clin N Am* 2007;91:1025-1040.
41. Cornier et al. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2008;29:777-822.
42. Braguinsky J. El síndrome metabólico, una secuencia patológica con punto de partida en la obesidad. *Actualización en Nutrición* 2009;10:9-10.

43. Griera Borrás JL, Contreras Gilbert J. Síndrome metabólico: ¿fin de la controversia? *Rev Esp Obes* 2010;8:69-74.
44. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 2010;4:204-212.
45. Spellman, Chemitiganti. Metabolic syndrome: More questions than answers? *JAOA* 2010;110:18-22.
46. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: Old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin N Am* 2011;58:1241-1255.
47. Gallagher EJ, LeRoith D, Karniel E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin N Am* 2011;95:855-873.
48. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
49. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol* 2012;49:89-95.
50. Hatchepsut BL. The female pharaoh: Joyce Tyldesley. *Domes* 1997;6:68-71.
51. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity. In: Joannes Baptista. Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:534-535.
52. Gries FA, Liebermeister H. The metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:299.
53. Milici N. A short history of the metabolic syndrome definitions. *Proc Rom Acad Series B* 2010;1:13-20.
54. Hitzenberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. *Wiener Arch Innere Med* 1921;2:189-216.
55. Hitzenberger K. Über den Blutdruck bei Diabetes mellitus. *Wiener Arch Innere Med* 1921;2:461-466.
56. Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1921;42:873-877.
57. Marañón G. Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1922;43:169-176.
58. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923;44:105-112.
59. Pi Suñer. Las glucodistrofias. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona* 1930:178-185.
60. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;55:339-341.
61. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
62. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr* 1964;15:255-261.
63. Welborn TA et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-1337.
64. Reaven G, Calciano A, Cody R, Lucas C, Millar R. Carbohydrate intolerant and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:1013-1023.
65. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Neswholme EA. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
66. Camus JP. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. *Rev Rhum* 1966;33:10-15.
67. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137.
68. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:572-580.
69. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und diabetes mellitus. *Dtsch Med J* 1968;19:567-571.
70. Hanefeld M. Untersuchungen über wechselbeziehungen zwischen lipidstoffwechsel und leberkrankheiten. Dresden: Habilitation. Medizinische Akademie 1973.
71. Welborn, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979;2:154-160.
72. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-141.
73. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617-1621.
74. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
75. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
76. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987;30:713-718.
77. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;6:1081-1090.
78. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-59.
79. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
80. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrome. *Dt Gesundh Wesen* 1981;36:545-551.
81. Vague J, Vague P, Jubelin J. A 35-year follow up of diabetogenic obesity. *Int J Obes* 1987;11:38.



82. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
83. Serjeantson SW, Zimmet P. Genetics of non-insulin dependent diabetes mellitus in 1990. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991;5:477-493.
84. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
85. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992;15:232-252.
86. Björntrop P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992;24:465-468.
87. Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452-459.
88. Yudkin JS. Microalbuminuria: a genetic link between diabetes and cardiovascular disease? *Ann Med* 1992;6:517-522.
89. Florez, H, Ryder E, Campos G, et al. Women relatives of Hispanic patients with type 2 diabetes are more prone to exhibit metabolic disturbances. *Invest Clin* 1999;40:127-142.
90. Shafir, E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia. *Diabetes Metab* 1996;22:122-131.
91. Matsuzawa YM. Pathophysiology and molecular mechanism of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:3-13.
92. World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization 1999.
93. Cheng TO. The metabolic syndrome, formerly called metabolic "syndrome X". *Am J Cardiol* 2004;94:148-149.
94. Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-376.
95. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1997;255-283.
96. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation European Region. A strategy for arterial risk assessment and management in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:611-621.
97. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993;36:553-559.
98. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia* 1991;34:891-898.
99. World Health Organization. *Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva: WHO 1985. Technical Report Series 727.
100. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.
101. Laakso, M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.
102. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of the recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407-1414.
103. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:863-866.
104. Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
105. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
106. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
107. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:236-252.
108. Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004;363:429-438.
109. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696.
110. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available en http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Background_1.pdf
111. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
112. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.

113. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005; 112:e297 and *Circulation*. 2005;112:e298]. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
114. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304.
115. International Diabetes Federation. Rationale for new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Backgrounder_2.pdf
116. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome –a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
117. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diabetes Vasc Dis Res* 2004;1:68-76.
118. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
119. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:931-938.
120. Reaven GM. Counterpoint: Just being alive is not good enough. *Clin Chem* 2005;51:1354-1357.
121. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-1247.
122. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:1647-1652.
123. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
124. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obes Res* 1998;6:464]. *Obes Res* 1998;6:51-209.
125. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600-605.
126. <http://www.cenavece.salud.gob.mx/programas/interior/adulto/descargas/pdf/NOM015DM.pdf>
127. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958;34:686-693.
128. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
129. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517.
130. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999;18:353-358.
131. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
132. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.



Colitis de Behçet

RESUMEN

Paciente femenina de 27 años de edad, quien inició su padecimiento con úlceras orales que fueron aumentando de tamaño y aparecieron en otras regiones anatómicas, incluida la región perianal y la mucosa vaginal, por lo que se sospechó la enfermedad de Behçet. La colonoscopia reportó úlceras en la mucosa del colon, de la que se tomó biopsia y se determinó vasculitis leucocitoclástica en relación con colitis de Behçet; se comunica este caso por la baja incidencia de colitis por enfermedad de Behçet.

Palabras clave: colitis de Behçet.

Salvador Alonso Gutiérrez-Ávila¹
Andrés Domínguez-Borgua²
Alfredo Valenzuela-Plata³
Jair Francisco Martín-Ramírez⁴

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

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

³ Médico internista y profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

⁴ Residente de tercer año de Medicina Interna.

Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM, Estado de México.

Behçet's Colitis

ABSTRACT

A 27-year-old female patient, who started with oral ulcers, which increased in size and affected other anatomical regions, including perianal and vaginal mucosa, so it was suspected Behçet's disease. Colonoscopy reported ulcers in colonic mucosa, from which the biopsy determined leucocytoclastic vasculitis regarding Behçet's colitis; because of the low incidence of colitis due to Behçet's disease, we decided to report this case.

Key words: Behçet's colitis.

Recibido: 9 de septiembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Salvador Alonso Gutiérrez Ávila
Hospital Regional Tlalnepantla
Avenida Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México
gem_med@live.com.mx jair_13@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Ávila SA, Domínguez-Borgua A, Valenzuela-Plata A, Martín-Ramírez JF. Colitis de Behçet. Med Int Méx 2014;30:329-334.

Paciente femenina de 27 años de edad, originaria y residente del Estado de México, profesora, católica, soltera. Negó antecedentes heredofamiliares y personales patológicos. Refirió haber iniciado su padecimiento en marzo de 2013 con úlceras en la orofaringe, inicialmente sin dolor, mismas que aumentaron paulatinamente de tamaño hasta ser de alrededor de 0.5 cm y posteriormente se acompañaron de dolor y halitosis importante; acudió con un médico, quien inició tratamiento antibiótico no especificado; la biometría hemática reportó linfopenia, por lo que se agregó al tratamiento un antiviral con lo que la paciente obtuvo mejoría parcial y disminución del tamaño de las úlceras orales. Un mes después padeció nuevamente el cuadro clínico con las mismas características; sin embargo, no buscó atención médica. En mayo de 2013 tuvo un tercer brote de úlceras orales, en esa ocasión con lesiones ulcerosas de incluso 0.5 cm en ambos carrillos, el borde lateral de la lengua y el velo del paladar; negó tener fiebre u otro síntoma asociado, acudió a Urgencias del Hospital Regional Tlalnepantla donde fue valorada por el servicio de Otorrinolaringología, que inició tratamiento con cefalexina y antiinflamatorio no esteroide. Se completó el tratamiento durante siete días, con aumento de las lesiones, por lo que acudió nuevamente al servicio de Urgencias del mismo Hospital, fue revalorada por el servicio de Otorrinolaringología y se decidió su ingreso para que recibiera tratamiento por faringitis pultácea con cefuroxima. Dos días después del ingreso de la paciente a cargo del servicio de Otorrinolaringología, tuvo evacuaciones líquidas, no fétidas, con secreción mucosa, acompañadas de rastros hemáticos, por lo que se solicitó valoración por parte del servicio de Medicina Interna. A la exploración física destacó la caída de cabello de manera abundante, hiperemia conjuntival bilateral de predominio en el ojo derecho con discretas secreciones, así como úlceras orofaríngeas de 0.3 a 0.5 cm, con fondo blanquecino, dolorosas a la palpación, con borde indurado y eritematoso. A la exploración de los genitales

llamó la atención el eritema y edema vulvar, con úlceras de 0.4 cm, aproximadamente, en los labios menores y la cara interna de los labios mayores, así como en la horquilla vulvar; tenía leucorrea no fétida y sangrado a la manipulación. A la exploración anal se encontró exudado, con úlcera en la región anal aproximadamente a las 09:00 horas; con dolor a la exploración al tacto rectal y rastros de sangre en el guante explorador por lo que se decidió ingresarla a cargo del servicio de Medicina Interna para iniciar el protocolo de estudio por enfermedad ulcerosa recurrente (Figuras 1 a 4).

Al ingreso al servicio de Medicina Interna se realizó biometría hemática que reportó leucocitosis, química sanguínea con hipocaliemia, pruebas de función hepática y perfil reumático normales. Ante la sospecha de probable colagenopatía se solicitaron: c-ANCA, p-ANCA, ANA, anticuerpos anti-DNA nativo, que fueron negativos. Se solicitó panel viral para hepatitis A, B y C, así como TORCH y ELISA para VIH, que también fueron negativos. Se solicitó valoración por el servicio de Oftalmología que reportó uveítis anterior derecha. Ante la persistencia de los síntomas referidos, se solicitó panendoscopia



Figura 1. Úlcera en el labio inferior.



Figura 2. Úlceras orales recurrentes.



Figura 3. Úlceras genitales.

que reportó: gastritis crónica moderada con actividad leve, asociada con infección por *H. pylori*, colitis crónica agudizada con moderada ulceración, proctitis crónica leve con escasa laceración de la mucosa, úlceras en todo el tubo digestivo, de bordes bien delimitados, con datos de inflamación leve de predominio en el



Figura 4. Úlceras rectales.

colon distal; se solicitó biopsia de las lesiones comentadas y de la úlcera en el labio inferior y la úlcera vulvar. El estudio histopatológico de las lesiones reportó, en general: inflamación aguda y crónica, con datos de vasculitis leucocito-clástica, con tejido de granulación compatible con enfermedad de Behçet. Por los hallazgos histopatológicos asociados con los síntomas y los hallazgos en la exploración física se sugirió el diagnóstico de enfermedad de Behçet; se realizó prueba de patergia que fue positiva a las 48 horas de su realización. La paciente fue enviada al servicio de Reumatología del Centro Médico Toluca con diagnóstico definitivo de colitis de Behçet, mismo que fue corroborado. En el Centro Médico Toluca se inició tratamiento con esteroide y ciclosporina, con remisión de las lesiones; actualmente la paciente se encuentra en seguimiento, tratamiento y control a través de la consulta externa de Medicina Interna.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica que se distingue por úlceras genitales y orales recurrentes; con manifestaciones oculares inflamatorias, en algunos casos con manifesta-

ciones en las articulaciones, la piel, el sistema nervioso central y el aparato gastrointestinal.^{1,2} La causa no está completamente establecida y no existen criterios diagnósticos definitivos; sin embargo, el diagnóstico es fundamentalmente clínico. La prevalencia de manifestaciones intestinales se ha reportado en diversas series como menor a 2%. En el caso comunicado, se llegó al diagnóstico de enfermedad de Behçet tomando en cuenta el protocolo de estudio de úlceras orales recurrentes, llama la atención las manifestaciones intestinales que finalmente sugirieron colitis de Behçet; la paciente tuvo prueba de patergia positiva, lo que podría sugerir un origen étnico mediterráneo, a pesar de no haberlo reportado en la historia clínica. Actualmente la paciente está asintomática, en tratamiento con esteroides e inhibidores de calcineurina. No ha tenido nuevamente manifestaciones intestinales.

Epidemiología

La enfermedad de Behçet tiene mayor prevalencia en los países que integran la franja del Mediterráneo y Asia del Este, donde se reporta como causa importante de aumento de la morbilidad. Turquía es el país con mayor incidencia en todo el mundo, se estima una prevalencia de 110 a 420 por cada 100,000 habitantes; en estas poblaciones la enfermedad de Behçet tiene las formas más severas, entre ellas, la colitis de Behçet.³

Origen

Se desconoce la causa específica de la enfermedad de Behçet;⁴ sin embargo, la teoría mas aceptada de la patogénesis indica un factor infeccioso como desencadenante, que provoca una respuesta inflamatoria en la que participan linfocitos T y citocinas, como el interferón gamma;¹² lo anterior se acompaña de susceptibilidad genética del huésped y factores de riesgo ambiental que contribuyen a la respuesta inflamatoria.⁵

Patología

La lesión histopatológica común de la enfermedad de Behçet es la vasculitis, particularmente perivascular. Las lesiones se distinguen por infiltrado linfocítico y monocítico perivascular.^{4,21}

Manifestaciones clínicas

Las úlceras orales recurrentes son la manifestación más frecuente e inicial de la enfermedad de Behçet, la zonas afectadas más comunes son la lengua, los labios y la region gingival;⁵ en algunas ocasiones abarcan el paladar y las amígdalas. Las úlceras genitales ocurren en 72 a 94% de los casos y son morfológicamente similares a las úlceras orales, en las mujeres generalmente afectan la region vulvar, mientras que en los hombres la zona más afectada es el escroto.^{4,5} Existen también manifestaciones oculares que se reportan en 30 a 70% de los pacientes y son más comunes y más severas en el sexo femenino.¹⁹ La enfermedad ocular generalmente es bilateral, pero puede manifestarse también de manera unilateral; se reportan de manera importante uveítis anterior y posterior, en algunos casos con datos de neoformación retiniana. Cuando hay manifestaciones cutáneas ocurren en forma de eritema nodoso en 80% de los casos, sobre todo en el sexo femenino. El signo de patergia,²² dato particular de la enfermedad, se manifiesta como una pápula a las 48 horas de haber aplicado solución salina inyectada en la piel, este signo es específico de enfermedad de Behçet y es positivo sólo en 60% de pacientes con origen mediterráneo. Pueden sobrevenir otras manifestaciones cardiacas, vasculares y en el sistema nervioso central que no son frecuentes (menos de 10% de los casos). En el aparato gastrointestinal se reportan manifestaciones clínicas en menos de 2% de los casos,^{14,16} según las series reportadas. El cuadro más aparatoso, denominado colitis de Behçet, consiste en úlceras a través de todo el tubo gastrointestinal, de predominio en la re-



gión distal del colon, específicamente la región ileocecal;⁶ las úlceras son generalmente largas, con bordes bien definidos, con mínimos datos de inflamación, pueden extenderse hasta la serosa y en algunos casos pueden generar fístulas o perforación. Se diferencia completamente de la enfermedad de Crohn por las lesiones macroscópicas observadas a través del endoscopio.¹⁸ Las biopsias de las lesiones en la colitis de Behçet generalmente reportan vasculitis, con infiltrado linfocitario perivascular.⁷⁻⁸ Otras manifestaciones gastrointestinales incluyen anorexia, náusea, vómito, evacuaciones disminuidas en consistencia y dolor abdominal.⁹

Diagnóstico

No hay un examen específico para diagnosticar la enfermedad de Behçet, el diagnóstico es fundamentalmente clínico. En 1990 el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet publicó una serie de criterios (Cuadro 1),^{19,20} mismos que se han adoptado casi universalmente para realizar el diagnóstico de enfermedad de Behçet.

Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales que se deben considerar están los siguientes: síndrome de Reiter, sarcoidosis, síndrome de Stevens-Johnson y lupus eritematoso sistémico.⁹⁻¹¹

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de enfermedad de Behçet

Úlceras orales recurrentes	Mayor, menor o herpetiforme, tres o más episodios en un periodo de 12 meses
Más dos de las siguientes manifestaciones:	
Úlceras genitales	Úlceras aftosas de repetición
Lesiones oculares	Uveítis anterior-posterior, vasculitis retinal
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso, pseudofoliculitis papulopustular o acneiforme
Prueba de patergia	> 2 mm a las 24 a 48 horas

Tratamiento

Aunque en la actualidad existen muchos esquemas terapéuticos, la mayor parte de las series se generaron de manera empírica.¹⁵ El principal objetivo del tratamiento es el control de los síntomas, la rápida y temprana supresión de la inflamación y la prevención de daño a otros órganos; el tratamiento incluye fármacos antiinflamatorios y agentes inmunosupresores.^{15,23} Los fármacos que han reportado mejores resultados son los esteroides sistémicos en combinación con inhibidores de la calcineurina. Los esteroides frecuentemente se prescriben para el tratamiento de las exacerbaciones, incluidas la uveítis y las manifestaciones neurológicas. La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, se ha administrado con resultados favorables en pacientes con enfermedad ocular, disminuyendo la severidad de la uveítis; también se reporta con efectos favorables en el alivio de las manifestaciones mucocutáneas.

REFERENCIAS

- Behcet H. Uber rezidivierende, aphthose, du"rch ein Virus verursachte Geshwure am Munde, am Auge und an den Genitalien. *Dematologische Wochenschrift* 1937;36:1152-1157.
- Idil A, Gurler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiology* 2002;9:325-331.
- Azizlerli G, Akdag Kose A, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Derm* 2003;42:803-806.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.
- Jacyk WK. Behcet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:869-873.
- Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:144-154.
- Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976.
- Kyle SM, Yeong ML, Isbister WH, Clark SP. Behcet's colitis: a differential diagnosis in inflammations of the large intestine. *Australian New Zealand J Surg* 1991;61:547-550.

9. Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2000;19:508-509.
10. Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:1816-1817.
11. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Baltimore: Medicine*, 2003;82:60-76.
12. Muhaya M, Lightman S, Ikeda E, et al. Behcet's disease in Japan and in Great Britain: a comparative study. *Ocular Immunol Inflamm* 2000;8:141-148.
13. Tolia V, Abdullah A, Thirumoorthi MC, Chang CH. A case of Behcet's disease with intestinal involvement due to Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:322-325.
14. Naganuma M, Iwao Y, Inoue N, et al. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2848-2851.
15. Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology* 2001;203:322-324.
16. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.
17. Masugi J, Matsui T, Fujimori T, Maeda S. A case of Behcet's disease with multiple longitudinal ulcers all over the colon. *Am J Gastroenterol* 1994;89:778-780.
18. Kim JH, Choi BI, Han JK, Choo SW, Han MC. Colitis in Behcet's disease: characteristics on double-contrast barium enema examination in 20 patients. *Abdom Imaging* 1994;19:132-136.
19. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-1183.
20. Carreño Pérez L. Enfermedad de Behçet. *An Med Interna* 2001;18:5-10.
21. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-410.
22. Alpsoy E, Elpek G, Yilmaz F. Androgen receptor levels of oral and genital ulcers and skin pathergy test in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2005;210:31.
23. Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease review. *Clin Exp Med* 2004;4:10-20.



Disfunción renal secundaria a lesión medular aguda

RESUMEN

La lesión medular es el daño a cualquier parte de la médula espinal que resulta en cambios permanentes o temporales de las funciones motoras, sensitivas o autonómicas por debajo de la lesión. Entre las complicaciones más frecuentes (y con mayor morbilidad y mortalidad) está la insuficiencia renal crónica y aguda; sin embargo, hay poca evidencia científica de la patogénesis de la lesión renal aguda en estos pacientes.

Palabras clave: lesión medular, choque medular, lesión renal aguda.

Raúl Carrillo-Esper¹
Itzel Lazcano-Romano²
Iván Darío Hernández-Erazo²

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía.

² Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Renal Dysfunction Secondary to Acute Spinal Cord Injury

ABSTRACT

Spinal cord injury is the damage to whichever part of the spinal cord resulting in permanent or temporary changes of the motor, sensitive or autonomic function below the injury. Among the most frequent complications (and with increased morbidity and mortality) is kidney failure, both chronic and acute; however, there is little scientific evidence about the pathogenesis of acute kidney injury in these patients.

Key words: spinal cord injury, spinal shock, acute kidney disease.

Recibido: 30 de septiembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dra. Itzel Lazcano Romano
itlaro@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Lazcano-Romano I, Hernández-Erazo ID. Disfunción renal secundaria a lesión medular aguda. Med Int Méx 2014;30:343-347.

La lesión medular es la lesión en cualquier segmento de la médula espinal que resulta en un cambio permanente o temporal de las funciones motoras, sensitivas o de la función autonómica, por debajo del sitio de la lesión.¹ No existen datos de su epidemiología en México; sin embargo, en Estados Unidos diferentes estudios epidemiológicos han reportado 40 casos por millón, con incidencia de 12,000 casos nuevos. La lesión más frecuente es la cervical (60-65%), seguida de las lesiones lumbares o torácicas bajas.¹

Esta entidad afecta principalmente al género masculino con incidencia de 80%, en especial entre la segunda y tercera décadas de la vida. La principal causa es el traumatismo –accidentes automovilísticos en su mayor parte– seguido de caídas y violencia física.

La lesión medular puede ser completa o incompleta. Cuando es completa puede asociarse con choque medular, que se define como la pérdida transitoria de las funciones neurológicas debajo de la lesión medular y se distingue por pérdida del tono vascular, muscular y estimulación parasimpática, lo que se manifiesta como parálisis flácida, arreflexia, hipotensión, bradicardia y otras disfunciones secundarias a la deafferentación.¹

Se comunica y analiza el caso de un paciente con disfunción renal aguda posterior a sección medular completa, complicación poco conocida.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años, sin antecedentes de importancia, que sufrió traumatismo raquimedular posterior a caída. De manera súbita tuvo pérdida de la función motora y sensitiva a nivel de C7 y T3, respectivamente, con bradicardia, parálisis flácida, incontinencia de esfínteres y priapismo. La resonancia magnética de la

columna cervical evidenció fractura de C6-C7 con retrolistesis y compresión del canal medular (Figura 1). Por lo anterior se ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva, donde se dio tratamiento con reanimación e infusión de esteroides. Durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva tuvo hipertensión arterial sistémica y poliuria. Los exámenes de laboratorio mostraron hiperfiltración de proteínas. La urea, creatinina



Figura 1. Corte sagital T2 que muestra una fractura conminuta de los cuerpos vertebrales C6-C7 con retrolistesis que reduce en 95% el canal medular y que genera lesión en la médula espinal (flecha).



y lipocalina asociada con gelatina de neutrófilos (NGaL) fueron normales. En el Cuadro 1 se muestra la evolución de la depuración de creatinina durante su estancia en Unidad de Terapia Intensiva. Con lo anterior se llegó al diagnóstico de disfunción renal secundaria a lesión medular alta.

Cuadro 1. Parámetros de la función renal

Parámetros	Día 1	Día 2
Creatinina sérica (mg/dL)	0.52	0.76
Volumen (mL)	3,700	8,100
Creatinina en orina (mg/dL)	64.8	50.9
Creatinina en orina de 24 h (mg/24 h)	2,398	4,123
Depuración de creatinina (mL/min)	249.5	293.6
Nitrógeno ureico en orina de 24 h (g/24 h)	36.78	58.31
Proteínas en orina de 24 h (mg/24 h)	1,561	842
Osmolaridad urinaria (mosm/kg)	959	901
Osmolaridad sérica (mosm/kg)	302	310

DISCUSIÓN

La lesión medular aguda se asocia con múltiples complicaciones que se clasifican en agudas y crónicas; de las agudas destacan el choque medular (que se distingue por pérdida del tono vascular, muscular y estimulación parasimpática), disautonomía (hipotensión arterial sistémica, bradicardia), denervación cardiaca y diafragmática, tromboembolia venosa y desequilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia). Es importante la vigilancia y monitoreo en estos enfermos en relación con arritmias, desnutrición, infecciones y embolia pulmonar. En la fase crónica destacan la vejiga neurogénica, infecciones recurrentes de las vías urinarias, reflujo vesicoureteral, cálculos renales y vesicales, espasticidad y úlceras de decúbito, así como tromboembolia.²⁻⁴

La disfunción renal secundaria a lesión medular aguda es una entidad poco conocida. Se distingue por la pérdida del control supraespinal en la inervación vascular simpática que lleva a

vasodilatación generalizada, lo que a la larga ocasiona hipotensión e hipovolemia, que a su vez causa hipoperfusión renal (Figura 2).¹

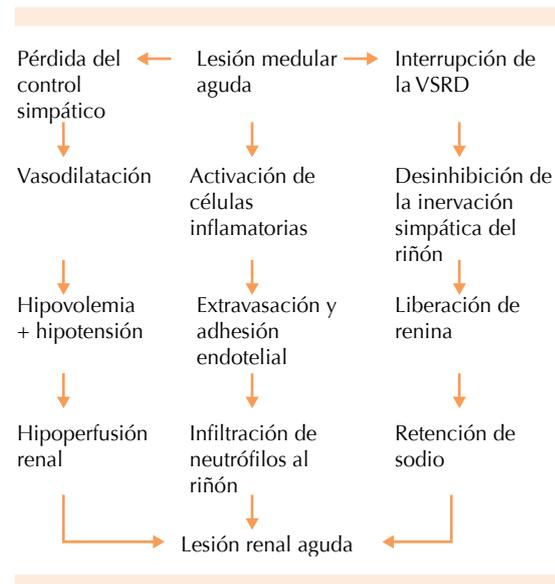


Figura 2. Fisiopatología de la disfunción renal secundaria a lesión medular aguda. VSRD: vía simpática renal descendente.

Diversos autores han demostrado que esta complicación es secundaria a anomalías metabólicas y bioquímicas que pueden ocasionar interrupción de las vías nerviosas autonómicas descendentes.¹ Se ha descrito la vía simpática renal descendente, localizada a 2-3 mm ventrolateral al surco dorsolateral; en el riñón esta vía regula la función de los túbulos, los vasos sanguíneos y las células yuxtglomerulares. El incremento de la actividad del nervio simpático renal aumenta la reabsorción tubular de agua y sodio a través de la nefrona, disminuye el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular por contracción de la vasculatura renal y liberación de renina de las células yuxtglomerulares, lo que aumenta la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{3,5}

Aunque la actividad simpática está disminuida, los estímulos por debajo de la lesión pueden in-

ducir la activación simpática amplia que resulta en problemas potenciales, como vasoconstricción profunda y aumento de la presión arterial.⁶ Existe fuerte evidencia de que la interrupción de la vía simpática renal descendente desinhibe la inervación simpática del riñón, que causa liberación de renina y retención de sodio sin un control supraespinal.

Otra teoría postulada es que la respuesta inflamatoria sistémica afecta al riñón por activación de las células inflamatorias circulantes, haciéndolas más agresivas en la extravasación y en la adhesión al endotelio, así como más permeables.⁷ Después de la lesión al sistema nervioso central el hígado produce proteínas de fase aguda y quimiocinas que favorecen la invasión intrahepática y daño tisular. Además, la liberación de estas proteínas a la circulación causa una respuesta inflamatoria sistémica que causa más activación de leucocitos circulantes que después pueden exacerbar el daño primario. Existe evidencia de que la lesión medular desencadena una respuesta inflamatoria que produce daño secundario en el sitio de la lesión. En modelos animales se ha demostrado que existe infiltración de neutrófilos dentro de los pulmones y riñones inmediatamente después de la lesión medular.⁷

El diagnóstico de la disfunción renal secundaria a lesión medular se hace con base en el cuadro clínico y estudios de laboratorio. El cuadro clínico se distingue por hipertensión arterial sistémica y poliuria. De los estudios de laboratorio la tasa de filtración glomerular es la mejor herramienta para realizar el diagnóstico; sin embargo, la creatinina sérica y la depuración de creatinina son marcadores indirectos de la tasa de filtración glomerular.⁸ A pesar de que este estudio se considera la mejor prueba para medir la función renal, requiere técnicas invasivas para medir la tasa de depuración plasmática de una sustancia exclusivamente secretada por filtración

glomerular, por ejemplo inulina, ⁵¹ Cromo-etilendiamin-tetraacetato (⁵¹Cr-EDTA), ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamato o iohexol.⁸

Se ha reportado que la cistatina C es un nuevo marcador promisorio de la tasa de filtración glomerular, independiente del género, la edad y la masa muscular.^{8,9} En los enfermos cuadripléjicos la depuración de creatinina es sobreestimada en comparación con los parapléjicos cuando se usan las fórmulas de Cockcroft-Gault, CKD-EPI y MDRD; esto debido a que los pacientes tetrapléjicos tienen mayor atrofia e inmovilidad, lo que resulta en concentración menor de creatinina.^{2,10}

En un estudio realizado en México se reportó disminución de la tasa de filtración glomerular, mientras que la secreción tubular no mostró cambios durante la lesión medular aguda; probablemente como consecuencia de hipoperfusión renal y de la respuesta sistémica inflamatoria producida después de la lesión medular. De esta manera las alteraciones en la tasa de filtración glomerular aumentan la biodisponibilidad de los fármacos con el consiguiente aumento de su toxicidad.¹¹

A pesar de que la proteinuria no es una prueba diagnóstica, su importancia radica en que los pacientes proteinúricos tienen más probabilidad de padecer insuficiencia renal crónica terminal y, por consiguiente, de morir. El tiempo de evolución y el tipo de daño (paraplejía o tetraplejía) no son predictores de la aparición de proteinuria.¹²

El objetivo del tratamiento de la disfunción renal aguda secundaria a lesión medular es revertir y controlar las manifestaciones asociadas y prevenir su evolución a disfunción crónica. Existe evidencia de que la enfermedad renal crónica, definida como proteinuria o disminución en la depuración de creatinina, es un predictor de mortalidad por cualquier causa en pacientes con lesión medular aguda.¹ En la fase aguda, la



disfunción autonómica puede producir diversas taquiarritmias cuyo tratamiento dependerá del tipo específico de alteración que ocurra; en el caso de la hipertensión arterial sistémica se recomiendan los antihipertensivos beta-bloqueadores o bloqueadores alfa, con los que se controla la hiperfiltración glomerular; de lo contrario, puede haber lesión y predisposición a insuficiencia renal crónica. En los pacientes con bradicardia sintomática, que se distingue por caída del gasto cardíaco e hipotensión, debe iniciarse tratamiento farmacológico con dopamina o isoproterenol, de no haber respuesta, se recomienda la colocación de marcapasos.

Otros estudios han demostrado que en la fase crónica de la lesión medular ocurren otras complicaciones renales, entre las que destacan: vejiga neurogénica, reflujo vesicoureteral e infección recurrente de las vías urinarias, por lo que es importante que estos pacientes estén bien hidratados, se cuide adecuadamente la sonda urinaria, vigilancia del sedimento urinario, así como una adecuada red de apoyo.

CONCLUSIONES

La disfunción renal secundaria a lesión medular aguda es una entidad frecuente, poco conocida, en cuyo origen participa un desequilibrio autonómico muy significativo, lo que conlleva a hipertensión y poliuria.

Debido a que esta alteración repercute de manera negativa en el pronóstico del paciente, se requiere el diagnóstico temprano y oportuno para disminuir la morbilidad y mortalidad de este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Greenwell MW, Mangold TM, Tolley EA, Wall BM. Kidney disease as a predictor of mortality in chronic spinal cord injury. *Am J Kidney Dis* 2007;49:383-393.
2. Chikkalingaiah K, Grant N, Mangold T, Cooke R, Wall B. Performance of simplified modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in patients with chronic spinal cord injury and chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2010;339:108-116.
3. Zahner MR, Schramm LP. Spinal regions involved in baroreflex control of renal sympathetic nerve activity in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:910-916.
4. Edhem I, Harrison SCW. Renal scarring in spinal cord injury: a progressive process? *Spinal Cord* 2006;44:170-173.
5. Furla JC, Fehlings MG. Hyponatremia in the acute stage after traumatic cervical spinal cord injury. *Spine* 2009;34:501-511.
6. Alexander MS, Biering-Sorensen F, Bodner D, Brackett NL, et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47:36-43.
7. Gris D, Hamilton EF, Weaver LC. The systemic inflammatory response after spinal cord injury damages lungs and kidneys. *Exp Neurol* 2008;211:259-270.
8. Erlandsen EJ, Hansen RM, Randers E, Petersen LE, et al. Estimating the glomerular filtration rate using serum cystatin C levels in patients with spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2012;50:778-783.
9. Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:524-528.
10. Lee JP, Dang AT. Evaluation of methods to estimate glomerular filtration rate versus actual drug clearance in patients with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49:1158-1163.
11. Rodríguez-Romero V, Cruz-Antonio L, Franco-Bourland RE, Guizar-Sahagun G. Changes in renal function during acute spinal cord injury: implications for pharmacotherapy. *Spinal Cord* 2013;51:528-531.
12. Wall BM, Huch KM, Mangold TA, Steere E, Cooke R. Risk factors for development of proteinuria in chronic spinal cord injury. *Am J Kid Dis* 1999;33:899-903.



Enfermedad del viajero. Histoplasmosis diseminada en paciente inmunocompetente

RESUMEN

La histoplasmosis es la micosis endémica más común que causa infección en humanos. Es un hongo dimórfico en el medio ambiente y una levadura en los tejidos a 37°C, principalmente en zonas endémicas. El organismo crece en tierra rica en excrementos de aves. La exposición inicial a *Histoplasma capsulatum* es por medio de las vías respiratorias, pero una vez inhalado en los alvéolos, el organismo se propaga fácilmente en los macrófagos a través del sistema reticuloendotelial. La principal forma de manifestación es pulmonar. Su diagnóstico puede hacerse por cultivo agar Sabouraud, ácido desoxirribonucleico (ADN) específico para *H. capsulatum*, histopatología, la detección de antígeno polisacárido de circulación *H. capsulatum* mediante un inmunoensayo enzimático en la orina, suero y otros fluidos corporales. El tratamiento de primera elección es itraconazol y anfotericina B en casos graves.

Palabra clave: histoplasmosis pulmonar, paciente inmunodeprimido, paciente inmunocompetente.

Sebastián Gutiérrez-Casillas¹
Oscar Iván Flores-Rivera¹
Daniel Alonso-Martínez¹
Raúl Felipe Macías²
Eduardo Espino-López³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital Naval de Alta Especialidad.

Traveler's Disease. Histoplasmosis Disseminated in an Immunocompetent Patient

ABSTRACT

Histoplasmosis is the most common endemic mycosis causing human infection. Is a dimorphic fungus in the environment and a yeast in tissues at 37°C, particularly in endemic areas. The organism grows in soil rich in bird droppings. The initial exposure to *Histoplasma capsulatum* is through the airways, but once inhaled into the alveoli, the organism spreads easily in macrophages through the reticuloendothelial system. The main presentation is pulmonary. Its diagnosis can be made by culture Sabouraud agar, DNA specific for *H. capsulatum*, histopathology, polysaccharide antigen detection circulation *H. capsulatum* by an enzyme immunoassay (EIA) in the urine, serum and other body fluids. The treatment of choice is itraconazole and amphotericin B in severe cases.

Key words: pulmonary histoplasmosis, immunosuppressed patient, immunocompetent patient.

Recibido: 11 de septiembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Sebastián Gutiérrez Casillas
Eje 2 Oriente tramo Heroica Escuela Naval 701
04830 México, DF
sebastian_navy83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Casillas S, Flores-Rivera OI, Alonso-Martínez D, Macías RF, Espino-López E. Enfermedad del viajero. Histoplasmosis diseminada en paciente inmunocompetente. Med Int Méx 2014;30:335-338.

La histoplasmosis es la micosis endémica más común que causa infección en humanos. Grandes brotes se han atribuido a la histoplasmosis, pero la mayor parte de las infecciones son esporádicas. Al igual que en los otros hongos de esta categoría, la exposición inicial a *Histoplasma capsulatum* es por medio de las vías respiratorias. La zona endémica incluye el valle de Ohio y el río Mississippi, América Central y del Sur, y se han reportado microfocos en el oriente de Estados Unidos, el sur de Europa, África y el sudeste de Asia. Se han reportado casos esporádicos en zonas tropicales de México; sin embargo, no se cuenta con la epidemiología exacta. El organismo crece abundantemente en tierra rica en excrementos de aves. Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis diseminada, así como el calendario de aparición varían en función de la inmunodeficiencia del huésped y el grado de exposición al hongo. Los pacientes pueden tener manifestaciones poco después de la exposición o años más tarde y pueden experimentar periodos asintomáticos interrumpidos por recaídas sintomáticas. La histoplasmosis diseminada progresiva se produce en dos formas: sobre la base de la evolución temporal de la enfermedad y de la extensión de la infección. Los pacientes con infección aguda tienen fiebre, fatiga, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. La diarrea y disnea son menos frecuentes. El diagnóstico es por el crecimiento de *H. capsulatum* en el tejido afectado, que es la prueba diagnóstica definitiva de histoplasmosis, pero el crecimiento puede tardar cuatro a seis semanas. La detección de antígeno de circulación de *H. capsulatum* mediante el inmunoensayo enzimático en la orina, suero y otros fluidos corporales se utiliza para el diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada.

Las directrices para el tratamiento de la histoplasmosis fueron revisadas recientemente por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. Las recomendaciones de tratamiento

girán en torno a la administración de itraconazol (200 mg tres veces al día durante tres días y luego dos veces al día durante al menos 12 meses). En casos de infección severa se recomienda anfotericina B (A-II).

Se comunica el caso clínico de un paciente con enfermedad del viajero con histoplasmosis diseminada e inmunocompetente, que fue atendido en el Hospital Naval de Alta Especialidad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 54 años de edad sin padecimientos crónico-degenerativos. Originario y residente del Distrito Federal, de ocupación plomero y electricista, señaló convivencia con animales (perros), tabaquismo positivo desde la juventud a razón de 10 cigarrillos al día; desde la edad de 16 años ha estado expuesto a la inhalación de humos por soldadura; alcoholismo desde la edad de 15 años casi todos los días hasta llegar al estado de embriaguez; refirió haber realizado un viaje tres semanas antes a la ciudad de Tuxpan, Veracruz.

Padecimiento actual. Ingresó a hospitalización el 27 de febrero de 2013. Inició cinco días previos a su ingreso hospitalario con evacuaciones semilíquidas, sin moco y sangre, fiebre sin predominio de horario (39.5°C), acudió a consulta y recibió tratamiento con amikacina y trimetoprim-sulfametoxazol a dosis no especificadas por el paciente; sin embargo, a los dos días inició con desorientación y lateralización de la marcha a lo que se agregó disnea, ortopnea y pérdida de peso no cuantificada por el que fue llevado a valoración a la consulta de Medicina Interna.

Durante la exploración física se encontró: presión arterial 105/80 mmHg, frecuencia cardiaca 78 lpm, frecuencia respiratoria 16 rpm, temperatura 39.5°C, peso 48.4 kg, talla 1.54 m, IMC 20.41 kg/m².

El paciente estaba consciente, orientado en persona, tenía marcha con lateralización a la izquierda, con deshidratación de la piel y las mucosas; tórax normolíneo, con disminución de los movimientos de amplexión y amplexación, campos pulmonares con aumento en la transmisión de la voz, sin estertores ni sibilancias; abdomen blando y depresible sin datos de irritación peritoneal con ruidos peristálticos; el tacto rectal no mostró datos de sangrado en el guante explorador, las extremidades tenían fuerza muscular 5/5 en la escala de Daniels y reflejos osteotendinosos adecuados +++/+++.

Los estudios paraclínicos arrojaron lo siguiente: examen general de orina: con urobilinógeno, resto normal. Biometría hemática: leucopenia 2,800 cel/mm³, linfocitos 1,500 cél/mm³, neutrófilos 1,100 cél/mm³. Hemoglobina: 13.8 g/dL, hematócrito 39.6%, plaquetas 121,000 x 10⁹.

Pruebas de función hepática: albúmina 2.8 g/dL, fosfatasa alcalina 321 U/L, GGT 126 U/L, ALT 129 U/L, AST 222 U/L, bilirrubina directa 0.2 mg/dL, bilirrubina total 0.7 mg/dL, glucosa 122 mg/dL, urea 31 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, DHL 340 U/L, PCR 85 mg/dL, VSG 60 mm/h. Antígeno carcinoembrionario 2,67 ng/mL, alfafetoproteína 0,72 ng/mL, Ca 19.9 7.40 ng/mL, antígeno prostático 0.24 ng/mL, T3 total 80 ng/mL, T4 libre 0.37 ng/mL, T4 9.05 ng/mL, tiroglobulina 7.56 ng/mL, TSH 2.5 mU/L.

La endoscopia de tubo digestivo alto no mostró várices esofágicas o gástricas. La sección bronquial evidenció abundante crecimiento de *Pseudomonas putida*. La citología de lavado-cepillado bronquial mostró epitelio respiratorio con cambios inflamatorios inespecíficos y metaplasia epidermoide y fue negativa a neoplasia.

Tuberculosis: PCR en sangre negativo, bacilo ácido-alcohol resistente negativo, cultivo de secreción bronquial con crecimiento de *Candida albicans*,

GeneXpert, *Mycobacterium tuberculosis* negativo. El ultrasonido de cuello mostró la tiroides sin imágenes de nódulos ni ganglios. El ultrasonido de abdomen mostró al hígado normal, el estudio doppler estuvo dentro de los parámetros normales, pero evidenció esplenomegalia. El panel para VIH y virus de la hepatitis B y C fue negativo.

Por radiografía de tórax de patrón observado se consideraron los diagnósticos diferenciales de tuberculosis miliar vs diseminación linfangítica (Figura 1).

La tomografía abdominal evidenció hepatoesplenomegalia y litiasis vesicular (Figuras 2 y 3).

Al descartar toda posibilidad de neoplasia se inició protocolo de estudio ante sospecha diagnóstica de histoplasmosis por los antecedentes del paciente, por los datos de hepatoesplenomegalia, el patrón bioquímico de elevación de la deshidrogenasa láctica, elevación de la VSG y PCR, la pancitopenia y el patrón de infiltrado reticulomicronodular, por lo que para confirmar



Figura 1. Radiografía anteroposterior de tórax.

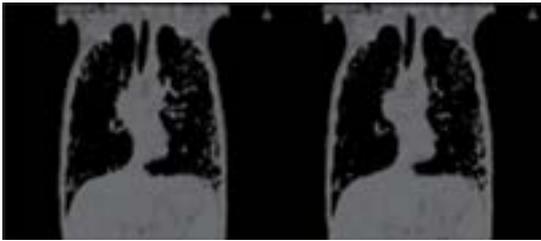


Figura 2. Tomografía abdominal que muestra hepatosplenomegalia.

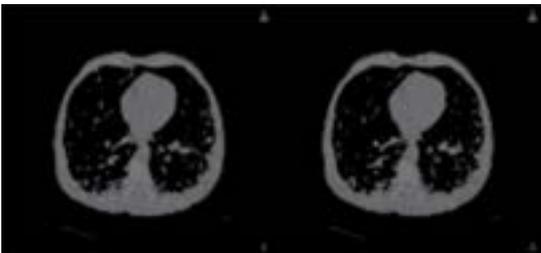


Figura 3. Litiasis vesicular.

El diagnóstico se solicitó antígeno específico, que fue de 3.1 ng/mL (negativo: menor de 0.5 ng/mL), por lo que se inició el tratamiento de primera línea (itraconazol) ante el diagnóstico de histoplasmosis diseminada con actividad leve a moderada.

El paciente evolucionó de manera satisfactoria y fue dado de alta con citas subsecuentes; se prescribió itraconazol 200 mg VO cada 12 horas durante un año y se solicitaron concentraciones séricas de itraconazol cada tres meses, que fueron de 2 mcg/mL (concentraciones tóxicas > 10 mcg/mL), así como nuevo antígeno urinario de *Histoplasma*, que al término del tratamiento fue de 0.8 ng/mL (reporte ideal: \leq 2 ng/mL).

DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad frecuente del viajero que afecta a personas que visitan

zonas endémicas de la enfermedad, que se distinguen por tener suelo contaminado con excretas de aves. El diagnóstico es complicado debido a los síntomas poco específicos, así como a los múltiples diagnósticos diferenciales. Es una enfermedad frecuente en pacientes inmunodeprimidos; sin embargo, no es una enfermedad común en paciente inmunocompetentes. Hay varios métodos diagnósticos de la histoplasmosis, una de las opciones es por medio del antígeno específico de *Histoplasma*, como el caso comunicado. El tratamiento de elección es itraconazol en casos leves a moderados; en casos graves el tratamiento es con anfotericina B.

CONCLUSIÓN

El abordaje diagnóstico de un paciente con fiebre de origen oscuro es un reto para el Médico Internista, es muy importante realizar el interrogatorio adecuado de los probables factores de riesgo; en el caso de nuestro paciente se tomó en cuenta los lugares que había visitado, en búsqueda de enfermedades del viajero de acuerdo con zonas endémicas, con lo que se llegó al diagnóstico de manera oportuna y se prescribió el tratamiento indicado, con adecuado seguimiento por los efectos adversos del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hage CA, Davis TE, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest* 2010;137:623-628.
2. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45:807-825.
3. Lindsley MD, Holland HL, Bragg SL, et al. Production and evaluation of reagents for detection of *Histoplasma capsulatum* antigenuria by enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:700-709.
4. Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, et al. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:852-858.



Hipoplasia pulmonar en el adulto

RESUMEN

La hipoplasia pulmonar es una anomalía congénita poco frecuente, con incidencia de 1 caso por cada 15,000 nacidos vivos, que se asocia con otras anomalías congénitas. La mayoría de los pacientes reportados en la bibliografía son recién nacidos y niños. Se comunica el caso de hipoplasia pulmonar en una mujer de 35 años de edad.

Palabras clave: pulmón, hipoplasia pulmonar, malformación congénita.

Héctor A Carmona-Ruiz¹
Michelle Lamothe-Ibarra²

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 8, IMSS, México, DF.

²Departamento de Radiología e Imagen, Hospital General Regional núm.1, IMSS, México, DF.

Pulmonary Hypoplasia in Adults

ABSTRACT

Pulmonary hypoplasia is a rare congenital disorder, with an estimated incidence of 1 in 15,000 live births, and is associated with other congenital disorders. Most patients described in the literature are newborns and infants. This paper reports the case of a 35-year-old woman with pulmonary hypoplasia.

Key words: lung, pulmonary hypoplasia, congenital anomaly.

Recibido: 23 de octubre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Héctor A Carmona-Ruiz
Eje 8 sur núm. 212 int. 406
03100 México, DF
drhacr80@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Carmona-Ruiz HA, Lamothe-Ibarra M. Hipoplasia pulmonar en el adulto. Med Int Méx 2014;30:348-351.

La hipoplasia pulmonar es una anomalía congénita poco frecuente en la que hay disminución del número, tamaño (o ambos) de las vías aéreas, los vasos y los alvéolos. Este padecimiento se asocia generalmente con otras anomalías congénitas, principalmente del sistema urinario, cardiovascular, nervioso central y musculoesqueléticas.^{1,2} El grado de afección pulmonar se clasifica en tres grupos según Boyden: agenesia pulmonar, aplasia pulmonar e hipoplasia pulmonar.³ La mayoría de los pacientes descritos en la bibliografía son recién nacidos y niños.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años de edad, quien refirió que inició su padecimiento desde la infancia, con episodios frecuentes de tos y hemoptisis, recibió tratamientos no especificados. Cursó tres embarazos sin complicaciones. Hacia 10 años se hicieron más frecuentes los episodios de tos y disnea. Acudió a valoración por tener disnea de medianos esfuerzos, sin cianosis. A la exploración física se observó disminución de los movimientos del hemitórax derecho, a la auscultación se encontró disminución del murmullo vesicular en el hemitórax derecho.

La radiografía posteroanterior de tórax mostró alteraciones en la morfología del hemitórax derecho, que estaba disminuido de tamaño, con retracción hacia la derecha de las estructuras mediastinales y elevación del hemidiafragma ipsilateral (Figura 1). La TC de tórax en alta resolución evidenció disminución del tamaño de los segmentos pulmonares, pero los mismos se identificaron de manera completa. Además, se observaron algunas zonas de engrosamiento interlobulillar, bronquiectasias por tracción y patrón panalar, este último en la región basal (Figuras 2 y 3).

Actualmente la paciente está en seguimiento, con tratamiento sintomático únicamente.



Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior que muestra disminución en el tamaño del hemitórax derecho, con retracción hacia la derecha de las estructuras mediastinales y elevación del hemidiafragma ipsilateral.

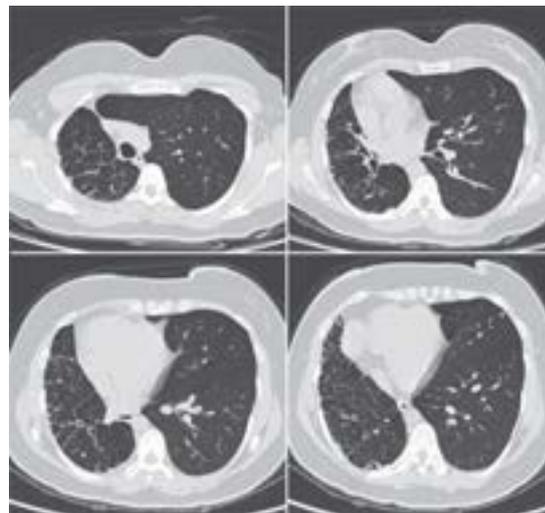


Figura 2. TC de tórax de alta resolución que muestra disminución en el tamaño de los segmentos pulmonares derechos, con zonas de engrosamiento interlobulillar, bronquiectasias por tracción y patrón panalar en la región basal.



Figura 3. TC de tórax que muestra disminución en el tamaño de la arteria pulmonar izquierda. La flecha señala la arteria pulmonar izquierda.

DISCUSIÓN

Las anomalías del desarrollo que ocurren entre las semanas 4 y 24 de la gestación pueden causar anomalías broncopulmonares. La incidencia de agenesia pulmonar se estima en 1 por cada 15,000 nacidos vivos o entre 0.0034 y 0.0097%. En 70% de los casos el pulmón izquierdo está ausente.⁴⁻⁶ La hipoplasia se puede dividir en primaria (idiopática) o secundaria (cuando ocurre en asociación con otras malformaciones congénitas implicadas en su patogénesis). Se han implicado varios mecanismos en la aparición de hipoplasia pulmonar secundaria, que incluyen: disminución del volumen en el hemitórax afectado, de la perfusión vascular y del movimiento respiratorio fetal.⁷

De acuerdo con Boyden, existen tres grados de alteraciones en el desarrollo pulmonar: agenesia, en la que hay ausencia de tejido pulmonar; aplasia, en la que se observan bronquios rudimentarios, sin tejido pulmonar, e hipoplasia, en la que todos los tejidos pulmonares están presentes; sin embargo, están subdesarrollados.³

En el caso comunicado había tejido pulmonar hipoplásico, por lo que se clasificó en el grupo 3 de la clasificación de Boyden.

Los pulmones hipoplásicos típicamente son de menor tamaño y peso que lo esperado para la edad. A pesar de que existe variación en la gravedad y tipo de los cambios entre los diferentes casos, es frecuente encontrar disminución en el número de alvéolos.⁴

Los hallazgos radiológicos en los casos de hipoplasia son similares y se distinguen principalmente por la ausencia casi total de pulmón en un hemitórax. La marcada reducción en el volumen se caracteriza por elevación del hemidiafragma ipsilateral y tracción del mediastino. En la mayoría de los casos el pulmón contralateral está desplazado hacia el hemitórax contralateral.^{7,8} Los hallazgos clínicos dependen del grado de anomalías pulmonares y la existencia de otras malformaciones congénitas. Por lo general, el paciente está asintomático. La exploración física revela asimetría entre ambos hemitórax, disminución de los movimientos respiratorios y ausencia de murmullo vesicular en el hemitórax afectado.⁷

El diagnóstico puede realizarse mediante radiografía de tórax, TC de tórax, broncoscopia y, si es posible, angiografía pulmonar y broncografía. Sin embargo, no existen criterios diagnósticos para facilitar la identificación de la hipoplasia pulmonar.^{6,8}

El tratamiento de la hipoplasia es médico y quirúrgico, ambos antes y después del parto. Antes del parto se trata mediante administración de tocolítics, antibióticos y esteroides. Después del parto se proporciona apoyo respiratorio que va desde oxígeno suplementario hasta ventilación mecánica. El tratamiento quirúrgico consiste en realizar cortocircuitos vesicoamnióticos y



ablación endoscópica de valvas. En adultos el tratamiento consiste en el control de infecciones recurrentes, tratamiento sintomático con expectorantes y broncodilatadores. Se debe realizar profilaxis contra neumococo, influenza y virus sincitial respiratorio.^{7,9}

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el síndrome de Swyer-James, anormalidad poco común que en términos radiológicos se distingue por un pulmón hiperlúcido y desde el punto de vista funcional por atrapamiento de aire durante la espiración. Existe evidencia de que este síndrome se inicia por una bronquiolitis. A pesar de que la hipoplasia pulmonar y el síndrome de Swyer-James se asocian con un volumen bajo unilateral, en los pacientes con síndrome de Swyer-James se observa de forma característica atrapamiento de aire en la TC de tórax de alta resolución.¹⁰

REFERENCIAS

1. Calenoff L. Unilateral pulmonary hypoplasia in an adult. *Am J Roentgenol* 1964;91:265-272.
2. Page D, Stocker J. Anomalies associated with pulmonary hypoplasia. *Am Rev Resp Dis* 1982; 125: 216.
3. Boyden EA. Developmental anomalies of the lungs. *Am J Surg* 1955; 89: 79-89.
4. Albay S, Cankal F, Tunali S, Ozan H. Unilateral pulmonary hypoplasia. *IJAV* 2008;1:23-25.
5. Mardini M, Nyhan W. Agenesis of the lung. Report of four patients with unusual anomalies. *Chest* 1985;87:522-527.
6. Dobremez E, Fayon M, Vergnes P. Right pulmonary agenesis associated with remaining bronchus stenosis, an equivalent of postpneumonectomy syndrome. Treatment by insertion of tissue expander in the thoracic cavity. *Pediatr Surg Int* 2005;21:121-122.
7. Kant S. Unilateral pulmonary hypoplasia – A case report. *Lung India* 2007;24:69-71.
8. Mata J, Cáceres J, Lucaya J, García-Conesa JA. CT of congenital malformations of lung. *Radiographics* 1990;10:651-674.
9. Natrajan G, Abdulhamid I. Pulmonary hypoplasia. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2627.htm>
10. Moore A, Godwin J, Dietrich P, Verschakelen JA, Henderson WR Jr. Swyer-James syndrome: CT findings in eight patients. *Am J Roentgenol* 1992;158:1211-1215.



En relación con: Arrazola-Cortés E, Sauri-Suárez S, González-Bustamante D, Meza-Dávalos E, Hernández-Cervantes J, Varela-Blanco J. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. Med Int Mex 2014;30:73-87.

Dice en el artículo que a la encefalitis letárgica se le denominó popularmente “enfermedad del sueño” y que la descripción original del problema se ha atribuido a Constantin von Economo; también dice que éste nunca estableció una relación entre el microorganismo etiológico de la influenza con la enfermedad y que esta asociación se aclaró después por Vilensky y col., en 2008.

En la pág. 86 del artículo dice: “... Gracias a todos los avances tecnológicos se establece que la encefalitis letárgica no sólo es una entidad estrechamente asociada de manera aislada con el virus de la influenza, sino que abarca una amplia gama de agentes y posibilidades que hay que considerar. Por tal motivo, sugerimos que la encefalitis letárgica o la enfermedad de Von Economo debe llamarse a futuro síndrome de encefalitis letárgica o síndrome de Von Economo porque con los recientes avances en la medicina se ha demostrado que no sólo el virus de la influenza produce las manifestaciones clínicas de esta entidad, sino que diversos enterovirus son productores de anticuerpos anti-GB con afección predominante en masas grises centrales y, de manera particular, en la sustancia negra bilateral...”.

La encefalitis epidémica de Von Economo o poliomieloencefalitis o encefalomiелitis epidémica o encefalitis epidémica aguda (en desuso, encefalitis oftalmopléjica, encefalitis de tipo A*, encefalitis vienesa, neuraxitis epidémica), fue descrita en Viena, en 1917, por C. von Economo (Von Economo hizo su comunicación a la Sociedad de Neurología de Viena, el 17 de abril de 1917) e, independiente-

mente, en Francia, también en 1917, por Lépine, Netter, Cruchet, Moutier y Calmette. Se habían observado brotes en diversos países de Europa a lo largo de los siglos XVI a XIX, e incluso Netter pretende encontrar sus rasgos distintivos (*paraplejía de Thasos*) en los escritos de Hipócrates, Celio, Aureliano y Areteo de Capadocia; designándose en Inglaterra como *European sleeping sickness*, en Alemania (Tubinga) como *Schlafkrankheit* (“enfermedad del sueño”), por Comevarius y por Fecting (1580), en 1673-1675, Sydenham y Willis, describieron la *fiebre comatosa*, a principios del siglo XVIII, como *coma somnolentum*, por Leqrecq de la Clotuire, y a mediados del mismo siglo XVIII, en Italia y Hungría, como *nova* (pues, “cada epidemia ha sido considerada como enfermedad nueva y designada con nuevos nombres”) o *nona* (pues, “En 1889-1890 apareció con mayor frecuencia en la provincia de Mantua, una enfermedad que producía una somnolencia que duraba unos días; esta somnolencia, semejante a la periódica [al noveno día] del gusano de la seda, seguramente dio el nombre a la enfermedad”), en 1837-1845, Dubini la denominó *corea eléctrica*. Bernot fue quien, en 1780, la calificó de encefalitis letárgica.¹⁻⁸

Por lo tanto, a Constantin Alexandre von Economo (1876-1931) y a René Cruchet y col. se les ha atribuido la primera descripción *detallada* del problema (de ahí los términos en desuso de enfermedad de Cruchet-Von Economo, enfermedad de Netter,^{5,6} pero no la descripción original.

De acuerdo a lo citado de la pág. 86 del artículo, los autores consideran que debe utilizarse el término *enfermedad* cuando se trata de un padecimiento de etiología única conocida, y que el término *síndrome* debe emplearse cuando la etiología del proceso es múltiple.

“...Desde un punto de vista etimológico, a partir de los dos elementos léxicos que componen el término, *sýn* y *drom-*, *síndrome* significa 'carrera' y 'unión', es decir, una idea de precipi-

* tipo A (de Viena), tipo B (japonés), tipo C (de San Luis, EUA).



tación ('carrera') que se concentra en un punto ('unión')... a partir de estos elementos el primer significado del término en griego es 'tumulto'... como término médico los primeros ejemplos... los encontramos en Galeno, s. II dC, quien cita la palabra... como un término propio de médicos empíricos. La escuela médica empírica propugnaba que era inútil intentar comprender la causa y el origen de las enfermedades, lo único importante era curar... para eso bastaba con la propia experiencia... dado que la comprensión de la naturaleza se revelaba imposible... En este contexto doctrinal, los síntomas y signos de las enfermedades eran un tumulto, ocurrían y concurrían de forma desordenada. Por tanto, lo que pretendían los empíricos describir con esa palabra era una idea de desorden, de sucesión de manifestaciones de la enfermedad que en su perspectiva eran incomprensibles y en las que intentar poner racionalidad y orden era perder el tiempo. Había que centrarse en los remedios que se hubiera observado que eran útiles en esas circunstancias, sin intentar comprender por qué eran beneficiosos. En definitiva, los que aplicaron la palabra a la medicina partían de una visión muy negativa sobre las capacidades de la medicina para comprender tanto la naturaleza como sus desarreglos. Por fortuna ese punto de vista no prevaleció ni en el mundo antiguo ni en el moderno...".⁹

Síndrome se define como: "Conjunto de síntomas y signos que configuran un cuadro clínico bien definido que tiende a aparecer con características similares en diversos pacientes y que puede obedecer a diferentes causas, por lo que su identificación (diagnóstico sindrómico) debe ir seguida del esclarecimiento de la causa (diagnóstico etiológico). Conforme ha avanzado el conocimiento médico, se ha conocido la causa de numerosos síndromes que han pasado a constituir enfermedades específicas, aunque hayan conservado la denominación tradicional de síndrome".⁵

Por lo que la precisión de la etiología (única o múltiple) de la dolencia debería hacer que el síndrome neurológico pasara a denominarse enfermedad y no viceversa.

REFERENCIAS

1. Pedro-Pons A, Farreras VP, Foz TA. Enfermedades infecciosas. Enfermedades producidas por virus. Virosis del sistema nervioso. En: Pedro-Pons A, Farreras VP, Foz TA, Surós FJ, Surinyach OR, Frouchtman RR. Enfermedades infecciosas. Intoxicaciones. Enfermedades profesionales y por agentes físicos. Enfermedades alérgicas. Pedro-Pons A. (dir.). Tratado de Patología y Clínica Médicas. Barcelona: Salvat Editores, 1968;VI:688.
2. Hiller F. Enfermedades orgánicas del sistema nervioso. Afecciones inflamatorias, infecciosas y tóxicas del sistema nervioso central. En: Assmann H, Beckmann K, v. Bergmann G, Bohnenkamp H, Doerr R, Eppinger H y cols. Tratado de Patología Médica. Barcelona: Editorial Labor, 1944;II:1794.
3. Wurm K, Walter AM. Enfermedades infecciosas. Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central. En: Heilmeyer L. Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Editorial Labor, 1958;I:207.
4. Strümpell A, Seyfarth C. La encefalitis epidémica. En: Tratado de Patología y Terapéutica especiales de las enfermedades internas para estudiantes y médicos. Barcelona: Francisco Seix-Editor, 1935;I:200.
5. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2012; *passim*.
6. Fernández SE. Meningo-encefalitis epidémica (encefalitis letárgica). En: Fernández MF. Tratado Iberoamericano de Medicina Interna. Madrid: Editorial Plus Ultra, 1922;I:23.
7. Löffler W, Staehelin R. Encefalitis epidémica (letárgica). En: Bergmann G. v., Staehelin R. (dirs.). Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Editorial Labor, 1942;(2ª parte):701-702.
8. Silvestrini R. Enfermedades infecciosas agudas. Encefalitis epidémica (encefalitis letárgica, enfermedad de von Economo). En: Ceconi A. (dir.). Medicina Interna. Manual práctico para médicos y estudiantes. Barcelona: Editorial Modesto Usón, 1934;IV:257-258.
9. Cortés F. Síndrome. Poniendo orden en los tumultos de síntomas y signos, en: Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico (dicciomed.eusal.es). Ediciones Universidad de Salamanca (disponible en: <http://dicciomed.eusal.es/palabra/sindrome>) (consulta 19-03-2014).

Guillermo Murillo-Godínez
Internista, Querétaro, Qro.
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Texcoco de Mora, Estado de México, 15 de
abril de 2014

Dr. Manuel Ramiro H.
Editor de la revista Medicina Interna de México
Presente

Estimado Dr. Manuel Ramiro:

Le enviamos un cordial saludo y a la vez nos dirigimos a usted (autor y coautor) para solicitar la aclaración con respecto a dos artículos publicados como casos clínicos en la revista Medicina Interna de México Vol. 30 Núm. 1 ene-feb de 2014: *Pioderma gangrenoso*, y en el Vol. 30 Núm. 2 mar-abr de 2014: *Infección de tejidos blandos por Aeromona salmonicida. Primer reporte de caso en México*. El nombre del autor principal aparece de manera errónea como **Acosta García Jesús**, siendo el nombre correcto **García Acosta Jesús**. Todo esto, al parecer, debido a que en la portada del manuscrito que fue enviado a la revista fue escrito de manera errónea el nombre del citado autor.

Esperando contar con su aprobación y aclaración, con fines de adjudicación de la autoría principal de los mencionados artículos, así como calificación y valor curricular, evitando conflictos de interés en lo sucesivo.

Quedamos de usted

Dr. Jesús García Acosta
Dr. César Raúl Aguilar García
Medicina Interna y Terapia Intensiva,
Hospital General de Texcoco Bicentenario,
Instituto de Salud del Estado de México.

Querétaro, Qro. 15 de abril de 2014

En: Acosta-García J, Aguilar-García CR. Infección de tejidos blandos por *Aeromona salmonicida*. Primer reporte de caso en México y revisión de la bibliografía. *Med Int Méx* 2014;30:221-226, en la pág. 225, dice: "... 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...".

Con respecto a esta cita, en: Frías-Salcedo JA. El género *Aeromonas* como patógeno humano. *Rev Sanid Milit Mex* 2004;58:321-323, en la pág. 322, dice: "...En México la información como agente patógeno de...infecciones de heridas es escasa, en el Hospital Central Militar se (ha) identificado un caso de úlcera cutánea en pie de un pescador...", y en: Frías SJA, Díaz BRE. El género aeromonas como patógeno humano. *Rev Enfer Infec Pediatr Mex* 2001;15:49-53, dice: "...En México la información como agente patógeno de...infecciones de heridas es escasa, en el Hospital Central Militar se localizó un caso de úlcera cutánea en pie de un pescador...". Sin embargo, las frases mencionadas no tienen sustento en las referencias, por lo que, quizá, dicho caso no haya sido reportado.

Por lo anterior, sólo si se omiten las salvedades dichas, podría decirse que el caso reportado es el primer informe en México.

Guillermo Murillo-Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx



Hernán Lara Zavala

Eduard Bizub

Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1847-1914)

Palabras y Plumas
México 2013

Es para mí un gran honor participar en esta presentación de lo que me parece un libro excepcional que tiende un maravilloso puente entre la ciencia y la literatura. Y más aún cuando están presentes el autor del libro, Eduard Bizub, el traductor, neurólogo y escritor, Héctor Pérez Rincón y dos colegas, Bruno Estañol, neurólogo y escritor y especialista en lo que ocurre en la mente del escritor, y mi colega de la Facultad de Filosofía y Letras, la doctora Luz Aurora Pimentel, especialista en la obra de Marcel Proust a la que ha dedicado buena parte de sus cursos durante los últimos años. Me encuentro pues entre varios nutridos y potentes fuegos.

Hace ya algún tiempo Bruno Estañol tuvo a bien invitarme a dar una breve charla en un congreso al que titulé "La creación literaria para neurólogos". Mi intervención, de quince minutos, era sumamente modesta y nada rigurosa en relación a las científicas y bien documentadas ponencias de diversos médicos e investigadores. Se trataba de hablar de mi experiencia personal en torno al proceso de la creación literaria.

La pregunta de por qué, cómo y para quién se escribe surge con frecuencia en las entrevistas y encuestas a los escritores. Sus respuestas nunca son, ni iguales, ni totalmente convincentes. Algunos afirman que escriben para que la gente los quiera, otros para trascender el aspecto contingente de la vida, unos más porque no podían o no querían hacer otra cosa en la vida o, todavía

más audaces, porque querían escribir el libro que nunca habían encontrado para leer. Lo cierto es que escribir, como casi cualquier otra actividad artística se encuentra estrechamente vinculada con una suerte de narcisismo, con nuestra personalidad, que nos obliga primero a identificar nuestro ego y nuestras inclinaciones estéticas y a ser conscientes de ellas y luego a la necesidad de manifestarlas, de sublimarlas para darle cauce a una vocación so riesgo de sucumbir a la amargura, a la frustración o al olvido de uno mismo.

La investigadora y neuróloga Alice W Flaherty escribió un libro titulado *The Midnight Disease* ("La enfermedad de media noche") para tratar de explicarse lo que motiva la mente de un escritor y lo convierte en una mente creativa. "La escritura es uno de los mayores logros del ser humano", afirma la Dra. Flaherty y luego añade: "la mente que escribe es también el cerebro que escribe". Y luego añade: "¿Cuáles son las fuentes de la imaginación? ¿Y cómo la neurociencia y la literatura abordan el problema de qué es o qué motiva a algunas personas a escribir?"

Estas incógnitas, que han ocupado también la mente de eminentes neurólogos e investigadores, es el motivo principal de la obra que hoy nos ocupa y está centrado en la figura egregia del novelista Marcel Proust.

En 2013 se conmemoraron cien años de la aparición de *Por el camino de Swan* y es interesante notar, como lo apunta el Dr. Pérez Rincón en el prólogo, el parangón que existe entre los descubrimientos freudianos sobre la división del yo y los descubrimientos proustianos que le van permitiendo a lo largo de la novela integrar su yo y recuperar el tiempo perdido. Este cruce, entre la neurología, la psicología y el arte de la

novela es lo que constituye el meollo de este fascinante libro.

Bizub hace explícito el descubrimiento de Proust en cuanto que en su gran obra hay dos memorias total o parcialmente distintas (la memoria voluntaria y la memoria involuntaria) que, en ocasiones, logran unirse en un breve instante de revelación a través de un sabor, de un olor o de un objeto que es donde se ubica la clave de toda la novela. La gran aportación que hace el libro del Dr. Bizub es establecer una comparación entre la historia de casos clínicos famosos sobre la escisión del yo y los momentos clave de *En busca del tiempo perdido* en donde la memoria involuntaria le permitirá a Marcel, el protagonista, que emerja su otro “yo” y así nos muestre la “colección de momentos” que le permitirán al protagonista que aflore el “yo profundo del escritor”.

El también novelista y dramaturgo irlandés Samuel Beckett identificó once “Momentos privilegiados” en la obra Proust que consigna el Dr. Bizub, entre los que se incluyen los más conocidos para los aficionados a la gran novela como la magdalena remojada en té, pasando por el tropezón en los adoquines del palacete de la duquesa de Guermantes y el roce de la servilleta almidonada con la que Marcel se limpia la boca en una de las cenas de la novela. Estos once “momentos privilegiados” se encuentran asociados con algún objeto material que es el que desencadena la memoria involuntaria y provoca la resurrección inconsciente del personaje para que pueda medir en su verdadera dimensión la importancia de esos aparentemente intrascendentes momentos.

En este sentido me parece interesante hacer una pequeña digresión y comparar las similitudes y diferencias que existen entre Marcel Proust y el otro gran innovador de la novela James Joyce.

Años después de la aparición de *En busca del tiempo perdido*, James Joyce formuló su teoría de

la “epifanía” como la “revelación súbita” de un instante capaz de iluminar una experiencia. En ambos casos, el de los “momentos privilegiados de Proust, como en el de las “epifanías” de Joyce, los objetos adquieren un carácter simbólico y están determinados por el azar. Pero mientras en Proust “el momento privilegiado” remite a una suerte de resurrección o a la emergencia del otro “yo”, en Joyce conduce a una revelación de una verdad íntima que puede afectar indistintamente al personaje y al lector o simplemente quedar como una imagen que cierra el cuento y que simultáneamente le da el giro final. Pero tanto en Proust como en Joyce se prueba, por vía de la intuición artística, que el inconsciente está dotado de una voluntad independiente de la del ego.

Todo este amplísimo estudio pormenorizado de la obra narrativa de Proust está cotejado con diversos descubrimientos de orden médico experimental en donde se habla de otras experiencias interesantes de la vida real como el sonambulismo, el hipnotismo, la metempsicosis, el fetichismo y los mitos externados en las leyendas y creencias celtas.

Particular importancia ocupa en el cuerpo del texto de Bizub los experimentos realizados por el padre del escritor, el doctor Adrian Proust, que seguramente influyeron en la obra de su hijo, así como los extraordinarios descubrimientos de Sigmund Freud en relación entre el ego, el superego y el id, que seguramente influyeron para establecer un nexo entre el deseo sexual y la religión, así como entre lo sagrado y lo erótico.

La segunda parte del libro trata sobre la constante depresión espiritual que sufría Proust y que se le manifestaba sobre todo como un problema asmático, así como sobre los diversos remedios a los que recurrió para curarse. Un momento decisivo en la vida de Proust que consigna el Dr. Bizub fue la muerte de la madre. Es tal vez



el golpe emocional más severo que sufriera el escritor en su vida y el cual lo lleva a postergar el proceso de creación de su obra sin sospechar que en la escritura estaba la única posibilidad de encontrar a su otro yo y, con él, a la voz creadora que lo redimiría.

Como bien lo apunta Bizub el inconsciente, la enfermedad, la represión, los celos, el voyerismo, el sadomasoquismo, la memoria voluntaria e involuntaria y la búsqueda de la vocación constituyen el corazón de la novela. Y acaso el aspecto más interesante del doctor Bizub es la indagación que emprende por los diversos experimentos médicos realizados durante el siglo XIX para buscar las causas de neurosis, paranoias, esquizofrenias e histerias hasta llegar a los descubrimientos de Freud; todo ello en paralelo con la experiencia literaria y personal de Marcel Proust. Lo que queda claro es que en el siglo XIX ya se había intuido, médica, psicológica y literariamente el rechazo a la idea del yo como algo

sólido, monolítico e indivisible y así se refleja desde que Stevenson escribiera *Dr. Jekyll and Mr Hyde* libro que, por cierto, leyó y admiró el propio Proust y con el que seguramente encontró alguna afinidad e inspiración.

Marcel, el protagonista de *En busca del tiempo perdido* y de *El tiempo recuperado* debe recorrer, mediante un ejercicio de la memoria, los principales aspectos de su vida para poder hallar esos “momentos privilegiados” que vivió con un “yo dividido” para finalmente dar con su verdadero “yo integrado” al identificar las vivencias que lo dotaron de una sensibilidad única y lo formaron como escritor. No es sino al repasar toda su experiencia y verla en perspectiva que puede asumir su vocación. Pasa del tiempo perdido al tiempo recuperado y, al aceptar que ya puede empezar a escribir su novela, invita también al lector a convertirse en lector de sí mismo para realizar un estupendo viaje a través de la memoria, la enfermedad y la imaginación.

Bruno Estañol

Eduard Bizub

Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1847-1914)

Palabras y Plumas
México 2013

MARCEL PROUST: EL AVENTURERO SEDENTARIO

Si Marcel Proust no hubiera nacido nadie hubiera podido inventarlo. Su obra, insólita, desmesurada y acaso interminable ha mereci-

do el estudio y la reflexión de muchos autores y críticos. Su personalidad y su método de trabajo siguen siendo enigmáticos y desconcertantes. Algunas ideas que él expresó en cuanto a su método para recordar y plasmar el recuerdo siguen siendo hoy muy discutidas. La obra de Edward Bizub: *Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1874-1914)*¹ es uno de los intentos más inteligentes y originales para comprender, acaso en parte, la obra de Proust. Bizub ha escrito un libro sorprendente para estudiar la inagotable obra de Proust. La traducción

y notas de Héctor Pérez Rincón añaden una sorprendente fuente de reflexión. Inicia el libro describiendo el ambiente médico y las ideas psicológicas prevalecientes durante la época que vivió Marcel Proust. Esa época es un capítulo casi olvidado de la psicología médica y de la psicología experimental. Aparece la hipnosis como un fenómeno psicológico sorprendente pero capaz de ser estudiado y que es ejercida por los neurólogos y psiquiatras en París por Jean Martin Charcot y en Nancy por Bernheim. Los conceptos abstrusos de Mesmer y del magnetismo animal han quedado atrás y hay una actitud realmente científica para estudiar estos fenómenos ciertamente insólitos. Aunque sea una época anterior a Freud, el concepto del inconsciente se está ya desarrollando en la obra magnífica de Pierre Janet. El tío de Pierre Janet y el padre de Marcel Proust, Adrien Proust también están interesados en estos fenómenos, como la hipnosis, en que la conciencia o el Yo se dividen y el individuo no recuerda nada de lo que pasó durante el estado hipnótico. El fenómeno de la sugestión también es estudiado con gran interés. Jean Martin Charcot se interesa por el fenómeno disociativo en la histeria y su paciente predilecta, Blanche Whitman, le sirve para demostrar la disociación ante una audiencia atónita. Aparecen también los psicólogos experimentales que están interesados en crear pruebas para medir la inteligencia y otros aspectos de la personalidad como Charles Binet. En el libro de Edward Bizub se describen también los fascinantes y primeros casos clínicos de personas con personalidad disociada o doble. Estos casos estaban casi olvidados y el estudio renovado de ellos es un gran mérito del libro de Edward Bizub. Ante nuestros atónitos ojos hace desfilar un grupo de pacientes con personalidad múltiple. Inicia con el caso de Félica y sigue con otros casos igualmente desconcertantes. También hace un análisis de El extraño caso del doctor Jekyll y el señor Hyde. Esta maravillosa novela de Robert Louis Stevenson es tanto más

enigmática cuando uno aprende que su autor la soñó que es otra forma de disociación. Finalmente Bizub se concentra en el misterio de la personalidad creadora de Proust. Algunos datos pueden ser de interés para entender su personalidad: 1) Proust fue un enfermo crónico; el asma le comenzó a los 9 años de edad y a lo largo de su vida sufrió numerosos ataques que lo convirtieron en un semi-invalído con lo que técnicamente se llama ahora enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 2) Proust tuvo un interés genuino en la hipnosis, la histeria, los sueños y en los casos de personalidad dividida y seguramente tuvo conversaciones sobre el tema con su padre el doctor Adrien Proust quien también tenía un gran interés en este tipo de fenómenos. Adrien Proust asistió a las famosas lecciones del martes del neurólogo parisino maestro de Freud, Jean Martín Charcot, quien fue el primer profesor de neuropatología en Francia; 3) Proust se convirtió en un recluso durante los últimos 17 años de su vida y tapizó las paredes de su cuarto de corcho para atenuar o eliminar los ruidos de la calle y de otras partes de su casa. Tampoco recibía visitas y era sólo atendido por una mujer que era su mucama, cocinera y cuidadora; lo atendía en todos sentidos, llamada Céleste. Esta reclusión, parecida a la de los eremitas cristianos del Medioevo, yo la veo como enigmática; 4) en repetidas ocasiones Proust sintió que otra persona distinta a su Yo normal era el que escribía por él; en esto no se distingue de otros escritores que invocan la musa o que alguien le dicta sus obras, es parecida a la escritura automática de los surrealistas y también a la autohipnosis y al fenómeno de escribir bajo la influencia de ciertas drogas; 5) concibió la idea que la "memoria involuntaria" la memoria que se imponía de manera automática, como si alguien le dictara, era el verdadero "momento fecundo" de su literatura; la búsqueda de estos momentos caracteriza a su obra y en verdad puede ser la fuente de toda literatura; 6) estuvo internado



seis semanas, a cargo del neuropsiquiatra Jean Sollier, en un hospital psiquiátrico, pensando que su enfermedad tenía un origen psíquico y que este tipo de tratamiento sería útil para él. No se sabe si se internó para mejorar su salud o simplemente para seguir escribiendo.

De principio, el libro de Edward Buzib me ha provocado más preguntas que respuestas y esto siempre me ha pasado con los libros que he encontrado más entrañables.

Bizub empieza con la descripción de varios casos de personalidad escindida o dividida. Personas que, mientras detentan una personalidad habitual que todo mundo les conoce, son completamente distintas cuando tienen su personalidad doble o diferente. Durante los episodios de escisión del yo son sociopáticos o criminales, y en esto se parecen al señor Hyde, cuando están inmersos en su personalidad distinta. Hay personas que asumen por completo esta personalidad y ya no regresan a la personalidad habitual anterior. Prefieren quedarse con su nueva personalidad. Tal es el caso de la novela del suizo Max Frisch: *Yo no soy Stiller*. Stiller niega ser quien antes fue a pesar de hablar el suizo alemán y ser reconocido por su antigua esposa y amigos. Afirma ser un norteamericano que ha vivido en México y en el execrable Bowery de Nueva York. Bizub pasa revista a los casos que se reportaron a fines del siglo XIX y evoca la presencia de los médicos que estudiaron a estos pacientes y, sobre todo hace un recuento detallado de las personas que fueron estudiados con personalidad escindida o doble. Los grandes alienistas, neurólogos y psicólogos aparecen en la escena. Marcel Proust fue un ávido estudioso de este tipo de casos y un incansable explorador de los avances de la psicología experimental de su época. Los datos consignados son de gran interés para entender desde un ángulo distinto del usual la personalidad creativa de Proust.

Quisiera hablar sobre cosas que me han intrigado de Proust desde hace muchos años. Los dos temas a los que me quiero referir son la reclusión voluntaria de Proust y la segunda una frase de *Los Placeres y los Días* que usé como epígrafe en un libro de relatos que escribí hace varios años.²

¿Por qué se recluyó Proust? Varias posibilidades surgen y ninguna satisface: la primera posibilidad es que se haya recluido como muchos enfermos crónicos, ya sea por fobia social o por alguna fobia intensa tipo agorafobia, con miedo a tener ataques de asma al salir a la calle; esas serían explicaciones psicológicas. Otra explicación psicológica es que haya desarrollado una adicción a la escritura, la grafomanía o hipergrafía. Esta adicción es probablemente más común de lo que se cree como lo describió en ella misma la neuróloga de Harvard, Alice Doherty en su libro: *The Midnight Disease*.² En el caso de una adicción de este tipo la persona adicta sólo encuentra placer en practicar como adepta el objeto de su adicción: la escritura. La tercera explicación es neurológica o médica: un trastorno severo del sueño: Proust dormía de día y escribía de noche. De día no podía salir a ningún lado. Su encuentro con Joyce en un restaurant, a la media noche, es muy ilustrativo. Joyce llega a media noche, un poco borracho, y se duerme sobre la mesa. No hablan nada. Proust dice: “es lógico, él está terminando su día y yo apenas lo estoy empezando”. Ninguno de los dos había leído al otro. El trastorno del sueño es obviamente un trastorno del ciclo del sueño, pero también pudo haber tenido apnea obstructiva del sueño que es común en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quienes tienen hipersomnias diurna y dormitan en el día. Proust escribió siempre acostado. Parece que otro que escribió siempre acostado fue Juan Carlos Onetti el gran narrador uruguayo y contrasta con aquellos

que siempre escribieron de pie como Ernest Hemingway. La cuarta explicación es más humana y tiene que ver con la literatura y la vocación literaria como vocación incurable y el deseo enorme de hacer una obra que perdure. En varias ocasiones Proust se preguntó a sí mismo: ¿Es que yo soy un novelista? Al asumirse como novelista y como enfermo crónico, se encierra a terminar una obra de grandes dimensiones, acuciado por el miedo de morir antes de haber terminado su obra. Prefiero esta explicación a las otras aunque no tenga la certeza de ella. Sea como fuere, la reclusión muy probablemente ayudó a Proust a realizar su dilatada obra narrativa. También muestra que la tolerancia a la soledad es una característica de la personalidad de las personas creativas. Sin embargo esta soledad casi absoluta implica un sacrificio muy grande y una renuncia a muchas cosas: amistades, relaciones amorosas, viajes, comidas, etc., para lograr esa obra a la que se considera condenado.

¿Condenado? ¿Realmente Proust quería recordar su vida, quería reconstruir “in mente” su vida? Vale la pena mencionar que existen diferentes tipos de memoria: una memoria de procedimientos como tocar un instrumento, conducir un auto o una bicicleta y una memoria explícita o declarativa que depende del lenguaje para expresarse y que se ha separado en memoria semántica o de conceptos y la memoria episódica o memoria biográfica. De la memoria episódica o biográfica es de lo que habla Borges en Funes el Memorioso. Un ser humano capaz de recordar todos los momentos de su vida. Recientemente se ha publicado el caso de una persona llamada JC, una mujer que puede recordar todos los momentos de su vida (Parker).³ Este caso clínico es similar a Funes el Memorioso de Borges, pero muy diferente de la novela río de Marcel Proust. Tal vez nos dice que existen casos con memoria autobiográfica prodigiosa. No nos dice mucho

sobre la memoria involuntaria a la que Proust era adepto ni tampoco a aquellos con memoria para palabras y tal vez para recordar historias. Tal vez, como en los narradores orales de Las mil y una noches, existan personas con memoria para narrar historias o memorias para recordar palabras, como el caso de Borges, o números o tal vez notas musicales como el caso de Mozart. La memoria declarativa puede tener otras propiedades además de la memoria semántica o de conceptos como la que tienen los filósofos o fisiólogo y la memoria autobiográfica descubierta por Borges. Proust no quiere recordar todos los momentos de su vida sino sólo aquellos a los que considera que tienen un significado para él. Este significado generalmente es de tipo emocional. Esta emoción es quizá lo que mantiene al lector atento a la narración de los hechos. Su primera memoria es la del beso que su madre le da todas las noches y que el niño ansiosamente espera. Ese recuerdo le viene al tomar el té con la *madeleine*. Esa ansiedad de la separación es acaso la marca de toda la obra de Proust.

La frase de Proust que me interesó hace varios años y que él publicó en uno de sus primeros libros: *Los Placeres y los Días* y que fue prologada por el escritor satírico autor de *La Isla de Los Pingüinos* y que puse en mi primer libro de relatos,⁴ dice así:

“La ambición embriaga más que la gloria. El deseo florece; la posesión marchita todas las cosas. Es mejor soñar la vida que vivirla; aunque vivirla sea también soñarla aunque con el sueño pesado de los animales que rumian”. La frase clave: “es mejor soñar la vida que vivirla” nos remite al hecho de que estamos leyendo una ficción y no un recuerdo autobiográfico transformado por las palabras y la memoria declarativa. Vivir la vida también es soñarla nos remite a Calderón y a una dilatada literatura. Si Proust no hubiese muerto hubiese seguido escribiendo porque la



ambición embriaga más que la gloria y la posesión marchita toda las cosas. La literatura y toda actividad artística en el verdadero creador no tienen fin. Tal vez toda *La Recherche* sea soñada o inventada más que recordada. Es reconocido que la mayoría de los personajes de Proust están camuflados o distorsionados.

Mediante el sueño y la imaginación se ha creado una nueva vida y, al mismo tiempo, se ha convertido en un gran escritor.

REFERENCIAS

1. Bizub Edward. *Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1874-1914)*. Traducción: Héctor Pérez Rincón. Palabras y Plumas Editores 2013.
2. Doherty Alice W. *The Midnight disease. The drive to write, writers block and the creative brain*. Houghton Mifflin Harcourt, 2005.
3. Parker Elizabeth S y cols. A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase* 2006;12:35-49.
4. Estañol Bruno. Ni el Reino de Otro Mundo. Edición de Joaquín Mortíz y el INBA, 1988.



Miocardopatía dilatada por infección del virus Coxsackie B en paciente inmunocompetente

RESUMEN

El diagnóstico de miocardopatía dilatada requiere pruebas de la dilatación y la alteración de la contracción del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. Se considera idiopática en causas primarias y secundarias de la enfermedad cardíaca (por ejemplo, miocarditis y la enfermedad de las arterias coronarias), se excluyen de la evaluación la historia clínica y el examen físico, pruebas de laboratorio, la angiografía coronaria (para excluir > 50 % de la obstrucción de una o más arterias coronarias), ecocardiografía y biopsia endomiocárdica cuando esté indicado. Entre las causas de la miocarditis está la infección por enterovirus, particularmente el virus Coxsackie en miocarditis humana.

Palabras clave: miocardopatía dilatada, virus Coxsackie B, paciente inmunocompetente.

Sebastián Gutiérrez-Casillas¹
Luis Alberto Carrera-Garzón¹
Isaías Villagómez-García¹
Daniel Alonso-Martínez¹
Juan Pérez-García¹
Javier Basilo-Solís¹
Israel Eliut Gómez-Naranjo¹
Jorge Rayo-Chávez²
Eduardo Espino-López³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Servicio de Cardiología.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna.
Hospital Naval de Alta Especialidad.

Dilated Cardiomyopathy by Coxsackie B Virus Infection in an Immunocompetent Patient

ABSTRACT

The diagnosis of dilated cardiomyopathy requires tests of dilation and impaired contraction of left ventricular or both ventricles. It is considered idiopathic primary and secondary causes of heart disease (e.g., myocarditis and coronary artery disease) were excluded from the assessment including history and physical examination, laboratory tests, coronary angiography (to exclude > 50% obstruction of one or more coronary arteries), echocardiography and endomyocardial biopsy when indicated. Among the causes of myocarditis is infection by enteroviruses, particularly coxsackievirus in human myocarditis.

Key words: dilated cardiomyopathy, Coxsackie B virus, immunocompetent patient.

Recibido: 14 de septiembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dr. Sebastián Gutiérrez Casillas
Eje 2 Oriente tramo Heroica Escuela Naval 701
04830 México, DF
sebastian_navy83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Casillas S, Carrera-Garzón LA, Villagómez-García I, Alonso-Martínez D y col. Miocardopatía dilatada por infección del virus Coxsackie B en paciente inmunocompetente. Med Int Méx 2014;30:339-342.

La miocardiopatía dilatada es responsable de cerca de 10,000 muertes y 46,000 hospitalizaciones cada año en Estados Unidos. Estudios epidemiológicos sugieren que su incidencia es de 5 a 15% en sujetos que padecieron enfermedades infecciosas comunes; según el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, la miocarditis es la principal causa de muerte súbita inexplicable en adultos menores de 40 años en 20% de los casos. Su causa es idiopática en 50%, seguida de la miocarditis en 9% y la cardiopatía isquémica en 7%. Cerca de 20 virus están implicados en la miocarditis humana. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación *in situ*, han permitido la detección directa de los genomas virales en los corazones de estos pacientes. La infección viral se asocia con miocarditis en series de Europa occidental y América del Norte. Los virus implicados con más frecuencia en los decenios de 1980 y 1990 eran virus Coxsackie B, adenovirus, hepatitis C, citomegalovirus, Echovirus, virus de la influenza, virus de Epstein-Barr y los virus de enfermedades exantemáticas de la infancia, incluido el parvovirus B-19. El virus del herpes humano 6 y el parvovirus B-19 han sido los genomas virales más comúnmente identificados en los pacientes con sospecha de miocarditis. La miocarditis se puede manifestar con una amplia gama de síntomas, que van desde disnea leve o dolor torácico hasta choque cardiogénico y la muerte. La miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca crónica es la principal secuela a largo plazo de la miocarditis.

A menudo la miocarditis también puede ser resultado de otras formas específicas como reacciones a fármacos tóxicos o hipersensibilidad, miocarditis de células gigantes o sarcoidosis. El pronóstico y el tratamiento de la miocarditis varían de acuerdo con la causa y los datos clínicos y hemodinámicos suelen orientar para decidir cuándo referir al paciente a un especialista para realizar una biopsia endomiocárdica.

Se comunica el caso clínico de un paciente con miocarditis dilatada por virus Coxsackie, atendido en el Hospital Naval de Alta Especialidad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, con tabaquismo positivo, actualmente abandonado y sedentarismo. Padeció enfermedades exantemáticas propias de la infancia: sarampión y parotiditis sin complicaciones. Como factores de riesgo cardiovascular tenía: dislipidemia y tabaquismo. Riesgo infeccioso: refirió haber padecido un cuadro gastrointestinal probablemente viral en enero de 2013.

Inició su padecimiento actual en enero de 2013, que se distinguía por disnea de medianos esfuerzos, progresiva a pequeños esfuerzos, ortopnea y distensión abdominal; en febrero se agregó edema de las extremidades inferiores.

A la exploración física se encontró: presión arterial 100/80 mmHg, frecuencia cardíaca 78 lpm, frecuencia respiratoria 16 rpm, temperatura 36.5°C, talla 1.67 m, peso 106 kg, índice de masa corporal 38.12 kg/m², SO₂: 96% con apoyo de oxígeno con mascarilla con bolsa reservorio.

El paciente estaba neurológicamente íntegro, la cavidad oral tenía mucosas con deshidratación leve; cuello corto, cilíndrico, con tráquea central, tórax óseo normolíneo, con adecuada amplexión y amplexación, campos pulmonares con murmullo vesicular, con disminución en la región basal bilateral, destacó el síndrome de derrame pleural en las regiones subescapulares, ruidos cardíacos rítmicos, con cadencia de galope; abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, sin datos de irritación peritoneal, ruidos peristálticos presentes; extremidades con fuerza muscular (5/5 en escala de Daniels) y reflejos osteotendinosos adecuados, edema ++.

El electrocardiograma mostró: RS, TS, frecuencia cardíaca 115 lpm, AQRS 45 grados, ondas T negativas de ramas asimétricas de V3 a VF6.

El ecocardiograma transtorácico evidenció: ventrículo izquierdo 58/47 mm, septum interventricular 11 mm, pared posterior 10 mm, hipocinesia difusa severa, FEVI 25%, aurícula izquierda 42 x 47 mm, aurícula derecha 48 mm, ventrículo derecho 32 mm, insuficiencia mitral ligera sin repercusión hemodinámica, insuficiencia tricuspídea ligera con hipertensión arterial pulmonar moderada y presión sistólica arterial pulmonar 46 mmHg.

La biometría hemática arrojó lo siguiente: leucocitos 9,900, neutrófilos 69%, hemoglobina 16.90 g/dL, hematócrito 50%, plaquetas 217,000, química sanguínea: creatinina 1.40, glucosa 123.6. Electroólitos séricos: sodio 133.6, enzimas cardíacas normales, pruebas de función tiroidea normales, triyodotironina 1.09, hormona tiroestimulante 5.59, tiroxina total 8.47, deshidrogenasa láctica 294 UI/L, fosfatasa alcalina 105.8, albúmina 3.32 g/dL.

Los estudios de VIH y virus de la hepatitis B y C fueron negativos, VDRL negativo, Chagas negativo, antiestreptolisinas 0.1, complemento c3: 119.8, c4: 27.9, inmunoglobulina G: 905, inmunoglobulina A: 140, inmunoglobulina M: 84, inmunoglobulina E: 26.36.

Toxoplasma negativo, TORCH negativo, PCR y VSG normales.

La coronariografía diagnóstica evidenció: tronco de la coronaria izquierda sin lesión angiográficamente visible. En el tercio proximal de la arteria descendente anterior se observó una lesión no significativa, sin Ramus. Circunfleja: no dominante sin lesión angiográficamente visible. Coronaria derecha dominante sin lesión angiográficamente visible. La ultrasonografía

intracoronaria descartó que la lesión del tercio proximal de la arteria descendente anterior fuera significativa, había aterosclerosis no significativa (estenosis < 50%, Figuras 1 a 3).

La biopsia de piel axilar y abdominal fue negativa para depósito de amiloide (tinción de rojo congo negativa).

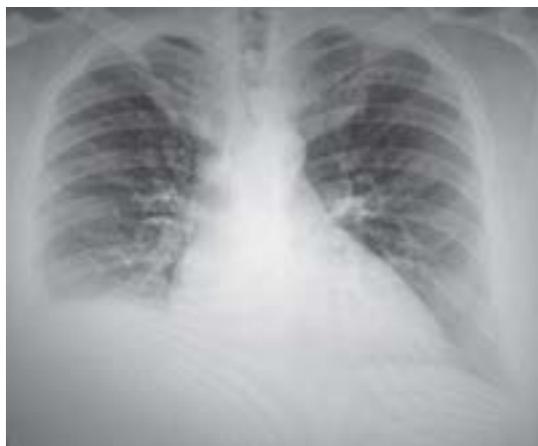


Figura 1. Telerradiografía de tórax.

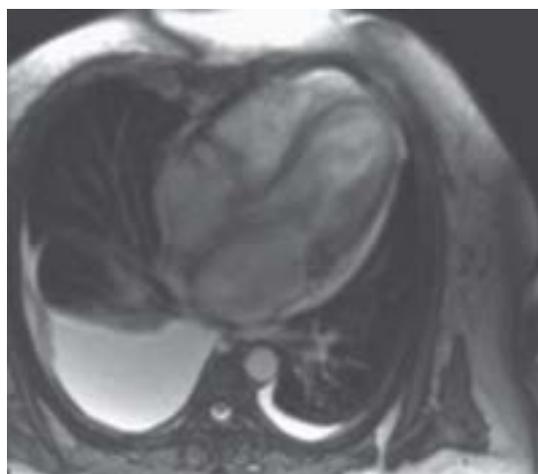


Figura 2. Cardiorresonancia.



Figura 3. Cardiorresonancia.

Al ingreso el paciente mostró datos de insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III, disnea en reposo y disfunción sistólica severa. Desde su ingreso se establecieron las posibilidades diagnósticas de: 1) síndrome isquémico coronario agudo y 2) probable miocarditis. También se habían considerado: 1) revascularización en caso de aterosclerosis significativa y 2) tratamiento inmunorregulador (inmunosupresor) en caso de persistir la sospecha de miocarditis. Esta segunda oportunidad diagnóstica y terapéutica se abordó de manera definitiva porque precisamente la miocarditis es el sustrato de la disfunción sistólica incluso en 70% de los pacientes en quienes se diagnostica cardiomiopatía dilatada y, en muchas ocasiones, al sospechar tal padecimiento, en este caso el antecedente de proceso infeccioso viral gastrointestinal en enero de 2013, aunado a las arritmias, aumento del automatismo ventricular, así como la disfunción sistólica.

Se descartó aterosclerosis coronaria y problemas endocrinológicos, como hipotiroidismo, o metabólicos, como diabetes mellitus 2. Ante la sospecha diagnóstica se solicitó estudio de PCR para virus de Coxsackie B 1, 2 y 6 con anticuer-

pos detectables 1:8 que fue positivo, por lo que se inició tratamiento con inmunomoduladores en doble esquema (esteroide + azatioprina). La conclusión diagnóstica fue: cardiomiopatía dilatada por virus de Coxsackie B +, insuficiencia cardíaca congestiva y obesidad grado II.

El paciente fue egresado con mejoría con tratamiento con azatioprina, prednisona e inmunoglobulina humana intravenosa a dosis de 600 mg/kg. El ecocardiograma de control mostró movilidad segmentaria y global adecuada, FEVI de 60% y presión sistólica arterial pulmonar de 44 mmHg.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía dilatada es una de las principales causas de muerte de origen cardíaco, entre las principales causas está la idiopática y las de origen viral, como el caso de nuestro paciente, en el que se realizó una adecuada anamnesis y exploración física, además de solicitar los estudios de laboratorio y de gabinete pertinentes para su diagnóstico; con lo que se prescribió el tratamiento adecuado; en este caso, se indicaron inmunosupresores, con lo que se recuperó la función cardíaca de manera importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
2. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-1538.
3. Rose NR, Neumann DA, Herskowitz A. Coxsackievirus myocarditis. *Adv Intern Med* 1992;37:411.
4. Grist NR, Bell EJ. Coxsackie viruses and the heart. *Am Heart J* 1969;77:295.
5. Cambridge G, MacArthur CG, Waterson AP, et al. Antibodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979;41:692.
6. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965-1970.



En relación con: Arrazola-Cortés E, Sauri-Suárez S, González-Bustamante D, Meza-Dávalos E, Hernández-Cervantes J, Varela-Blanco J. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. Med Int Mex 2014;30:73-87.

Dice en el artículo que a la encefalitis letárgica se le denominó popularmente “enfermedad del sueño” y que la descripción original del problema se ha atribuido a Constantin von Economo; también dice que éste nunca estableció una relación entre el microorganismo etiológico de la influenza con la enfermedad y que esta asociación se aclaró después por Vilensky y col., en 2008.

En la pág. 86 del artículo dice: “... Gracias a todos los avances tecnológicos se establece que la encefalitis letárgica no sólo es una entidad estrechamente asociada de manera aislada con el virus de la influenza, sino que abarca una amplia gama de agentes y posibilidades que hay que considerar. Por tal motivo, sugerimos que la encefalitis letárgica o la enfermedad de Von Economo debe llamarse a futuro síndrome de encefalitis letárgica o síndrome de Von Economo porque con los recientes avances en la medicina se ha demostrado que no sólo el virus de la influenza produce las manifestaciones clínicas de esta entidad, sino que diversos enterovirus son productores de anticuerpos anti-GB con afección predominante en masas grises centrales y, de manera particular, en la sustancia negra bilateral...”.

La encefalitis epidémica de Von Economo o poliomieloencefalitis o encefalomiелitis epidémica o encefalitis epidémica aguda (en desuso, encefalitis oftalmopléjica, encefalitis de tipo A*, encefalitis vienesa, neuraxitis epidémica), fue descrita en Viena, en 1917, por C. von Economo (Von Economo hizo su comunicación a la Sociedad de Neurología de Viena, el 17 de abril de 1917) e, independiente-

* tipo A (de Viena), tipo B (japonés), tipo C (de San Luis, EUA).

mente, en Francia, también en 1917, por Lépine, Netter, Cruchet, Moutier y Calmette. Se habían observado brotes en diversos países de Europa a lo largo de los siglos XVI a XIX, e incluso Netter pretende encontrar sus rasgos distintivos (*paraplejía de Thasos*) en los escritos de Hipócrates, Celio, Aureliano y Areteo de Capadocia; designándose en Inglaterra como *European sleeping sickness*, en Alemania (Tubinga) como *Schlafkrankheit* (“enfermedad del sueño”), por Comevarius y por Fecting (1580), en 1673-1675, Sydenham y Willis, describieron la *fiebre comatosa*, a principios del siglo XVIII, como *coma somnolentum*, por Leqrecq de la Clotuire, y a mediados del mismo siglo XVIII, en Italia y Hungría, como *nova* (pues, “cada epidemia ha sido considerada como enfermedad nueva y designada con nuevos nombres”) o *nona* (pues, “En 1889-1890 apareció con mayor frecuencia en la provincia de Mantua, una enfermedad que producía una somnolencia que duraba unos días; esta somnolencia, semejante a la periódica [al noveno día] del gusano de la seda, seguramente dio el nombre a la enfermedad”), en 1837-1845, Dubini la denominó *corea eléctrica*. Bernot fue quien, en 1780, la calificó de encefalitis letárgica.¹⁻⁸

Por lo tanto, a Constantin Alexandre von Economo (1876-1931) y a René Cruchet y col. se les ha atribuido la primera descripción *detallada* del problema (de ahí los términos en desuso de enfermedad de Cruchet-Von Economo, enfermedad de Netter,^{5,6} pero no la descripción original.

De acuerdo a lo citado de la pág. 86 del artículo, los autores consideran que debe utilizarse el término *enfermedad* cuando se trata de un padecimiento de etiología única conocida, y que el término *síndrome* debe emplearse cuando la etiología del proceso es múltiple.

“...Desde un punto de vista etimológico, a partir de los dos elementos léxicos que componen el término, *sýn* y *drom-*, *síndrome* significa 'carrera' y 'unión', es decir, una idea de precipi-



tación ('carrera') que se concentra en un punto ('unión')... a partir de estos elementos el primer significado del término en griego es 'tumulto'... como término médico los primeros ejemplos... los encontramos en Galeno, s. II dC, quien cita la palabra... como un término propio de médicos empíricos. La escuela médica empírica propugnaba que era inútil intentar comprender la causa y el origen de las enfermedades, lo único importante era curar... para eso bastaba con la propia experiencia... dado que la comprensión de la naturaleza se revelaba imposible... En este contexto doctrinal, los síntomas y signos de las enfermedades eran un tumulto, ocurrían y concurrían de forma desordenada. Por tanto, lo que pretendían los empíricos describir con esa palabra era una idea de desorden, de sucesión de manifestaciones de la enfermedad que en su perspectiva eran incomprensibles y en las que intentar poner racionalidad y orden era perder el tiempo. Había que centrarse en los remedios que se hubiera observado que eran útiles en esas circunstancias, sin intentar comprender por qué eran beneficiosos. En definitiva, los que aplicaron la palabra a la medicina partían de una visión muy negativa sobre las capacidades de la medicina para comprender tanto la naturaleza como sus desarreglos. Por fortuna ese punto de vista no prevaleció ni en el mundo antiguo ni en el moderno...".⁹

Síndrome se define como: "Conjunto de síntomas y signos que configuran un cuadro clínico bien definido que tiende a aparecer con características similares en diversos pacientes y que puede obedecer a diferentes causas, por lo que su identificación (diagnóstico sindrómico) debe ir seguida del esclarecimiento de la causa (diagnóstico etiológico). Conforme ha avanzado el conocimiento médico, se ha conocido la causa de numerosos síndromes que han pasado a constituir enfermedades específicas, aunque hayan conservado la denominación tradicional de síndrome".⁵

Por lo que la precisión de la etiología (única o múltiple) de la dolencia debería hacer que el síndrome neurológico pasara a denominarse enfermedad y no viceversa.

REFERENCIAS

1. Pedro-Pons A, Farreras VP, Foz TA. Enfermedades infecciosas. Enfermedades producidas por virus. Virosis del sistema nervioso. En: Pedro-Pons A, Farreras VP, Foz TA, Surós FJ, Surinyach OR, Frouchtman RR. Enfermedades infecciosas. Intoxicaciones. Enfermedades profesionales y por agentes físicos. Enfermedades alérgicas. Pedro-Pons A. (dir.). Tratado de Patología y Clínica Médicas. Barcelona: Salvat Editores, 1968;VI:688.
2. Hiller F. Enfermedades orgánicas del sistema nervioso. Afecciones inflamatorias, infecciosas y tóxicas del sistema nervioso central. En: Assmann H, Beckmann K, v. Bergmann G, Bohnenkamp H, Doerr R, Eppinger H y cols. Tratado de Patología Médica. Barcelona: Editorial Labor, 1944;II:1794.
3. Wurm K, Walter AM. Enfermedades infecciosas. Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central. En: Heilmeyer L. Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Editorial Labor, 1958;I:207.
4. Strümpell A, Seyfarth C. La encefalitis epidémica. En: Tratado de Patología y Terapéutica especiales de las enfermedades internas para estudiantes y médicos. Barcelona: Francisco Seix-Editor, 1935;I:200.
5. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2012; *passim*.
6. Fernández SE. Meningo-encefalitis epidémica (encefalitis letárgica). En: Fernández MF. Tratado Iberoamericano de Medicina Interna. Madrid: Editorial Plus Ultra, 1922;I:23.
7. Löffler W, Staehelin R. Encefalitis epidémica (letárgica). En: Bergmann G. v., Staehelin R. (dirs.). Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Editorial Labor, 1942;(2ª parte):701-702.
8. Silvestrini R. Enfermedades infecciosas agudas. Encefalitis epidémica (encefalitis letárgica, enfermedad de von Economo). En: Ceconi A. (dir.). Medicina Interna. Manual práctico para médicos y estudiantes. Barcelona: Editorial Modesto Usón, 1934;IV:257-258.
9. Cortés F. Síndrome. Poniendo orden en los tumultos de síntomas y signos, en: Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico (dicciomed.eusal.es). Ediciones Universidad de Salamanca (disponible en: <http://dicciomed.eusal.es/palabra/sindrome>) (consulta 19-03-2014).

Guillermo Murillo-Godínez
Internista, Querétaro, Qro.
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Texcoco de Mora, Estado de México, 15 de
abril de 2014

Dr. Manuel Ramiro H.
Editor de la revista Medicina Interna de México
Presente

Estimado Dr. Manuel Ramiro:

Le enviamos un cordial saludo y a la vez nos dirigimos a usted (autor y coautor) para solicitar la aclaración con respecto a dos artículos publicados como casos clínicos en la revista Medicina Interna de México Vol. 30 Núm. 1 ene-feb de 2014: *Pioderma gangrenoso*, y en el Vol. 30 Núm. 2 mar-abr de 2014: *Infección de tejidos blandos por Aeromona salmonicida. Primer reporte de caso en México*. El nombre del autor principal aparece de manera errónea como **Acosta García Jesús**, siendo el nombre correcto **García Acosta Jesús**. Todo esto, al parecer, debido a que en la portada del manuscrito que fue enviado a la revista fue escrito de manera errónea el nombre del citado autor.

Esperando contar con su aprobación y aclaración, con fines de adjudicación de la autoría principal de los mencionados artículos, así como calificación y valor curricular, evitando conflictos de interés en lo sucesivo.

Quedamos de usted

Dr. Jesús García Acosta
Dr. César Raúl Aguilar García
Medicina Interna y Terapia Intensiva,
Hospital General de Texcoco Bicentenario,
Instituto de Salud del Estado de México.

Querétaro, Qro. 15 de abril de 2014

En: Acosta-García J, Aguilar-García CR. Infección de tejidos blandos por *Aeromona salmonicida*. Primer reporte de caso en México y revisión de la bibliografía. *Med Int Méx* 2014;30:221-226, en la pág. 225, dice: "... 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...".

Con respecto a esta cita, en: Frías-Salcedo JA. El género *Aeromonas* como patógeno humano. *Rev Sanid Milit Mex* 2004;58:321-323, en la pág. 322, dice: "...En México la información como agente patógeno de...infecciones de heridas es escasa, en el Hospital Central Militar se (ha) identificado un caso de úlcera cutánea en pie de un pescador...", y en: Frías SJA, Díaz BRE. El género aeromonas como patógeno humano. *Rev Enfer Infec Pediatr Mex* 2001;15:49-53, dice: "...En México la información como agente patógeno de...infecciones de heridas es escasa, en el Hospital Central Militar se localizó un caso de úlcera cutánea en pie de un pescador...". Sin embargo, las frases mencionadas no tienen sustento en las referencias, por lo que, quizá, dicho caso no haya sido reportado.

Por lo anterior, sólo si se omiten las salvedades dichas, podría decirse que el caso reportado es el primer informe en México.

Guillermo Murillo-Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx



Hernán Lara Zavala

Eduard Bizub

Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1847-1914)

Palabras y Plumas
México 2013

Es para mí un gran honor participar en esta presentación de lo que me parece un libro excepcional que tiende un maravilloso puente entre la ciencia y la literatura. Y más aún cuando están presentes el autor del libro, Eduard Bizub, el traductor, neurólogo y escritor, Héctor Pérez Rincón y dos colegas, Bruno Estañol, neurólogo y escritor y especialista en lo que ocurre en la mente del escritor, y mi colega de la Facultad de Filosofía y Letras, la doctora Luz Aurora Pimentel, especialista en la obra de Marcel Proust a la que ha dedicado buena parte de sus cursos durante los últimos años. Me encuentro pues entre varios nutridos y potentes fuegos.

Hace ya algún tiempo Bruno Estañol tuvo a bien invitarme a dar una breve charla en un congreso al que titulé "La creación literaria para neurólogos". Mi intervención, de quince minutos, era sumamente modesta y nada rigurosa en relación a las científicas y bien documentadas ponencias de diversos médicos e investigadores. Se trataba de hablar de mi experiencia personal en torno al proceso de la creación literaria.

La pregunta de por qué, cómo y para quién se escribe surge con frecuencia en las entrevistas y encuestas a los escritores. Sus respuestas nunca son, ni iguales, ni totalmente convincentes. Algunos afirman que escriben para que la gente los quiera, otros para trascender el aspecto contingente de la vida, unos más porque no podían o no querían hacer otra cosa en la vida o, todavía

más audaces, porque querían escribir el libro que nunca habían encontrado para leer. Lo cierto es que escribir, como casi cualquier otra actividad artística se encuentra estrechamente vinculada con una suerte de narcisismo, con nuestra personalidad, que nos obliga primero a identificar nuestro ego y nuestras inclinaciones estéticas y a ser conscientes de ellas y luego a la necesidad de manifestarlas, de sublimarlas para darle cauce a una vocación so riesgo de sucumbir a la amargura, a la frustración o al olvido de uno mismo.

La investigadora y neuróloga Alice W Flaherty escribió un libro titulado *The Midnight Disease* ("La enfermedad de media noche") para tratar de explicarse lo que motiva la mente de un escritor y lo convierte en una mente creativa. "La escritura es uno de los mayores logros del ser humano", afirma la Dra. Flaherty y luego añade: "la mente que escribe es también el cerebro que escribe". Y luego añade: "¿Cuáles son las fuentes de la imaginación? ¿Y cómo la neurociencia y la literatura abordan el problema de qué es o qué motiva a algunas personas a escribir?"

Estas incógnitas, que han ocupado también la mente de eminentes neurólogos e investigadores, es el motivo principal de la obra que hoy nos ocupa y está centrado en la figura egregia del novelista Marcel Proust.

En 2013 se conmemoraron cien años de la aparición de *Por el camino de Swan* y es interesante notar, como lo apunta el Dr. Pérez Rincón en el prólogo, el parangón que existe entre los descubrimientos freudianos sobre la división del yo y los descubrimientos proustianos que le van permitiendo a lo largo de la novela integrar su yo y recuperar el tiempo perdido. Este cruce, entre la neurología, la psicología y el arte de la

novela es lo que constituye el meollo de este fascinante libro.

Bizub hace explícito el descubrimiento de Proust en cuanto que en su gran obra hay dos memorias total o parcialmente distintas (la memoria voluntaria y la memoria involuntaria) que, en ocasiones, logran unirse en un breve instante de revelación a través de un sabor, de un olor o de un objeto que es donde se ubica la clave de toda la novela. La gran aportación que hace el libro del Dr. Bizub es establecer una comparación entre la historia de casos clínicos famosos sobre la escisión del yo y los momentos clave de *En busca del tiempo perdido* en donde la memoria involuntaria le permitirá a Marcel, el protagonista, que emerja su otro “yo” y así nos muestre la “colección de momentos” que le permitirán al protagonista que aflore el “yo profundo del escritor”.

El también novelista y dramaturgo irlandés Samuel Beckett identificó once “Momentos privilegiados” en la obra Proust que consigna el Dr. Bizub, entre los que se incluyen los más conocidos para los aficionados a la gran novela como la magdalena remojada en té, pasando por el tropezón en los adoquines del palacete de la duquesa de Guermantes y el roce de la servilleta almidonada con la que Marcel se limpia la boca en una de las cenas de la novela. Estos once “momentos privilegiados” se encuentran asociados con algún objeto material que es el que desencadena la memoria involuntaria y provoca la resurrección inconsciente del personaje para que pueda medir en su verdadera dimensión la importancia de esos aparentemente intrascendentes momentos.

En este sentido me parece interesante hacer una pequeña digresión y comparar las similitudes y diferencias que existen entre Marcel Proust y el otro gran innovador de la novela James Joyce.

Años después de la aparición de *En busca del tiempo perdido*, James Joyce formuló su teoría de

la “epifanía” como la “revelación súbita” de un instante capaz de iluminar una experiencia. En ambos casos, el de los “momentos privilegiados de Proust, como en el de las “epifanías” de Joyce, los objetos adquieren un carácter simbólico y están determinados por el azar. Pero mientras en Proust “el momento privilegiado” remite a una suerte de resurrección o a la emergencia del otro “yo”, en Joyce conduce a una revelación de una verdad íntima que puede afectar indistintamente al personaje y al lector o simplemente quedar como una imagen que cierra el cuento y que simultáneamente le da el giro final. Pero tanto en Proust como en Joyce se prueba, por vía de la intuición artística, que el inconsciente está dotado de una voluntad independiente de la del ego.

Todo este amplísimo estudio pormenorizado de la obra narrativa de Proust está cotejado con diversos descubrimientos de orden médico experimental en donde se habla de otras experiencias interesantes de la vida real como el sonambulismo, el hipnotismo, la metempsicosis, el fetichismo y los mitos externados en las leyendas y creencias celtas.

Particular importancia ocupa en el cuerpo del texto de Bizub los experimentos realizados por el padre del escritor, el doctor Adrian Proust, que seguramente influyeron en la obra de su hijo, así como los extraordinarios descubrimientos de Sigmund Freud en relación entre el ego, el superego y el id, que seguramente influyeron para establecer un nexo ente el deseo sexual y la religión, así como entre lo sagrado y lo erótico.

La segunda parte del libro trata sobre la constante depresión espiritual que sufría Proust y que se le manifestaba sobre todo como un problema asmático, así como sobre los diversos remedios a los que recurrió para curarse. Un momento decisivo en la vida de Proust que consigna el Dr. Bizub fue la muerte de la madre. Es tal vez



el golpe emocional más severo que sufriera el escritor en su vida y el cual lo lleva a postergar el proceso de creación de su obra sin sospechar que en la escritura estaba la única posibilidad de encontrar a su otro yo y, con él, a la voz creadora que lo redimiría.

Como bien lo apunta Bizub el inconsciente, la enfermedad, la represión, los celos, el voyerismo, el sadomasoquismo, la memoria voluntaria e involuntaria y la búsqueda de la vocación constituyen el corazón de la novela. Y acaso el aspecto más interesante del doctor Bizub es la indagación que emprende por los diversos experimentos médicos realizados durante el siglo XIX para buscar las causas de neurosis, paranoias, esquizofrenias e histerias hasta llegar a los descubrimientos de Freud; todo ello en paralelo con la experiencia literaria y personal de Marcel Proust. Lo que queda claro es que en el siglo XIX ya se había intuido, médica, psicológica y literariamente el rechazo a la idea del yo como algo

sólido, monolítico e indivisible y así se refleja desde que Stevenson escribiera *Dr. Jekyll and Mr Hyde* libro que, por cierto, leyó y admiró el propio Proust y con el que seguramente encontró alguna afinidad e inspiración.

Marcel, el protagonista de *En busca del tiempo perdido* y de *El tiempo recuperado* debe recorrer, mediante un ejercicio de la memoria, los principales aspectos de su vida para poder hallar esos “momentos privilegiados” que vivió con un “yo dividido” para finalmente dar con su verdadero “yo integrado” al identificar las vivencias que lo dotaron de una sensibilidad única y lo formaron como escritor. No es sino al repasar toda su experiencia y verla en perspectiva que puede asumir su vocación. Pasa del tiempo perdido al tiempo recuperado y, al aceptar que ya puede empezar a escribir su novela, invita también al lector a convertirse en lector de sí mismo para realizar un estupendo viaje a través de la memoria, la enfermedad y la imaginación.

Bruno Estañol

Eduard Bizub

Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1847-1914)

Palabras y Plumas
México 2013

MARCEL PROUST: EL AVENTURERO SEDENTARIO

Si Marcel Proust no hubiera nacido nadie hubiera podido inventarlo. Su obra, insólita, desmesurada y acaso interminable ha mereci-

do el estudio y la reflexión de muchos autores y críticos. Su personalidad y su método de trabajo siguen siendo enigmáticos y desconcertantes. Algunas ideas que él expresó en cuanto a su método para recordar y plasmar el recuerdo siguen siendo hoy muy discutidas. La obra de Edward Bizub: *Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1874-1914)*¹ es uno de los intentos más inteligentes y originales para comprender, acaso en parte, la obra de Proust. Bizub ha escrito un libro sorprendente para estudiar la inagotable obra de Proust. La traducción

y notas de Héctor Pérez Rincón añaden una sorprendente fuente de reflexión. Inicia el libro describiendo el ambiente médico y las ideas psicológicas prevalecientes durante la época que vivió Marcel Proust. Esa época es un capítulo casi olvidado de la psicología médica y de la psicología experimental. Aparece la hipnosis como un fenómeno psicológico sorprendente pero capaz de ser estudiado y que es ejercida por los neurólogos y psiquiatras en París por Jean Martin Charcot y en Nancy por Bernheim. Los conceptos abstrusos de Mesmer y del magnetismo animal han quedado atrás y hay una actitud realmente científica para estudiar estos fenómenos ciertamente insólitos. Aunque sea una época anterior a Freud, el concepto del inconsciente se está ya desarrollando en la obra magnífica de Pierre Janet. El tío de Pierre Janet y el padre de Marcel Proust, Adrien Proust también están interesados en estos fenómenos, como la hipnosis, en que la conciencia o el Yo se dividen y el individuo no recuerda nada de lo que pasó durante el estado hipnótico. El fenómeno de la sugestión también es estudiado con gran interés. Jean Martin Charcot se interesa por el fenómeno disociativo en la histeria y su paciente predilecta, Blanche Whitman, le sirve para demostrar la disociación ante una audiencia atónita. Aparecen también los psicólogos experimentales que están interesados en crear pruebas para medir la inteligencia y otros aspectos de la personalidad como Charles Binet. En el libro de Edward Bizub se describen también los fascinantes y primeros casos clínicos de personas con personalidad disociada o doble. Estos casos estaban casi olvidados y el estudio renovado de ellos es un gran mérito del libro de Edward Bizub. Ante nuestros atónitos ojos hace desfilar un grupo de pacientes con personalidad múltiple. Inicia con el caso de Félida y sigue con otros casos igualmente desconcertantes. También hace un análisis de El extraño caso del doctor Jekyll y el señor Hyde. Esta maravillosa novela de Robert Louis Stevenson es tanto más

enigmática cuando uno aprende que su autor la soñó que es otra forma de disociación. Finalmente Bizub se concentra en el misterio de la personalidad creadora de Proust. Algunos datos pueden ser de interés para entender su personalidad: 1) Proust fue un enfermo crónico; el asma le comenzó a los 9 años de edad y a lo largo de su vida sufrió numerosos ataques que lo convirtieron en un semi-invalído con lo que técnicamente se llama ahora enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 2) Proust tuvo un interés genuino en la hipnosis, la histeria, los sueños y en los casos de personalidad dividida y seguramente tuvo conversaciones sobre el tema con su padre el doctor Adrien Proust quien también tenía un gran interés en este tipo de fenómenos. Adrien Proust asistió a las famosas lecciones del martes del neurólogo parisino maestro de Freud, Jean Martín Charcot, quien fue el primer profesor de neuropatología en Francia; 3) Proust se convirtió en un recluso durante los últimos 17 años de su vida y tapizó las paredes de su cuarto de corcho para atenuar o eliminar los ruidos de la calle y de otras partes de su casa. Tampoco recibía visitas y era sólo atendido por una mujer que era su mucama, cocinera y cuidadora; lo atendía en todos sentidos, llamada Céleste. Esta reclusión, parecida a la de los eremitas cristianos del Medioevo, yo la veo como enigmática; 4) en repetidas ocasiones Proust sintió que otra persona distinta a su Yo normal era el que escribía por él; en esto no se distingue de otros escritores que invocan la musa o que alguien le dicta sus obras, es parecida a la escritura automática de los surrealistas y también a la autohipnosis y al fenómeno de escribir bajo la influencia de ciertas drogas; 5) concibió la idea que la "memoria involuntaria" la memoria que se imponía de manera automática, como si alguien le dictara, era el verdadero "momento fecundo" de su literatura; la búsqueda de estos momentos caracteriza a su obra y en verdad puede ser la fuente de toda literatura; 6) estuvo internado



seis semanas, a cargo del neuropsiquiatra Jean Sollier, en un hospital psiquiátrico, pensando que su enfermedad tenía un origen psíquico y que este tipo de tratamiento sería útil para él. No se sabe si se internó para mejorar su salud o simplemente para seguir escribiendo.

De principio, el libro de Edward Buzib me ha provocado más preguntas que respuestas y esto siempre me ha pasado con los libros que he encontrado más entrañables.

Bizub empieza con la descripción de varios casos de personalidad escindida o dividida. Personas que, mientras detentan una personalidad habitual que todo mundo les conoce, son completamente distintas cuando tienen su personalidad doble o diferente. Durante los episodios de escisión del yo son sociopáticos o criminales, y en esto se parecen al señor Hyde, cuando están inmersos en su personalidad distinta. Hay personas que asumen por completo esta personalidad y ya no regresan a la personalidad habitual anterior. Prefieren quedarse con su nueva personalidad. Tal es el caso de la novela del suizo Max Frisch: Yo no soy Stiller. Stiller niega ser quien antes fue a pesar de hablar el suizo alemán y ser reconocido por su antigua esposa y amigos. Afirma ser un norteamericano que ha vivido en México y en el execrable Bowery de Nueva York. Bizub pasa revista a los casos que se reportaron a fines del siglo XIX y evoca la presencia de los médicos que estudiaron a estos pacientes y, sobre todo hace un recuento detallado de las personas que fueron estudiados con personalidad escindida o doble. Los grandes alienistas, neurólogos y psicólogos aparecen en la escena. Marcel Proust fue un ávido estudioso de este tipo de casos y un incansable explorador de los avances de la psicología experimental de su época. Los datos consignados son de gran interés para entender desde un ángulo distinto del usual la personalidad creativa de Proust.

Quisiera hablar sobre cosas que me han intrigado de Proust desde hace muchos años. Los dos temas a los que me quiero referir son la reclusión voluntaria de Proust y la segunda una frase de Los Placeres y los Días que usé como epígrafe en un libro de relatos que escribí hace varios años.²

¿Por qué se recluyó Proust? Varias posibilidades surgen y ninguna satisface: la primera posibilidad es que se haya recluido como muchos enfermos crónicos, ya sea por fobia social o por alguna fobia intensa tipo agorafobia, con miedo a tener ataques de asma al salir a la calle; esas serían explicaciones psicológicas. Otra explicación psicológica es que haya desarrollado una adicción a la escritura, la grafomanía o hipergrafía. Esta adicción es probablemente más común de lo que se cree como lo describió en ella misma la neuróloga de Harvard, Alice Doherty en su libro: *The Midnight Disease*.² En el caso de una adicción de este tipo la persona adicta sólo encuentra placer en practicar como adepta el objeto de su adicción: la escritura. La tercera explicación es neurológica o médica: un trastorno severo del sueño: Proust dormía de día y escribía de noche. De día no podía salir a ningún lado. Su encuentro con Joyce en un restaurant, a la media noche, es muy ilustrativo. Joyce llega a media noche, un poco borracho, y se duerme sobre la mesa. No hablan nada. Proust dice: “es lógico, él está terminando su día y yo apenas lo estoy empezando”. Ninguno de los dos había leído al otro. El trastorno del sueño es obviamente un trastorno del ciclo del sueño, pero también pudo haber tenido apnea obstructiva del sueño que es común en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quienes tienen hipersomnias diurna y dormitan en el día. Proust escribió siempre acostado. Parece que otro que escribió siempre acostado fue Juan Carlos Onetti el gran narrador uruguayo y contrasta con aquellos

que siempre escribieron de pie como Ernest Hemingway. La cuarta explicación es más humana y tiene que ver con la literatura y la vocación literaria como vocación incurable y el deseo enorme de hacer una obra que perdure. En varias ocasiones Proust se preguntó a sí mismo: ¿Es que yo soy un novelista? Al asumirse como novelista y como enfermo crónico, se encierra a terminar una obra de grandes dimensiones, acuciado por el miedo de morir antes de haber terminado su obra. Prefiero esta explicación a las otras aunque no tenga la certeza de ella. Sea como fuere, la reclusión muy probablemente ayudó a Proust a realizar su dilatada obra narrativa. También muestra que la tolerancia a la soledad es una característica de la personalidad de las personas creativas. Sin embargo esta soledad casi absoluta implica un sacrificio muy grande y una renuncia a muchas cosas: amistades, relaciones amorosas, viajes, comidas, etc., para lograr esa obra a la que se considera condenado.

¿Condenado? ¿Realmente Proust quería recordar su vida, quería reconstruir “in mente” su vida? Vale la pena mencionar que existen diferentes tipos de memoria: una memoria de procedimientos como tocar un instrumento, conducir un auto o una bicicleta y una memoria explícita o declarativa que depende del lenguaje para expresarse y que se ha separado en memoria semántica o de conceptos y la memoria episódica o memoria biográfica. De la memoria episódica o biográfica es de lo que habla Borges en Funes el Memorioso. Un ser humano capaz de recordar todos los momentos de su vida. Recientemente se ha publicado el caso de una persona llamada JC, una mujer que puede recordar todos los momentos de su vida (Parker).³ Este caso clínico es similar a Funes el Memorioso de Borges, pero muy diferente de la novela río de Marcel Proust. Tal vez nos dice que existen casos con memoria autobiográfica prodigiosa. No nos dice mucho

sobre la memoria involuntaria a la que Proust era adepto ni tampoco a aquellos con memoria para palabras y tal vez para recordar historias. Tal vez, como en los narradores orales de Las mil y una noches, existan personas con memoria para narrar historias o memorias para recordar palabras, como el caso de Borges, o números o tal vez notas musicales como el caso de Mozart. La memoria declarativa puede tener otras propiedades además de la memoria semántica o de conceptos como la que tienen los filósofos o fisiólogo y la memoria autobiográfica descubierta por Borges. Proust no quiere recordar todos los momentos de su vida sino sólo aquellos a los que considera que tienen un significado para él. Este significado generalmente es de tipo emocional. Esta emoción es quizá lo que mantiene al lector atento a la narración de los hechos. Su primera memoria es la del beso que su madre le da todas las noches y que el niño ansiosamente espera. Ese recuerdo le viene al tomar el té con la *madeleine*. Esa ansiedad de la separación es acaso la marca de toda la obra de Proust.

La frase de Proust que me interesó hace varios años y que él publicó en uno de sus primeros libros: *Los Placeres y los Días* y que fue prologada por el escritor satírico autor de *La Isla de Los Pingüinos* y que puse en mi primer libro de relatos,⁴ dice así:

“La ambición embriaga más que la gloria. El deseo florece; la posesión marchita todas las cosas. Es mejor soñar la vida que vivirla; aunque vivirla sea también soñarla aunque con el sueño pesado de los animales que rumian”. La frase clave: “es mejor soñar la vida que vivirla” nos remite al hecho de que estamos leyendo una ficción y no un recuerdo autobiográfico transformado por las palabras y la memoria declarativa. Vivir la vida también es soñarla nos remite a Calderón y a una dilatada literatura. Si Proust no hubiese muerto hubiese seguido escribiendo porque la



ambición embriaga más que la gloria y la posesión marchita toda las cosas. La literatura y toda actividad artística en el verdadero creador no tienen fin. Tal vez toda *La Recherche* sea soñada o inventada más que recordada. Es reconocido que la mayoría de los personajes de Proust están camuflados o distorsionados.

Mediante el sueño y la imaginación se ha creado una nueva vida y, al mismo tiempo, se ha convertido en un gran escritor.

REFERENCIAS

1. Bizub Edward. *Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1874-1914)*. Traducción: Héctor Pérez Rincón. Palabras y Plumas Editores 2013.
2. Doherty Alice W. *The Midnight disease. The drive to write, writers block and the creative brain*. Houghton Mifflin Harcourt, 2005.
3. Parker Elizabeth S y cols. A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase* 2006;12:35-49.
4. Estañol Bruno. Ni el Reino de Otro Mundo. Edición de Joaquín Mortíz y el INBA, 1988.