



Coinfección con virus de hepatitis B o C en pacientes infectados por VIH

Georgina Segoviano-Mendoza^{1,2}
Darwin S Torres-Eraza³
Alejandro Tovar-Serrano²

¹ Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna, Universidad La Salle de México.

² Servicio de Medicina Interna.

³ Servicio de Infectología.

Centro Hospitalario Sanatorio Durango, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones por virus de hepatitis B y C (VHB-VHC) en los individuos infectados con VIH pueden escapar al control inmunitario y generar enfermedad crónica algunas veces oculta.

Objetivo: conocer la existencia de coinfección del VIH con VHB o VHC en pacientes atendidos en un hospital privado de la Ciudad de México.

Material y método: estudio transversal realizado de octubre de 2009 a junio de 2012 que incluyó a todos los pacientes con VIH atendidos en el Servicio de Infectología del Centro Hospitalario Sanatorio Durango. Se les solicitó: transaminasas, serología para virus de hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), cargas virales de hepatitis B, C y VIH y recuento de linfocitos CD4. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico SPSS 13.0.

Resultados: se incluyeron 41 pacientes, 90% ($n = 37$) eran hombres y 82% ($n = 34$) recibía tratamiento antirretroviral altamente activo al inicio de la evaluación; 32 acudieron a realizarse los estudios, 27 se realizaron estudio de carga viral de VHB, VHC y VIH y 29 serología de hepatitis viral; se encontró que todos tenían IgG contra VHA. Nueve pacientes mostraron anticuerpos contra antígeno de superficie (31%) y uno tuvo anticuerpos anti-VHC (3.4%). Las cargas virales mostraron sólo un paciente con viremia detectable de VHB y tres con carga viral detectable de VHC.

Conclusiones: los pacientes con VIH/SIDA, aun cuando están en tratamiento antirretroviral y tienen adecuado recuento de linfocitos CD4 y carga viral de VIH indetectable, pueden tener coinfección activa e incluso oculta por virus de hepatitis B, C o ambos, por lo que este estudio demuestra la importancia de vigilar esa coinfección.

Palabras clave: VIH, SIDA, hepatitis C, hepatitis B, coinfección.

Recibido: 22 de enero 2014

Aceptado: 16 de mayo 2014

Correspondencia: Dra. Georgina Eugenia Segoviano Mendoza
Durango 296
06700 México, DF
georginasegoviano_md@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Segoviano-Mendoza G, Torres-Eraza DS, Tovar-Serrano A. Coinfección con virus de hepatitis B o C en pacientes infectados por VIH. Med Int Méx 2014;30:365-372.

Coinfection with Virus of Hepatitis B or C in Patients Infected by HIV

ABSTRACT

Background: Hepatitis B and C virus (HBV/HCV) infection in HIV-infected individuals may escape at the immune control and generate chronic illness sometimes hidden.

Objective: To determine the existence of HIV co-infection with HBV or HCV, in patients treated at a private hospital in Mexico City.

Material and method: A cross-sectional study performed from October 2009 to June 2012 included all patients with HIV treated at infectology service of Sanatorium Durango Hospital Center, Mexico City. Were ordered: transaminases, serology for hepatitis A (HAV), HBV and HCV virus, viral loads of hepatitis B, C, HIV and CD4 count. The analysis was performed using SPSS 13.0.

Results: 41 patients were included, 90% ($n = 37$) were male and 82% ($n = 34$) were under HAART at the beginning of the evaluation; 32 attended the studies performed; 27 carried out HBV viral load, HCV and HIV, and 29 were submitted to viral hepatitis serology, finding that all had IgG against HAV. Nine patients showed antibodies against the surface antigen (31%) and one had anti-HCV antibodies (3.4%). Viral loads showed only one patient with detectable viremia of HBV and three with detectable viral load of HCV.

Conclusions: Patients living with HIV/AIDS, even though they are on antiretroviral treatment and adequate CD4 count and HIV viral load undetectable, may have active co-infection with HBV and even hidden and/or HCV, by emphasizing the importance of monitoring of that co-infection.

Key words: HIV, AIDS, hepatitis C, hepatitis B, co-infection.

ANTECEDENTES

Los avances en el tratamiento antirretroviral han llevado a una importante mejoría en la supervivencia de los pacientes infectados con VIH. Sin embargo, a pesar de esta notable disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad, la coinfección con otros microorganismos infec-

ciosos, particularmente virus que condicionan enfermedades crónicas, continúan amenazando la expectativa de vida de estos pacientes y representan un enorme reto para el médico que atiende a este grupo de personas.¹⁻³

Debido a la similitud entre los modos de transmisión de algunos virus, los individuos infectados



por VIH también pueden estar coinfectados con el virus de hepatitis B y, particularmente, con el de hepatitis C. La infección por VIH no tratada acelera sustancialmente la progresión de la enfermedad que ocasionan estos virus (particularmente cirrosis),⁴ pero las coinfecciones con virus de hepatitis no sólo contribuyen a la morbilidad, también son importantes causas de muerte temprana entre las cohortes de individuos infectados por VIH.¹⁻³

Las infecciones por virus de hepatitis B y C son generalmente asintomáticas y, debido a que los individuos infectados con VIH tienen una respuesta inmunitaria disminuida, estas infecciones pueden escapar al control inmunitario y generar enfermedad crónica que algunas veces está oculta, definida como viremia detectable con o sin evidencia serológica de infección y con o sin alteración de las transaminasas.

Por lo anterior, este trabajo tiene el objetivo de conocer la existencia de coinfección del VIH con virus de hepatitis B y C en pacientes atendidos en un hospital privado de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal efectuado de octubre de 2009 a junio de 2012 en el que se incluyeron pacientes trabajadores del Sistema de Transporte Colectivo-Metro de la Ciudad de México, que viven con VIH-SIDA y que son atendidos en el Servicio de Infectología del Centro Hospitalario Sanatorio Durango. La población de estudio incluyó a 41 pacientes, quienes fueron evaluados de manera ambulatoria en la consulta externa de infectología y en su mayoría recibían tratamiento antirretroviral.

Diseño del estudio

Todos los pacientes se evaluaron mediante estudios de laboratorio que incluyeron: transa-

minasas (ALT), serología para virus de hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC), carga viral de hepatitis B (CV-VHB), carga viral de hepatitis C (CV-VHC), carga viral de VIH (CV-VIH) y recuento de linfocitos CD4. Todos los estudios descritos se solicitaron y realizaron en un mismo tiempo en cada paciente, una sola vez al año, independientemente del estado inmuno-virológico de la infección por VIH, de la existencia o no de factores de riesgo de infección por virus de hepatitis B o C y como parte de la evaluación rutinaria a la que deben someterse todos los pacientes que viven con VIH-SIDA.

Este estudio se realizó con la aprobación del comité de ética del hospital y fue presentado parcialmente en el XXXV Congreso Mexicano de Medicina Interna realizado del 31 de octubre al 3 de noviembre de 2012, en Guadalajara, Jalisco.

Evaluaciones de laboratorio

Todos los pacientes acudieron a un solo laboratorio local en la Ciudad de México, en donde se evaluaron las concentraciones plasmáticas de ARN de VHC, ADN de VHB y ARN de VIH, que fueron determinadas mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

En el caso del VIH, el límite de detectabilidad fue > 48 copias/mL, del virus de hepatitis B el límite de detectabilidad fue > 500 copias/mL y del de hepatitis C fue > 34 UI/mL. Los resultados se expresaron en copARN/mL y logaritmo en el caso del VIH, copADN/mL en el caso del VHB y en UI/mL en el caso de VHC.

Los recuentos de linfocitos CD4 se realizaron mediante citometría de flujo y se expresaron en células/mL. Las concentraciones séricas de transaminasas (ALT) se determinaron por técnica de fotometría automatizada y se expresaron en UI/mL. La serología frente a virus de hepatitis A,

B y C incluyó la determinación cualitativa mediante quimioluminiscencia de: IgM e IgG para VHA, HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, IgM e IgG anti-HBcAg para VHB y anticuerpos anti-VHC.

Los costos de los estudios realizados fueron solventados por el Sistema de Transporte Colectivo y están incluidos como parte de los servicios de salud que benefician a los empleados y familiares del mismo.

Análisis estadístico

Los resultados del estudio (en su mayor parte porcentuales) se expresaron con el programa estadístico SPSS 13.0.

RESULTADOS

De los 41 pacientes incluidos en el estudio, 90% ($n = 37$) eran hombres y 82% ($n = 34$) estaban recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) al inicio de la evaluación.

Las características clínicas de los pacientes, los posibles factores de riesgo de hepatitis viral y los resultados de ALT, carga viral de VIH y promedio de linfocitos CD4 al momento del estudio se detallan en el Cuadro 1.

De los pacientes incluidos, sólo 32 (78%) acudieron a realizarse los estudios de laboratorio. De esos 32 pacientes, 29 se realizaron serología de hepatitis viral y sólo en 27 se determinaron las tres cargas virales (VIH, VHB y VHC) en un mismo tiempo. El flujograma de evaluación se muestra en la Figura 1.

De los pacientes en los que se realizó el panel de hepatitis viral (serología) se evidenció que todos tenían IgG contra el virus de hepatitis A. Nueve pacientes (31%) mostraron anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg)

Cuadro 1. Características de los pacientes y de los resultados de la evaluación

Resultado	n (%)
Núm. total de pacientes	41 (100)
Hombres	37 (90)
Residencia en el Distrito Federal	41 (100)
Pacientes con riesgo no sexual de infección por virus de hepatitis B o C	
Antecedente transfusional	3
Antecedente de uso de drogas IV	2
Núm. de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo	34 (82)
Núm. de pacientes evaluados en el laboratorio	32 (78)
Serología para virus de hepatitis A, B y C	29
Carga viral de virus de hepatitis A, B y C	27
ALT (media)	40.2 UI/mL
Recuento de linfocitos CD4	476.5 cél/mcL
Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable de VIH	92

y sólo uno de ellos tuvo anticuerpos anti-VHC (3.4%).

Los resultados de las cargas virales mostraron que tan sólo un paciente tenía viremia detectable de VHB y tres pacientes tenían carga viral detectable de VHC.

La correlación existente entre los resultados de la serología y las cargas virales de hepatitis B y C en los pacientes infectados por VIH se muestra en el Cuadro 2.

Ningún individuo tuvo antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) como marcador de enfermedad crónica y el antígeno "e" (HBeAg) fue negativo en todos los casos. Sólo en nueve pacientes hubo anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg) y sólo cuatro pacientes tuvieron anticuerpos contra el antígeno core (anti-HBcAg) como marcador de exposición previa.

El único paciente que tuvo viremia detectable de VHB estaba recibiendo tratamiento

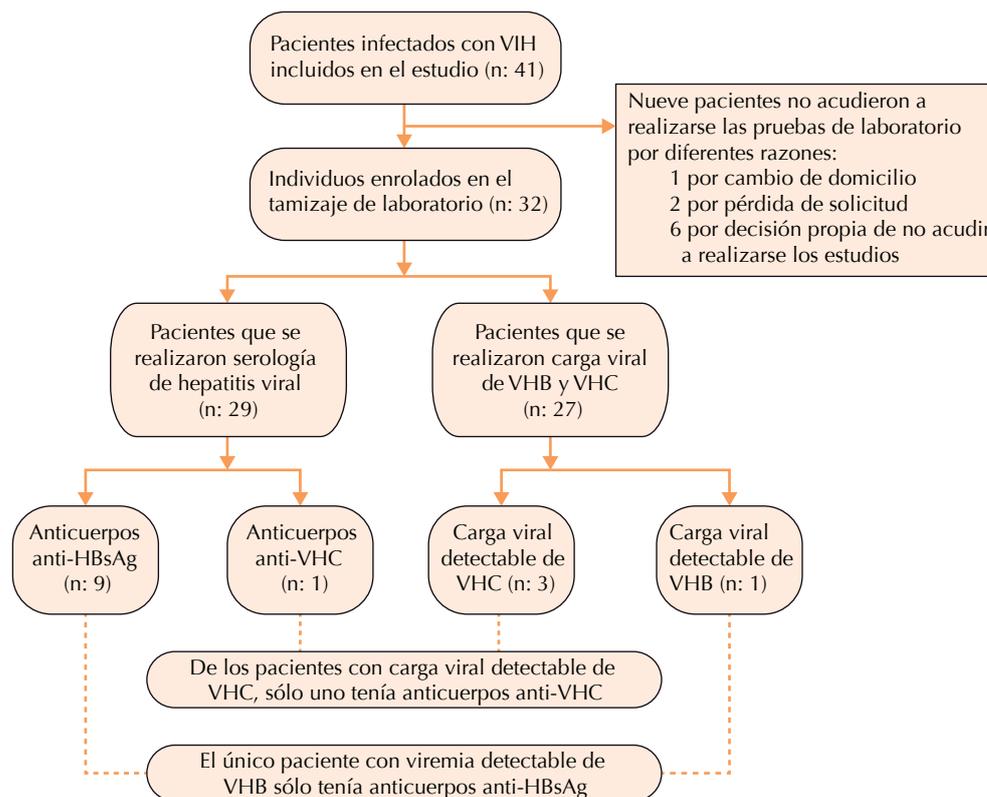


Figura 1. Flujograma de evaluación y correlación de los resultados de la carga viral y serología.

antirretroviral con tenofovir, emtricitabina y atazanavir-ritonavir (TDF+FTC+ATV/r), por lo que en el seguimiento se le agregó entecavir 1 mg al día, con lo que se alcanzó la indetectabilidad de la carga viral de hepatitis B y se ha mantenido estable hasta este momento.

Los pacientes que mostraron viremia detectable de VIH recibían tratamiento antirretroviral al momento de la realización de los estudios. El primero (CVA) tenía datos de insuficiencia virológica por resistencia al tercer componente, que se alivió secuenciando el mismo a un esquema basado en IP, pero manteniendo el mismo eje de tratamiento (*back-bone*) con tenofovir-emtricitabina (TDF+FTC) y el segundo paciente (MVA) tuvo viremia detectable que correspondió a un

blip (episodios intermitentes de viremia detectable) que desapareció en el control subsecuente tres meses después.

El único paciente (ROL) que mostraba anticuerpos contra el virus de hepatitis C, carga viral detectable de VHC y carga viral detectable de VIH, no recibía tratamiento antirretroviral al momento del estudio (debido a que se negó a recibirlo al momento del diagnóstico) y falleció por una infección oportunista de las vías respiratorias en las semanas subsecuentes.

Los otros dos pacientes que mostraron viremia detectable para VHC tenían genotipo 1 del VHC y fueron aptos para recibir tratamiento estándar con interferón pegilado más ribavirina, por lo

Cuadro 2. Resumen de los resultados de serología y carga viral de hepatitis B y C

Identificación*	HBsAg	Anti-HBsAg	HBeAg	Anti-HBeAg	Anti-HBcAg	Anti-VHC	Carga viral de VHB	Carga viral de VHC	Carga viral de VIH
ASH	-	+	-	-	-	-	+	-	-
BAS	-	+	-	-	+	-	-	-	-
CCM	-	+	-	-	-	-	-	-	-
CVA	-	+	-	-	+	-	-	-	+
MVA [‡]	-	+	-	-	+	-	-	-	+
OTJ	-	+	-	-	+	-	-	-	-
ROL [§]	-	-	-	-	-	+	-	+	+
SCR	-	+	-	+	-	-	-	-	-
SGI	-	+	-	+	-	-	-	-	-
SRM	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TM	-	+	-	-	-	-	-	-	-
VVR	-	-	-	-	-	-	-	+	-

* La identificación de los pacientes corresponde a las letras de inicio de sus apellidos y nombre.

El símbolo (+) representa el resultado reactivo para la serología y detectable para las cargas virales y el símbolo (-) representa un resultado no reactivo e indetectable para la serología y la carga viral, respectivamente.

[‡] La viremia detectable de CVA y MVA correspondió a falla virológica y a un episodio intermitente de viremia detectable (*blip*), respectivamente.

[§] Este paciente corresponde a un diagnóstico reciente y no estaba recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo al momento de la realización de los estudios.

que se les ofreció esta alternativa terapéutica, pero uno de ellos (SRM) abandonó el tratamiento a las cinco semanas de haberlo iniciado debido a intolerancia a los eventos adversos asociados con el interferón y el segundo (VVR) se negó a recibirlo. Ambos pacientes están en seguimiento y vigilancia por los servicios de Infectología y Gastroenterología.

DISCUSIÓN

En la actualidad no hay duda de que la coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana con virus de hepatitis B, C o ambos representa una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes que viven con VIH debido a que su intrincada coexistencia favorece la progresión de la enfermedad producida por cada uno de estos virus y precipita complicaciones graves que llevan a muerte temprana en estos pacientes, a pesar de que hoy día se dispone de tratamientos eficaces para controlar la infección por VIH y para tratar la hepatitis B y C.⁵

Aunque la prevalencia de la hepatitis B en México es baja en la población general,⁶ la prevalencia de la coinfección en personas que viven con VIH podría alcanzar tasas mucho más altas, como lo han descrito otros reportes en diferentes partes del mundo⁵ e incluso estar oculta en esta población de pacientes, lo que contribuye al subdiagnóstico de la misma.⁷

Como lo recomiendan los lineamientos nacionales e internacionales de tratamiento de las personas que viven con VIH⁸⁻¹⁰ y debido a que estas infecciones comparten vías de transmisión, es importante considerarlas no sólo en la evaluación rutinaria inicial de todas las personas con diagnóstico de infección por VIH, sino también en el seguimiento clínico subsecuente de estos pacientes porque aunque estén recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo y se encuentren inmuno-virológicamente bien controlados de la infección por VIH, pueden tener una infección crónica activa (algunas veces oculta) por virus de hepatitis B, como se eviden-



ció en este trabajo con el único paciente que, lejos de mostrar evidencia clínica o serológica de infección crónica por virus de hepatitis B, sólo expresaba el anticuerpo contra el antígeno de superficie que traduce inmunidad previa por vacunación.

Asimismo, este trabajo también puso de manifiesto el escaso número de personas con inmunidad por vacunación frente al VHB, lo que se traduce en una necesidad imperativa y de alto interés epidemiológico en el tratamiento integral de estos pacientes porque se ha demostrado que la vacuna de hepatitis B tiene un efecto históricamente significativo en la prevención de la infección-enfermedad producida por virus de hepatitis B y, sin duda, representa una invitación a aplicarla como excelente herramienta de prevención, no sólo en este grupo de pacientes, sino en la población general.¹¹

En este trabajo también se documentó la existencia de coinfección con VHC en pacientes que no mostraban anticuerpos frente al virus de hepatitis C, pero cuyo estudio de reacción en cadena de la polimerasa mostró viremia detectable. Ésta es una condición que también se ha documentado en otros reportes,^{12,13} particularmente en pacientes con recuentos celulares CD4 menores de 200 células/mL, lo que pone de manifiesto una vez más la necesidad de investigar esta coinfección en pacientes infectados con VIH, aun cuando no exista un factor de riesgo evidente o manifestaciones clínicas que lo sugieran y los anticuerpos anti-VHC sean negativos.

En México la hepatitis C representa 6% de las hepatitis virales reportadas en la población general,⁶ pero no existen datos concretos relacionados con la prevalencia de esta coinfección en pacientes que viven con VIH en México. No obstante, en términos generales y de acuerdo con reportes en otras partes del mundo, se estima que alrededor de 25% de los pacientes

infectados por VIH tienen también una infección por VHC.¹⁴

Aunque se ha reportado que más de 80% de los pacientes infectados por VIH con anticuerpos anti-VHC también tienen ARN del virus de hepatitis C detectable en suero,¹⁵ ésta puede ser una situación que no siempre se cumple. En nuestro trabajo, dos de los pacientes que mostraron viremia detectable de VHC no tenían anticuerpos anti-VHC, lo que puede ser una situación clínica a considerarse con frecuencia en esta población de pacientes, porque también se ha reportado que en este grupo de personas infectadas por VIH desciende el título de los anticuerpos anti-VHC, que puede resultar en falsos negativos de las pruebas serológicas. No obstante, esto es más frecuente en pacientes que tienen recuentos celulares CD4 menores de 200 células/mL y casi siempre se acompañan de elevación de transaminasas.¹²

CONCLUSIÓN

La coinfección por virus de las hepatitis en pacientes infectados por VIH ha tomado trascendencia no sólo por las características propias de estas infecciones que favorecen la progresión más rápida de la enfermedad que provocan, sino también porque el advenimiento del tratamiento antirretroviral ha contribuido a mejorar la supervivencia de estos pacientes y a evidenciar mayores desafíos con comorbilidades infecciosas y no infecciosas a las que se enfrentan estos pacientes.

Aunque este trabajo tiene limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra y la posibilidad de realizar un análisis estadístico, los resultados permiten hacer conclusiones clínicas que pueden ser útiles en el trabajo asistencial de pacientes infectados por VIH por la evidencia de que la coinfección VIH-hepatitis virales por virus de hepatitis B y C es una situación fre-

cuenta, a veces olvidada, que debe ser vigilada de manera cercana, independientemente del estado inmuno-virológico y del tratamiento antirretroviral que están recibiendo los pacientes. Asimismo, este trabajo también permitió conocer la necesidad de determinar el estado inmuno-lógico de los pacientes frente al VHB y, en caso necesario, vacunarlos.

Conflictos de interés

Georgina Segoviano y Alejandro Tovar Serrano declaran no tener ningún conflicto de interés con la realización de este trabajo. Darwin Torres es asesor científico de la división de Virología en Bristol Myers Squibb de México. Este trabajo no recibió ningún financiamiento de la industria farmacéutica ni estuvo patrocinado o condicionado por ninguna institución u organización pública o privada.

REFERENCIAS

- Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.
- Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;43:121-130.
- Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 a 2003. *HIV Med* 2005;6:99-106.
- Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, et al. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infectious Dis* 2000;30(Suppl.1):S77-84.
- Soriano V, Martín-Carbonero L, Vispo E, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:691-701.
- Panduro A, Escobedo-Melendez G, Fierro Nora, et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública Méx* 2011;53:S37-S45.
- Di Lello FA, Macías J, Cifuentes C, et al. Low prevalence of occult HBV infection among HIV-infected patients in southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:312-314.
- Centro Nacional para la Prevención y el control del VIH/SIDA (CENSIDA). Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH. Quinta edición. México 2012. http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/atencion/GUIA_ARV_2012.pdf
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral guidelines agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentGL.pdf>
- European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 6.1-November 2012. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>
- Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. *Vaccine* 2008;26:6266-6273.
- Laguno M, Sánchez-Tapia JM, Murillas J, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con y sin infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:32-40.
- Rodríguez-Mendez ML, González-Quintela A, Aguilera A, et al. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterol* 2003;50:2093-2097.
- Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, Tural C, et al. Influence of hepatitis C on HIV disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
- Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of HCV in HIV-infected patients with HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008;198:1337-1344.



Eficacia y seguridad de deferasirox en la reducción de ferritina sérica y transaminasas en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva

Manuel Antonio López-Hernández
Juan Manuel Pérez-Zúñiga
José Luis Álvarez-Vera
Martha Alvarado-Ibarra

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: el tratamiento actual de la leucemia aguda es la quimioterapia; la toxicidad en el hígado es un efecto frecuentemente observado que puede impedir el cumplimiento de los programas de quimioterapia. A su vez, la sobrecarga de hierro se relaciona directamente con las concentraciones séricas de ferritina. Para evitar disfunción orgánica, es necesario considerar el tratamiento quelante en estos pacientes.

Objetivo: evaluar el efecto de la disminución de la ferritina sérica con la administración de deferasirox y su relación con concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia.

Material y método: estudio experimental, prospectivo, longitudinal y no aleatorio que incluyó pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda y tratados con un programa de quimioterapia intensiva en remisión completa, con ALT + AST superior a 90 UI/L y ferritina sérica mayor a 1,000 ng/mL. Los pacientes recibieron deferasirox a dosis de 30 mg/kg/día.

Resultados: luego de iniciarse la administración de deferasirox, el tiempo mínimo de observación fue de seis meses y el máximo, al cierre del estudio, de 12 meses. No se hallaron cambios destacables en las cifras de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina y creatinina. Al finalizar el estudio la media de unidades transfundidas, después de las iniciales, fue de 9 unidades. Se notó tendencia a recibir menos transfusiones en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica tratados con deferasirox.

Conclusiones: la administración de deferasirox disminuye la cifra de ferritina sérica e influye en el descenso de AST y ALT. La disminución de AST, ALT y ferritina sérica permitió cumplir los programas de quimioterapia en tiempo y dosis. La tolerancia al deferasirox fue buena.

Palabras clave: ferritina sérica, leucemia aguda, quimioterapia, deferasirox.

Recibido: 27 de enero 2014

Aceptado: 20 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández
San Sebastián 44
01070 México, DF
lopema@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

López-Hernández MA, Pérez-Zúñiga JM, Álvarez-Vera JL, Alvarado-Ibarra M. Eficacia y seguridad de deferasirox en la reducción de ferritina sérica y transaminasas en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva. Med Int Méx 2014;30:393-398.

Efficacy and Safety of Deferasirox in the Reduction of Serum Ferritin and Transaminases in Patients with Acute Leukemia in Remission who Receive Intensive Chemotherapy

ABSTRACT

Background: Current treatment of acute leukemia is chemotherapy; the liver toxicity is frequently observed which can avoid chemotherapy programs compliance. Iron overload is directly related to serum ferritin, to prevent organ dysfunction, it is necessary to consider chelation therapy in these patients.

Objective: To evaluate the effect of reduced serum ferritin, administering deferasirox, on levels of AST and ALT, in patients with acute leukemia and receiving chemotherapy.

Material and method: An experimental, prospective, longitudinal and non-random study was performed including patients older than 15 years diagnosed with acute leukemia and managed with a program of intensive chemotherapy, complete remission, with ALT + AST greater than 90 IU/L and serum ferritin greater than 1,000 ng/mL. Patients received deferasirox at doses of 30 mg/kg/day.

Results: After beginning the use of deferasirox, the minimum observation time was 6 months and the maximum at the end of the study, 12 months. There were no notable changes in the numbers of bilirubin, alkaline phosphatase, albumin and creatinine. At the end of the study the mean of units transfused after the initial units was 9. Trend was noted receiving fewer transfusions in patients with acute myeloid leukemia treated with deferasirox.

Conclusions: Deferasirox reduces the number of serum ferritin and influences the decrease of ALT and AST. The decrease in AST, ALT and serum ferritin allowed programs meet time and dose chemotherapy. Deferasirox tolerance was good.

Key words: serum ferritin, acute leukemia, chemotherapy, deferasirox.

ANTECEDENTES

La leucemia aguda se define como la proliferación clonal de células del sistema hematopoyético que se distinguen por aberración o bloqueo en su diferenciación (blastos), que reemplazan e im-

piden la producción de células hematopoyéticas normales; la Organización Mundial de la Salud la define operativamente como la existencia de 20% o más de blastos en la medula ósea o sangre periférica y la clasifica en leucemia de precursores linfoides, mieloides y de linaje ambiguo.¹



Su tratamiento básico actual es la quimioterapia, seguida o no de algún tipo de trasplante de células hematopoyéticas progenitoras. El éxito de un programa de quimioterapia está determinado por dos factores: el primero corresponde a la aplicación de dosis cuantitativamente efectivas y el segundo se refiere a la puntualidad y continuidad con que se administren los fármacos.² Ambos principios aseguran la acción antineoplásica buscada. Una limitante para su cumplimiento es la toxicidad generada por la quimioterapia, que afecta varios tejidos. La toxicidad en el hígado es un efecto frecuentemente observado que puede impedir el cumplimiento de los programas de quimioterapia. El incremento de las enzimas hepáticas a menudo es un indicador de toxicidad que motiva merma en la dosis, retraso en su aplicación, o ambos, lo que es causa frecuente de recaídas.² Sin embargo, el origen de la elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con leucemia aguda en remisión y bajo tratamiento no debe relacionarse sólo con la quimioterapia, las infecciones y la sobrecarga de hierro también pueden ser responsables.³

La anemia, secundaria a la leucemia aguda o a la quimioterapia, demanda frecuentes transfusiones de unidades de glóbulos rojos. Se calcula que, por cada unidad, se aportan hasta 250 mg de hierro.⁴ Tal exceso se acumula, como ferritina y hemosiderina, en el sistema fagocítico del hígado y otros tejidos, con aparición de hemosiderosis, alteraciones en el tejido parenquimatoso y, a la larga, cirrosis. La sobrecarga de hierro asociada con transfusión es rápida, satura en poco tiempo los sistemas de almacenaje intracelular e incrementa las concentraciones de hierro no unidas a transferrina que favorecen su depósito.⁵

La sobrecarga de hierro se relaciona directamente con las concentraciones séricas de ferritina. Las guías japonesas de terapia transfusional⁶ en pacientes con síndromes de insuficiencia

mieloide clasifican el incremento de ferritina sérica en cuatro estadios y, para evitar disfunción orgánica, consideran el tratamiento quelante a partir de 1,000 ng/mL de ferritina en suero. En circunstancias normales, aproximadamente una tercera parte de los depósitos del hierro corporal se encuentran en el hígado. Sólo 1.5 a 2% se encuentra en el sistema histio-monocítico; el resto se deposita en los hepatocitos que forman 80% de la masa hepática total.⁷

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la disminución de la ferritina sérica, con la administración de deferasirox, en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes con leucemia aguda, a fin de no reducir las dosis de quimioterapia ni su calendario de aplicación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y no aleatorio efectuado en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, de noviembre de 2010 a junio de 2012. Fue autorizado por el Comité de Ética del hospital.

Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de leucemia aguda y tratados con un programa de quimioterapia intensiva; en remisión completa, con aspartato aminotransferasa (AST) + alanina aminotransferasa (ALT) superior a 90 UI/L y ferritina sérica mayor de 1,000 ng/mL. No se incluyeron pacientes con hepatopatía crónica, infecciones virales o bacterianas en el hígado o con antecedente de hipersensibilidad al deferasirox. Cuando se cuantificó la ferritina sérica no existía ningún tipo de infección.

Se consideró criterio de eliminación la falta de apego al tratamiento (con antineoplásicos o deferasirox) o si el paciente manifestaba el deseo de

no continuar en la investigación. Se estudiaron las siguientes variables: tipo de leucemia, programa de quimioterapia, unidades de glóbulos rojos transfundidas, AST, ALT, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, albúmina y globulina, ferritina sérica, creatinina y ajustes (en dosis y puntualidad) del programa de quimioterapia. El seguimiento mínimo, a partir de la inclusión, fue de seis meses.

Los pacientes recibieron deferasirox a dosis de 30 mg/kg/día. Las variables referidas fueron evaluadas mensualmente. Si la cifra de ferritina sérica disminuyó a menos de 1,000 ng/mL, se suspendió deferasirox.

Los eventos adversos se catalogaron, por su intensidad, como leves, moderados y severos y por su relación con deferasirox, en definitivos, probables o no relacionados. Los programas de quimioterapia contra leucemias linfoblásticas o de linaje ambiguo incluyeron daunorubicina, ciclofosfamida, vincristina, asparaginasa, etopósido, metotrexato (oral y a dosis altas, con rescate de ácido fólico), mercaptopurina y citarabina, en forma secuencial y rotativa durante dos y medio años (en menores de 35 años) y tres años. Los ciclos de quimioterapia se aplican cada una a dos semanas y cada dos a tres semanas (en mayores de 35 años). En pacientes con leucemias mieloblásticas se prescribió citarabina a dosis altas, antracíclico y etopósido por cuatro ciclos (uno cada mes). Todos los pacientes se incluyeron después de la fase de inducción a la remisión.

Análisis estadístico

Los datos de cada paciente se concentraron en el paquete SPSS 19. Los valores descriptivos se expresan en porcentaje, límites reales y medias. La comparación entre variables se efectuó con la prueba de Friedman. Para el coeficiente de correlación se usó el método de Spearman.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes. El sexo predominante fue el masculino; la mayoría tenía menos de 40 años de edad; las leucemias agudas, en orden de frecuencia fueron: leucemia aguda linfoblástica, leucemia mieloide aguda y leucemia aguda de linaje ambiguo. La cifra mínima de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) fue de 96 U/L y la máxima de 838 U/L. La cifra mínima de ferritina sérica fue 1,825 ng/mL y la máxima de 8,679 ng/mL. La deshidrogenasa láctica menor fue de 134 U/L y la máxima de 606 U/L. Al momento de la inclusión, los límites de unidades de glóbulos rojos transfundidos fueron de 4 y 11. No se notaron alteraciones relevantes en otras determinaciones. Los detalles se encuentran en el Cuadro 1. Seis pacientes, antes de ingresar al estudio, habían recibido quimioterapia en dosis inferior a 50%, por elevación de AST + ALT y deshidrogenasa láctica.

Luego de iniciarse la administración de deferasirox, el tiempo mínimo de observación fue de 6 meses y el máximo, al cierre del estudio, de 12 meses. Los cambios observados, al término, se muestran en el Cuadro 2, donde sólo se anotan los que tuvieron nivel estadísticamente significativo. No se hallaron cambios destacables en las cifras de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina y creatinina. Las transfusiones de unidades de glóbulos rojos continuaron a juicio del médico tratante. La administración de glóbulos rojos en pacientes en remisión y sometidos a quimioterapia intensiva es frecuente y no se relaciona con actividad neoplásica, sino con el efecto mielosupresor de los antineoplásicos. Al finalizar el estudio la media de unidades transfundidas, después de las iniciales, fue de 9 (límites: 2-18). Se notó tendencia a recibir menos transfusiones en los pacientes con leucemia aguda mieloide, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0.06$).

Cuadro 1. Datos iniciales al momento del estudio

Variable	Resultado
Masculino, n (%)	13 (65)
Edad, años media (límites)	35 (16-64)
Leucemia linfoblástica, n (%)	13 (65)
Leucemia mieloblástica, n (%)	5 (25)
De linaje mixto, n (%)	2 (10)
AST (U/L), media (límites)	76 (13-183)
ALT (U/L) media (límites)	126 (55-65)
AST + ALT (U/L) media (límites)	201 (96-838)
Fosfatasa alcalina (U/L) media (límites)	158 (56-800)
DHL (U/L) media (límites)	286 (134-606)
Bilirrubina directa (mg/dL) media (límites)	0.4 (0.13-1.26)
Bilirrubina indirecta (mg/dL) media (límites)	0.6 (0.22-1.37)
Albúmina (g/dL) media (límites)	3.9 (2.7-4.7)
Creatinina (mg/dL) media (límites)	0.7 (0.36-0.97)
Ferritina (ng/mL) media (límites)	3,813 (1,825-8,679)
UGR media (límites)	6 (4-11)

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; UGR: unidades de glóbulos rojos transfundidos.

Cuadro 2. Cambios en las variables después de la administración de deferasirox al cierre del estudio*

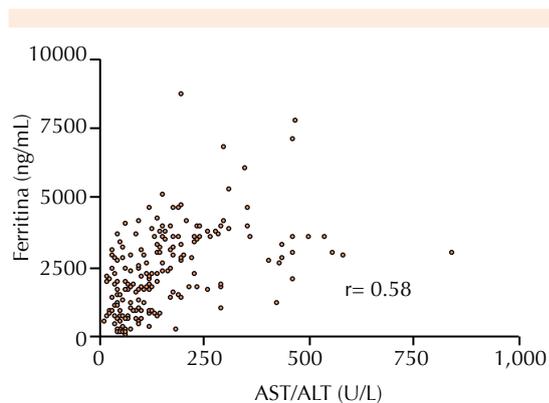
Variable	Inicial (media)	Final (media)	p
AST (U/L)	76	37	0.001
ALT (U/L)	126	52	0.03
AST + ALT (U/L)	201	91	0.01
Ferritina (ng/mL)	3,783	1,700	0.0001
DHL (U/L)	286	174	0.001

*Sólo se anotan los que mostraron cambios.

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

Se realizaron 223 observaciones de AST, ALT y ferritina sérica en el curso del estudio. Se encontró correlación positiva entre ALT+ AST y concentraciones de ferritina sérica ($p = 0.0001$, Figura 1). Los eventos adversos, calificados como moderados o leves, fueron náusea y diarrea en cinco pacientes.

Las molestias no impidieron la administración del quelante y se corrigieron al administrarlo



* Intervalo de confianza (95%) 0.48 a 0.66 ($p = 0.0001$).
AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

Figura 1. Correlación entre ferritina sérica y AST + ALT.

en toma nocturna. En un paciente se observó aumento de la creatinina a partir del valor basal que no rebasó el límite superior normal (1.4/dL); la alteración desapareció después de reducir la dosis a 20 mg/kg/día durante dos semanas. Sólo en una paciente con leucemia mieloide aguda fue necesario retrasar la quimioterapia en tres ocasiones. Ningún paciente fue eliminado del estudio.

DISCUSIÓN

Existen estudios que permiten relacionar la sobrecarga de hierro con la magnitud del daño hepático. La cuantificación de hierro intrahepático se consigue mediante biopsia y tinción de Pearls, considerado el método más exacto. Entre los métodos no invasivos se recomienda la resonancia magnética.⁷ Los pacientes con leucemia aguda, aun en remisión, no son aptos para someterse a biopsia hepática y la resonancia magnética resulta costosa. Una orientación indirecta, aunque práctica, es inferir el daño hepático con base en las concentraciones de ferritina sérica. La disfunción orgánica se manifiesta con ferritina superior a 1,000 ng/mL.⁶

Un estudio evaluó la concentración de ferritina sérica en pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda y encontró relación directa con las cifras de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT).⁸ Esta relación positiva sugiere la viabilidad de reducir las concentraciones de transaminasas si se elimina el exceso de hierro mediante tratamiento quelante.

El deferasirox es un quelante de la familia de los bihidroxifenil tiazoles, con tolerancia aceptable y eficacia demostrada. Se ha utilizado, con buenos resultados, en casos de hemosiderosis secundaria a transfusiones múltiples por diferentes enfermedades.^{9,10} Su administración es sencilla y no hay contraindicaciones para prescribirse a pacientes con leucemia en remisión completa, tratados con quimioterapia.

CONCLUSIONES

En pacientes con leucemia aguda, en remisión y que reciben quimioterapia intensiva, la elevación de las transaminasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]) tiene relación directa con las concentraciones de ferritina sérica. Esta asociación debe tenerse en cuenta al considerar la posible toxicidad hepática por quimioterapia y los ajustes en el cumplimiento del programa: dosis y tiempo de aplicación de los antineoplásicos.

El deferasirox disminuye la cifra de ferritina sérica e influye en el descenso de AST y ALT. Sólo ocasionalmente la ferritina sérica alcanza concentraciones normales debido a que las transfusiones de glóbulos rojos continúan. Otro factor es la disminución de la eritropoyesis por la administración ininterrumpida de quimioterapia.

A pesar de no alcanzarse reducciones de ferritina sérica consistentemente menores de 1,000 ng/mL, su descenso fue suficiente para asociarse

con cifras promedio de AST y ALT menores a la toxicidad grado 1 de la Organización Mundial de la Salud. En esta cohorte, la disminución de AST, ALT y ferritina sérica permitió cumplir los programas de quimioterapia en tiempo y dosis. La tolerancia a deferasirox fue buena, sólo se observaron molestias digestivas que se corrigieron con cambio en el horario de la toma. En ningún paciente fue necesario suspenderlo y nadie pidió su retiro del estudio. Deberán hacerse estudios posteriores para conocer la supervivencia que se alcanza en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva cuando se logra la disminución de ALT, AST y ferritina más el tratamiento quelante administrado.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours 2008;18-30.
2. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, et al. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica *de novo*: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico *versus* uno de adultos. *Gac Méd Méx* 2008;144:485-489.
3. Halonen P, Mattila J, Suominen P, et al. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* 2003;111:91-96.
4. López SN. Terapia de quelación con hierro. *Rev Mex Med Tran* 2010;3:S80-S86.
5. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2001;47-61.
6. Takahiro S, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2008;88:30-35.
7. Sijens PE. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2010;16:1587-1597.
8. López-Hernández MA, Álvarez Vera JL. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Int Mex* 2011;27:17-22.
9. Lee JW, Yoon S, Shen ZX, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood* 2010;116:2448-2454.
10. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-3462.



Susceptibilidad *in vitro* de las especies de *Candida* a los antifúngicos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente

Eduardo Ortigoza-Medrano¹
Daniel Iván Arroyo-Espinosa²

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

RESUMEN

Antecedentes: la administración indiscriminada de los antifúngicos ha seleccionado cepas de *Candida* resistentes a los mismos.

Objetivo: estudiar la susceptibilidad *in vitro* de *Candida* a los antifúngicos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente.

Material y método: estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó cultivos de aspirado bronquial y hemocultivos con crecimiento de *Candida* durante el año 2012. Se determinaron concentraciones inhibitorias mínimas para anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol y fluorocitosina por el método Sensititre YeastOne®.

Resultados: se incluyeron 156 cultivos (82.6% de aspirado bronquial y 17.4% hemocultivos) con 160 aislamientos de siete especies: *C. albicans* 83 (51.9%), *C. tropicalis* 39 (24.37%), *C. glabrata* 21 (13.1%), *C. parapsilosis* 7 (4.4%), *C. krusei* 7 (4.4%), *C. guilliermondii* 2 (1.3%) y *C. kefyr* 1 (0.5%). A la anfotericina mostraron resistencia *C. kefyr* (100%), *C. albicans* (6.1%) y *C. glabrata* (4.8%). Al fluconazol tuvieron resistencia *C. krusei* (28.6%), *C. glabrata* (9.5%) y *C. albicans* (6.1%). Al voriconazol mostraron resistencia *C. albicans* (6%) y *C. tropicalis* (2.6%). Al ketoconazol tuvieron resistencia *C. krusei* (28.6%), *C. glabrata* (23.8%), *C. albicans* (14.5%) y *C. tropicalis* (2.6%). A la fluorocitosina tuvieron resistencia *C. albicans* (3.6%) y *C. tropicalis* (2.6%). Al itraconazol tuvieron resistencia *C. glabrata* (38.1%), *C. krusei* (28.6%), *C. albicans* (8.4%) y *C. tropicalis* (5.1%).

Conclusiones: similar a lo reportado en otros estudios, existen especies de *Candida* resistentes a los antifúngicos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente; es importante realizar estudios de susceptibilidad a los antifúngicos para tomar mejores decisiones terapéuticas y disminuir costos.

Palabras clave: antifúngicos, *Candida*, susceptibilidad, resistencia, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluorocitosina.

Recibido: 9 de diciembre 2013

Aceptado: 14 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Eduardo Ortigoza Medrano
Belisario Domínguez y Sierra Morena 1000
44340 Guadalajara, Jalisco, México
lalo_xxi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ortigoza-Medrano E, Arroyo-Espinosa DI. Susceptibilidad *in vitro* de las especies de *Candida* a los antifúngicos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. Med Int Méx 2014;30:373-380.

***In Vitro* Susceptibility of Species of *Candida* to Antifungal Drugs at the Specialties Hospital of West National Medical Center, Mexico**

ABSTRACT

Background: The widespread use of antifungals has selected resistant *Candida* strains to antifungals.

Objective: To study the *in vitro* susceptibility of *Candida* to antifungal agents at the Western National Medical Center (WNMC) Specialty Hospital (SH), Mexico.

Material and method: A descriptive and retrospective study included bronchial aspirate and blood cultures with *Candida* development during 2012. Minimum inhibitory concentrations were determined for amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole and fluorocytosine by the Sensititre YeastOne method.

Results: Were included 156 cultures (82.6% were bronchial aspirate cultures and 17.4% were blood cultures) with 160 isolates of 7 species: *C. albicans* 83 (51.9%), *C. tropicalis* 39 (24.37%), *C. glabrata* 21 (13.1%), *C. parapsilosis* 7 (4.4%), *C. krusei* 7 (4.4%), *C. guilliermondii* 2 (1.3%) and *C. kefyr* 1 (0.5%). To amphotericin we found resistance in *C. kefyr* (100%), *C. albicans* (6.1%) and *C. glabrata* (4.8%). To fluconazole we found resistance in *C. krusei* (28.6%), *C. glabrata* (9.5%) and *C. albicans* (6.1%). To voriconazole we found resistance in *C. albicans* (6%) and *C. tropicalis* (2.6%). To ketoconazole we found resistance in *C. krusei* (28.6%), *C. glabrata* (23.8%), *C. albicans* (14.5%) and *C. tropicalis* (2.6%). To fluorocytosine we found resistance in *C. albicans* (3.6%) and *C. tropicalis* (2.6%). To itraconazole we found resistance in *C. glabrata* (38.1%), *C. krusei* (28.6%), *C. albicans* (8.4%) and *C. tropicalis* (5.1%).

Conclusion: Similar to that reported in other studies, there are resistant *Candida* species to antifungal agents in the WNMC-SH, it is important to study antifungal susceptibility to take better treatment decisions and reduce costs.

Key words: antifungal, *Candida*, susceptibility, resistance, amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, fluorocytosine.

ANTECEDENTES

Las especies de *Candida* constituyen la causa más frecuente de infecciones fúngicas.¹ Las infecciones causadas por levaduras del género

Candida han aumentado de manera importante en las últimas décadas.²

Los estudios de vigilancia epidemiológica en América Latina describieron un aumento del



aislamiento de especies de *Candida* no *albicans* en las últimas décadas en infecciones fúngicas invasoras. Se ha observado que las especies de *Candida* no *albicans* tienden a ser más resistentes a los antifúngicos.³

Existen dos mecanismos por los que *Candida* spp puede adquirir resistencia a un azol. El primero es por mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico y el segundo por la formación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo del antifúngico fuera de la célula, lo que le impide alcanzar concentraciones eficaces en el sitio de acción.⁴

El género *Candida* es un agente cosmopolita y forma parte de la flora del hombre, colonizando sus mucosas.⁵

En el decenio de 1980, *Candida albicans* era la especie que causaba mayor número de infecciones fúngicas nosocomiales, seguida por otras especies no *albicans*.⁶ En los últimos años se han generado cambios epidemiológicos, entre los que destacan la aparición de cepas que han desarrollado resistencia secundaria a los antifúngicos y la sustitución de algunas especies susceptibles por otras con resistencia intrínseca.⁷

Hasta hace unos años se consideraba que los hongos eran, por lo general, susceptibles a los antifúngicos; con los años se descubrió que *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol y la susceptibilidad de *C. glabrata* a los azoles es muy variable.²

La resistencia a los antifúngicos puede clasificarse como clínica o *in vitro*, la primera es consecuencia principalmente de la baja biodisponibilidad del fármaco o del severo grado de inmunodepresión del paciente. La resistencia *in vitro* puede ser primaria, en la que la levadura es naturalmente resistente, el mejor ejemplo es la resistencia de *C. krusei* al fluconazol. También

puede ser secundaria, en la que cepas susceptibles se transforman en resistentes debido al contacto previo con el antimicótico, este último tipo de resistencia es el más frecuente en la actualidad y se observa principalmente en cepas de *C. glabrata*.⁵

Conocer el patrón de susceptibilidad de las cepas de *Candida* a los antifúngicos se había dificultado por la falta de una adecuada estandarización de las técnicas de susceptibilidad hasta la elaboración y publicación del documento M27-A2 por parte del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) que actualmente es el método de referencia para determinar la susceptibilidad antifúngica *in vitro* de *Candida* spp.⁸ Hoy día se han desarrollado otras alternativas, como las técnicas basadas en métodos colorimétricos comerciales (Sensititre YeastOne®, Fungitest® y ASTY®) y técnicas basadas en la difusión en agar, como la epsilometría E-test® y el uso de discos que se han evaluado ampliamente en levaduras con los antimicóticos de prescripción común.⁷

En la actualidad en el laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS se utiliza la técnica colorimétrica YestOne® basada en el método de referencia M27-A2, que incorpora un indicador redox (azul alamar) en el medio de cultivo que cambia de color cuando existe crecimiento fúngico en el pocillo, con lectura visual del mismo; esta técnica tiene la ventaja de ser más objetiva, porque los pocillos con crecimiento cambian a color rosa, mientras que cuando no hay crecimiento, los pocillos se mantienen azules.⁹ El método muestra buena correlación (70-100%) con el método de referencia M27-A2, así como buena reproducibilidad; por ello, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aceptó este método como buena alternativa al método de referencia para estudios de sensibilidad *in vitro* de *Candida* spp a fluconazol, itraconazol y 5-fluorocitosina.¹⁰

Un estudio demostró muy buena correlación (> 90%) y reproducibilidad con el método de referencia para los nuevos antifúngicos (voriconazol, posaconazol, ravuconazol) y es capaz de detectar las cepas con sensibilidad disminuida a caspofungina.¹¹ El método no es útil para la detección de cepas resistentes a la anfotericina B, probablemente por la utilización de un medio líquido.⁹

En algunos países de Europa se ha estudiado la susceptibilidad de *Candida* spp a los antifúngicos.¹² También se han realizado estudios de susceptibilidad a los antifúngicos en América Latina^{2,5,7,8,13-20} en algunos países como Argentina,¹⁵ Chile,^{5,8,13} Colombia,^{2,7,16} Cuba¹⁷ y Venezuela.¹⁹

En México también se han desarrollado algunos estudios de susceptibilidad de *Candida* spp a los antifúngicos, todos ellos en hospitales de tercer nivel, como el Hospital General Dr. Manuel Gea González,¹⁴ el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS¹⁸ y el Hospital General de México.²⁰

El estudio de la sensibilidad *in vitro* de *Candida* a los antifúngicos ofrece la posibilidad de contar con información al momento de seleccionar un antimicótico y elegir así el más adecuado para el tratamiento de las infecciones fúngicas.¹² En México, son muy escasos los estudios que se han publicado para conocer la susceptibilidad de *Candida* a los antifúngicos. Este estudio fue el primero en este tema efectuado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente y su objetivo fue describir la susceptibilidad *in vitro* de las diferentes especies de *Candida* a los antifúngicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, no experimental, observacional, transversal y retrospectivo efectuado de enero a diciembre de 2012 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional

de Occidente del IMSS. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, de cualquier género y servicio, en quienes se tomó cultivo de aspirado bronquial o hemocultivo, con crecimiento de cualquier especie del género *Candida* y que se hubiera determinado susceptibilidad a seis antifúngicos (anfotericina B, fluconazol, voriconazol, ketoconazol, 5-fluorocitosina e itraconazol). Los criterios de exclusión fueron: cultivos con crecimiento de *Candida* provenientes de expectoración o cualquier otro fluido corporal. Los criterios de eliminación fueron: cultivos de aspirado bronquial o hemocultivos con crecimiento de *Candida* spp a los que por cualquier motivo no se les determinó susceptibilidad a los antifúngicos. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos durante el periodo mencionado. La recolección de datos se realizó a través de la búsqueda en los registros del laboratorio del citado hospital; las variables incluyeron datos demográficos de los pacientes, tipo de muestra, especie identificada, concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a los diferentes antifúngicos y categoría de susceptibilidad. Las variables cuantitativas se expresaron con media, desviación estándar, mediana y rango intercuartil, según se requirió. Las variables cualitativas se expresaron con proporciones. Se recurrió a métodos de estadística descriptiva para determinar la frecuencia en porcentaje de aislamiento de las diferentes especies de *Candida*, se realizó un análisis individual por especie para determinar el porcentaje de sensibilidad a cada uno de los seis antifúngicos estudiados. Los resultados se comunican en cuadros de datos.

Las muestras incluidas en el estudio se procesaron de la siguiente manera: los cultivos de aspirado bronquial y hemocultivos con crecimiento de *Candida* spp se procesaron para la identificación de especie a partir de cultivos puros en agar Sabouraud por el método cromogénico CHROMagar *Candida*[®] y por la técnica



automatizada de identificación bioquímica por microdilución MicroScan Yeast Identification Panel®. Para determinar la susceptibilidad a los antifúngicos se utilizó el método basado en colorimetría Sensititre Alamar YeastOne, se utilizaron placas con azul alamar incorporado con antifúngicos deshidratados. El control de crecimiento estuvo incluido en el primer pocillo de la primera fila. Se tomaron con el asa microbiológica cinco colonias de *Candida* spp, se resuspendieron en un tubo de agua destilada, se agitaron y calibraron con un espectrofotómetro. Se inocularon 20 µL de esta suspensión a un tubo con 11 mL de medio de cultivo RPMI 1,640. El panel con los antifúngicos deshidratados se rehidrató colocando 100 µL de la suspensión del inóculo en cada pocillo. Los pánels con antifúngicos se sellaron y se incubaron en condiciones de aerobiosis a 35°C, durante 24 a 48 horas. Después de 24 horas el pocillo control debió haber cambiado a rosa; en caso contrario, la incubación se prolongó 24 horas hasta el cambio de color. La lectura de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los azoles y la 5-fluorocitosina se realizó a las 24 horas de incubación y en el caso de la anfotericina B la lectura se realizó a las 48 horas de incubación. La CIM de anfotericina B fue la concentración más baja de antifúngico que no mostró cambio de color; en los azoles y en la 5-fluorocitosina la CIM fue la concentración marcada en el primer pocillo púrpura. La interpretación de los resultados de susceptibilidad se realizó con apego a los lineamientos de la técnica CLSI M27-S3.²² Cuadro 1

RESULTADOS

Se incluyeron 149 pacientes, con media de edad de 53.75 ± 18 años, de los que 83 (55.7%) fueron hombres; 77 pacientes (51.6%) estaban en departamentos de cuidados intensivos y 72 (48.4%) en otros departamentos del hospital. Durante el periodo de estudio, 260 cultivos mostraron crecimiento de *Candida* spp y sólo cumplieron

Cuadro 1. Puntos de corte para susceptibilidad a los antifúngicos de *Candida* spp según el documento M27-A2 del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI M27-S3)²²

Antifúngico	Sensible CIM (µg/mL)	Sensibilidad dosis dependiente CIM (µg/mL)*	Resistente CIM (µg/mL)
Anfotericina B	≤ 1	-	≥ 2
Fluconazol	≤ 8	16-32	≥ 64
Voriconazol	≤ 1	2.0	≥ 4.0
Ketoconazol	≤ 0.125	0.25-0.5	≥ 1.0
5-fluorocitosina	≤ 4.0	8.0-16.0*	≥ 32
Itraconazol	≤ 0.125	0.25-0.5	≥ 1.0

*En el caso de la 5-fluorocitosina, los valores mencionados en la fila sensibilidad dosis dependiente pertenecen a sensibilidad intermedia.²²

CIM: concentración inhibitoria mínima.

criterios de inclusión 129 cultivos, con 133 aislamientos obtenidos de 125 pacientes. En el mismo periodo 27 hemocultivos tuvieron crecimiento de *Candida* spp, cumpliendo criterios de inclusión todos ellos con 27 aislamientos obtenidos de 26 pacientes. El estudio incluyó 156 cultivos de los que 129 (82.6%) fueron cultivos de aspirado bronquial y 27 (17.4%) fueron hemocultivos, con 160 aislamientos con 7 especies diferentes.

De los aislamientos, 83 (51.9%) correspondieron a *C. albicans*, seguida por *C. tropicalis* con 39 aislamientos (24.3%), *C. glabrata* 21 (13.1%), *C. parapsilosis* 7 (4.4%), *C. krusei* 7 (4.4%), *C. guilliermondii* 2 (1.3%) y *C. kefyr* 1 (0.5%).

La anfotericina B fue uno de los antifúngicos a los que mostraron mayor sensibilidad las diferentes especies de *Candida* (Cuadro 2). Con respecto al fluconazol el mayor porcentaje de resistencia se encontró en *C. krusei* (28.6%, Cuadro 3). El voriconazol, al igual que la anfotericina, fue uno de los antifúngicos a los que tuvieron mayor susceptibilidad las diferentes especies de *Candida* (Cuadro 4). El ketoconazol fue el segundo antifúngico en el que se encontró mayor porcentaje de especies resistentes, la especie con mayor

Cuadro 2. Susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* a la anfotericina B

	Susceptibilidad					
	Sensibles		Susceptibilidad dosis dependiente		Resistentes	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	78	93.9	0	0	5	6.1
<i>C. tropicalis</i>	39	100	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i>	20	95.2	0	0	1	4.8
<i>C. parapsilosis</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i>	0	0	0	0	1	100

Cuadro 3. Susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* a fluconazol

Especies	Susceptibilidad					
	Sensibles		Susceptibilidad dosis dependiente		Resistentes	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	76	91.6	2	2.4	5	6
<i>C. tropicalis</i>	34	87.2	5	12.8	0	0
<i>C. glabrata</i>	5	23.9	14	66.6	2	9.5
<i>C. parapsilosis</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	4	57.1	1	14.3	2	28.6
<i>C. guilliermondii</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i>	1	100	0	0	0	0

Cuadro 4. Susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* a voriconazol

Especies	Susceptibilidad					
	Sensibles		Susceptibilidad dosis dependiente		Resistentes	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	77	92.8	1	1.2	5	6
<i>C. tropicalis</i>	38	97.4	0	0	1	2.6
<i>C. glabrata</i>	20	95.2	1	4.8	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i>	1	100	0	0	0	0

resistencia al ketoconazol fue *C. krusei* (28.6%), seguida por *C. glabrata* (23.8%). Cuadro 5

Con respecto a la 5-fluorocitosina lo más llamativo fue que 50% de los aislamientos de *C. guilliermondii* tuvieron sensibilidad dosis dependiente (Cuadro 6). El itraconazol fue el antifúngico con mayor porcentaje de especies resistentes, *C. glabrata* fue la especie con mayor porcentaje de resistencia (38.1%) seguida por *C. krusei* (28.6%). Cuadro 7

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la anfotericina B y el voriconazol son los antifúngicos a los

Cuadro 5. Susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* a ketoconazol

Especies	Susceptibilidad					
	Sensibles		Susceptibilidad dosis dependiente		Resistentes	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	65	78.3	6	7.2	12	14.5
<i>C. tropicalis</i>	32	82	6	15.4	1	2.6
<i>C. glabrata</i>	5	23.8	11	52.4	5	23.8
<i>C. parapsilosis</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	2	28.6	3	42.8	2	28.6
<i>C. guilliermondii</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i>	1	100	0	0	0	0

Cuadro 6. Susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* spp a 5-fluorocitosina

Especies	Susceptibilidad					
	Sensibles		Intermedia		Resistentes	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	78	94	2	2.4	3	3.6
<i>C. tropicalis</i>	38	97.4	0	0	1	2.6
<i>C. glabrata</i>	21	100	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	7	100	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	6	85.7	1	14.3	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	1	50	1	50	0	0
<i>C. kefyr</i>	1	100	0	0	0	0



Cuadro 7. Susceptibilidad de las diferentes especies de *Candida* a itraconazol

Especies	Susceptibilidad					
	Sensibles		Sensibilidad dosis dependiente		Resistentes	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	64	77.1	12	14.5	7	8.4
<i>C. tropicalis</i>	12	30.8	25	64.1	2	5.1
<i>C. glabrata</i>	2	9.5	11	52.4	8	38.1
<i>C. parapsilosis</i>	4	57.1	3	42.9	0	0
<i>C. krusei</i>	3	28.6	2	42.8	2	28.6
<i>C. guilliermondii</i>	2	100	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i>	1	100	0	0	0	0

que tienen menor porcentaje de resistencia las distintas especies de *Candida*; sin embargo, se encontraron algunos aislamientos de *Candida* resistentes a estos antifúngicos, los mayores problemas de resistencia los encontramos con itraconazol con porcentajes más altos de resistencia con *C. glabrata* y *C. krusei*.

Resultados similares a los nuestros los reportaron De Bedout y su grupo,² quienes encontraron 92.1% de sensibilidad en aislamientos de *C. albicans* al fluconazol, así como resultados de sensibilidad muy similares a los reportados por nosotros de *C. tropicalis* y *C. krusei*. Carrillo y colaboradores¹² comunicaron resultados similares a los nuestros, en su estudio todas las cepas de *C. guilliermondii* fueron sensibles a los derivados azólicos, destacaron los elevados porcentajes de sensibilidad obtenidos con *C. parapsilosis* y *C. albicans* a estos fármacos.

A diferencia del estudio realizado por Durán y colaboradores,⁶ donde no se encontró resistencia a la anfotericina B, en nuestro estudio sí se encontró resistencia a este antimicótico en *C. kefyr* (100%), *C. albicans* (6.1%) y *C. glabrata* (4.8%); en ese mismo estudio y en el de Fernández y su grupo¹⁷ 100% de los aislamientos de *C. krusei* fueron resistentes a fluconazol; nosotros encontramos este problema en sólo 28.6% de los aislamientos de esta especie; sin

embargo, hay que recordar que es una especie con resistencia intrínseca independientemente de la concentración inhibitoria mínima. Durán y colaboradores⁶ reportaron resistencia a itraconazol en 80% de los aislamientos de *C. glabrata*, en nuestro estudio se encontró 32.4% de resistencia en esta especie. En el estudio de Porte y colaboradores⁸ *C. glabrata* mostró sensibilidad en 100% de los aislamientos a la anfotericina B, mientras en nuestro estudio se reportó 4.8% de resistencia a este antifúngico. Una de las ventajas de nuestro ensayo es que la mayor parte de los estudios realizados de la susceptibilidad de *Candida* a los antifúngicos evalúan de uno a cuatro antifúngicos, mientras nosotros evaluamos seis antifúngicos, asimismo, nuestro estudio incluyó siete especies y el método con el que se evaluó la susceptibilidad a los antifúngicos (Sensititre Alamar YeastOne[®]) ha demostrado buena correlación con el método de referencia M27-A2 para estudios de sensibilidad *in vitro* de *Candida* spp a fluconazol, itraconazol, 5-fluorocitosina y voriconazol (> 90%).¹⁰

Una de las debilidades de nuestro estudio es que, al ser retrospectivo, no permite responder a una hipótesis, es descriptivo y no identifica la resistencia de acuerdo con el tipo de cepa, sólo de acuerdo con la especie. Otra debilidad es que el método por colorimetría no es muy útil para la detección de especies resistentes a anfotericina B, por la utilización de un medio líquido.⁹

CONCLUSIÓN

Aunque los resultados de resistencia *in vitro* no siempre se correlacionan totalmente con las observaciones clínicas, los datos obtenidos en este trabajo muestran la existencia de este fenómeno en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente; lo anterior resalta la importancia de realizar estudios de susceptibilidad en pacientes con infecciones por *Candida* y vigilar el fenómeno de resistencia de este hongo.

REFERENCIAS

- Bernstein JC. Candidiasis. In: Cecchini E, González SE. Infecciónología y enfermedades infecciosas. 1st ed. Argentina: Journal, 2008;489-505.
- De Bedout C, Ayabaca J, Vega R, et al. Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomédica* 2003;23:31-37.
- Alburquerque C, Hermosilla G, Tapia C. Distribución y susceptibilidad a fluconazol de levaduras del género *Candida* aisladas en pacientes hospitalizados y ambulatorios. *Rev Chil Infectol* 2009;26:435-439.
- Hernández ML, Pla J, Nombela C. Aspectos moleculares y genéticos de la resistencia a azoles en *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:150-154.
- Silva V, Díaz MC, Febré N, et al. Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. *Rev Chil Infectol* 2002;19:149-156.
- Durán MT, Velasco D, Canle D, et al. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp de hemocultivos en un período de cinco años (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:488-492.
- Torres NA, Álvarez CA, Rondón MA. Evaluación mediante tres técnicas de susceptibilidad a fluconazol en especies de *Candida* aisladas en pacientes con infecciones invasoras. *Rev Chil Infectol* 2009;26:135-143.
- Porte L, León P, Gárate C, et al. Susceptibilidad a azoles y anfotericina B de aislados de *Candida* spp. Experiencia de una red de salud universitaria, entre 2004 y 2010. *Rev Chil Infectol* 2012;29:149-155.
- Martín E, Cantón E, Espinel A. Otros métodos para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. En: Peman J, Martín E, Rubio MC. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. 2^a ed. España: Rev Iberoam de Micología, 2007;1-9.
- Ingroff A, Pfaller MA, Messer SA, et al. Multicenter comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A2 reference method for testing new antifungal agents against clinical isolates of *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2004;42:718-721.
- Cantón E, Pemán J, Gobernado M, et al. Sensititre YeastOne caspofungin susceptibility testing of *Candida* clinical isolates: correlation with NCCLS M27-A2. Multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1604-1607.
- Carrillo AJ, Tur C, Estivill D, et al. Resistencia *in vitro* al fluconazol e itraconazol en aislamientos clínicos de *Candida* spp y *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:50-54.
- Alvarado D, Díaz MC, Silva V. Identificación y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp aisladas de micosis invasora. Influencia del porcentaje de inhibición del crecimiento para la determinación de CIM. *Rev Méd Chile* 2002;130:416-423.
- Arroyo S, Moncada D, Arenas R, et al. Determinación de las especies de *Candida* en muestras respiratorias de pacientes con ventilación mecánica. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2007;8:5-9.
- Mujica MT, Finquelievich JL, Jewtuchowicz V, et al. Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida no albicans* en diferentes muestras clínicas. Período 1999-2001. *Rev Arg de Microbiología* 2004;36:107-112.
- Rivas P. Pruebas de sensibilidad antimicótica en aislamientos clínicos de *Candida* spp de pacientes con cáncer. *Rev Colomb Cancerol* 2004;8:22-28.
- Fernández CM, Martínez G, Illnait MT, et al. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Candida* frente a fluconazol y anfotericina B. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59:113-118.
- Manzano P, Méndez LJ, Hernández F, et al. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Méd Méx* 2008;144:23-26.
- Llovera VJ. Prevalencia y sensibilidad de *Candida* spp a fluconazol en la clínica de la Sociedad Anticancerosa de Maracay, Venezuela. *Vitae* 2010;11:1-8.
- Gutiérrez MJ, Araiza J, Hernández MA, et al. Estudio *in vitro* de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. *Dermatol Rev Mex* 2012;56:93-101.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. Document M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2002.



Análisis de supervivencia en pacientes con choque séptico en una Unidad de Cuidados Intensivos

José Ramón Mena-Ramírez¹
José Valdez-Euan²
Carlos J Castro-Sansores¹
Germán Martínez-Díaz¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

² Coordinador de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Regional núm. 1 Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad la sepsis, la sepsis severa y el choque séptico son un importante problema de salud en todo el mundo. En la mayor parte de los estudios en materia de sepsis que se han realizado en México no se describen las características clínico-epidemiológicas.

Objetivos: identificar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos por choque séptico y detectar los factores de riesgo que influyen en la mortalidad.

Material y método: estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo de pacientes ingresados con diagnóstico de choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional núm. 1 Ignacio García Téllez, efectuado de enero 2010 a diciembre de 2012.

Resultados: se incluyeron 186 casos. Se reportaron comorbilidades en 68.3%. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2, seguida por la hipertensión arterial y la insuficiencia renal. El foco abdominal fue el observado con más frecuencia, seguido por el urológico y el pulmonar. La mortalidad global fue de 41.4%. Las variables que repercutieron en la mortalidad fueron: tener más de una comorbilidad ($p = 0.009$), insuficiencia renal crónica ($p = 0.002$), escala APACHE al ingreso ($p = 0.001$), escala SOFA al ingreso ($p = 0.000$), eficacia del tratamiento empírico ($p = 0.000$) y requerimiento de dos o más vasopresores al ingreso ($p = 0.000$).

Conclusiones: el choque séptico continúa causando elevada mortalidad, por lo que es importante identificar los factores de riesgo modificables a fin de intervenir de manera temprana.

Palabras clave: choque séptico, mortalidad, supervivencia.

Survival Analysis of Septic Shock Patients Admitted in an Intensive Care Unit

ABSTRACT

Background: Sepsis, severe sepsis and septic shock are currently an important worldwide health issue. In most of the Studies done in Mexico clinical and epidemiological characteristics of patients are not described.

Recibido: 29 de enero 2014

Aceptado: 14 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Carlos J Castro Sansores
Av. Itzaes 498
97000 Mérida, Yucatán, México
drcastromed@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mena-Ramírez JR, Valdez-Euan J, Castro-Sansores CJ, Martínez-Díaz G. Análisis de supervivencia en pacientes con choque séptico en una Unidad de Cuidados Intensivos. Med Int Méx 2014;30:399-406.

Objectives: To identify the main clinical and epidemiological characteristics of patients with septic shock and to detect the risk factors influencing on mortality.

Material and method: An observational, analytic, longitudinal and retrospective study was done with patients with septic shock attended at Intensive Care Unit of Regional General Hospital Ignacio García Téllez, Mexico, from 2012 to 2012.

Results: A total of 186 cases were included. Comorbidities were reported in 68.3% of cases. The most frequent comorbidity observed was diabetes mellitus 2, followed by high blood pressure, chronic renal failure and cardiac disease. Abdominal origin was the most common, followed by urologic and pulmonary. Global mortality was of 41%. Variables that had effect on mortality were the presence of more than one comorbidity ($p = 0.009$), chronic renal failure ($p = 0.002$), APACHE II at admission ($p = 0.001$), SOFA at admission ($p = 0.000$), success of empiric treatment ($p = 0.000$) and double vasopressor requirement ($p = 0.000$).

Conclusions: Septic shock represents an important entity in Intensive Care Unit and has an elevated mortality, thereby identifying risk factor is important in order to intervene as early as possible.

Key words: septic shock, outcome, mortality.

ANTECEDENTES

Actualmente la sepsis, la sepsis severa y el choque séptico son un importante problema de salud en todo el mundo. Sólo en Estados Unidos se detectan 750,000 nuevos casos por año y es la principal causa de muerte no cardíaca en las unidades de cuidados intensivos y la tercera causa de muerte en la población general, superada por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.¹ A pesar de los marcados esfuerzos en el cuidado de estos pacientes, la tasa de mortalidad varía entre 28 y 50%;² sin embargo, la mortalidad reportada en diversos estudios epidemiológicos aún es muy variada, por lo que no se conoce realmente la tasa de mortalidad específica de esta entidad.²⁻⁵

En México el primer estudio epidemiológico oficial acerca de este tema se realizó en 2009. En este último se encuestaron 135 unidades de

cuidados intensivos de hospitales públicos y privados de 24 estados de la República Mexicana y se analizó la incidencia, los costos y la mortalidad causada por sepsis, además de los recursos y equipamiento de las unidades de cuidados intensivos, así como el conocimiento y apego a la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). De acuerdo con los resultados obtenidos, la sepsis representó 27.3% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos mexicanas, lo que coincide con los resultados obtenidos del estudio colaborativo europeo SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Patients*) realizado en 2006, en el que la sepsis representó 30% de los ingresos de las unidades de cuidados intensivos europeas. La mortalidad asociada fue de 30%, lo que coincide con lo señalado en múltiples estudios epidemiológicos; sin embargo, llamó la atención que cuando se compararon los resultados obtenidos para cada



unidad de cuidados intensivos en particular, se encontró gran variabilidad en la tasa de mortalidad, que iba de 20 a 80%. A pesar de que no queda claro cuál es la causa de esta amplia variabilidad, se cree que se debe a la heterogeneidad de los grupos estudiados, los recursos con los que se dispuso el tratamiento en las distintas unidades de cuidados intensivos y el apego de los médicos a las guías clínicas establecidas.⁵

En la mayor parte de los estudios en materia de sepsis que se han realizado en México no se describen características clínico-epidemiológicas importantes, lo que refleja la falta de información del perfil del paciente séptico en las unidades de cuidados intensivos de nuestro medio.

Por lo anterior, el objetivo de este artículo es reconocer, analizar, actualizar y reportar las características clínico-epidemiológicas del choque séptico y buscar los factores asociados con mortalidad en pacientes con choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo de pacientes ingresados con diagnóstico de choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional núm. 1 Ignacio García Téllez, IMSS, efectuado de enero 2010 a diciembre de 2012.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del citado hospital con diagnóstico de choque séptico, estar registrado en la base de datos junto con las variables de interés y con expediente clínico localizado en el archivo general del hospital, que debía contener un resumen clínico de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos, que registró las variables de interés referentes al evento de estudio. Se excluyeron los pacientes sin diagnóstico confirmado de choque séptico y pacientes con diagnóstico de choque mixto, sepsis o sepsis

grave. No se tomaron en cuenta los pacientes en quienes no fue posible la localización de su expediente clínico en el archivo del hospital o que tenían información incompleta.

Se realizó una tabla electrónica de recopilación de datos en la que se registraron todas las variables de interés en el estudio. Los casos se tomaron a partir de la información registrada en la base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos y, a partir de ésta, se capturaron los casos y las variables de interés en la tabla de recolección de datos, posteriormente se procedió a la búsqueda del expediente clínico de cada paciente en el archivo del Hospital y se registraron las variables de interés. Al terminar la recolección de todos los casos incluidos se verificó que los datos estuvieran completos y se excluyeron los casos en los que no se encontró información completa, posteriormente se integró toda la información para su procesamiento y análisis.

Para el elemento descriptivo del estudio se obtuvieron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas; las variables cualitativas se expresaron en proporciones de sus categorías respectivas. Lo anterior se muestra a manera de cuadros o figuras, según corresponda la variable de interés. Para el elemento analítico del estudio se llevó a cabo un análisis de supervivencia anual con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte o recuperación, posteriormente se compararon los años mediante la prueba de log-rank. Mediante la prueba de regresión de Cox se identificaron las variables estadísticamente significativas para la supervivencia.

RESULTADOS

Se incluyeron 186 casos, 105 de ellos eran del sexo masculino. Las edades variaron de 19 a 91 años, con media de 59.4 y desviación estándar de 16.6. Se reportaron comorbilidades

en 127 (68.3%) pacientes: 77 (41.4%) tenían una comorbilidad y 50 (26.9%) más de una comorbilidad. En 59 pacientes (31.7%) no hubo comorbilidades. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 (37.6%) seguida por hipertensión arterial sistémica (32.7%), insuficiencia renal crónica (13.9%), cardiopatías (5.9%) y otras comorbilidades en conjunto (8.1%). Los días de estancia hospitalaria previos al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos variaron de 1 a 30 días, con media de 6.44 y desviación estándar de 5.1. De los 186 casos, 99 (53.2%) tenían antecedente quirúrgico relacionado con el motivo de ingreso.

De los casos, 108 (58%) se consideraron infecciones nosocomiales y 78 (42%) infecciones comunitarias. Los focos infecciosos primarios se agruparon en siete categorías. El foco abdominal fue el más frecuente (38.2%), seguido por el urológico (25.3%), pulmonar (23.1%), de tejidos blandos (6.5%), oculto (3.2%), pélvico (2.2) y articular (1.6%).

La puntuación de la escala APACHE al ingreso varió de 2 a 46 puntos, con media de 20.5 y desviación estándar de 8.8. La puntuación de la escala SOFA varió de 0 a 27 puntos, con media de 9.65 y desviación estándar de 5.1. La eficacia del tratamiento empírico se observó en 55% de los casos y ocurrió fracaso del mismo en 45%. Se requirió la administración de dos o más vasopresores al ingreso en 51% de los casos, el 49% restante requirió uno o menos al ingreso de la Unidad de Cuidados Intensivos. El número total de esquemas antibióticos administrados a los pacientes varió de 1 a 5, con media de 2.1 y desviación estándar de 2.8 (Cuadro 1).

La mortalidad global del grupo en estudio fue de 41.4%. Durante 2010 la mortalidad fue de 41.3%, en 2011 de 38.8% y en 2012 de 44.6%. En la Figura 1 se representa la supervivencia a 30 días de los casos divididos por año. Se pue-

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados, $n = 186$

Variable	Pacientes Núm (%)
Género	
Femenino	81 (43.5)
Masculino	105 (56.5)
Edad	
< 50 años	51 (27.4)
> 50 años	135 (72.6)
Comorbilidades	
Ninguna	59 (31.7)
Una	77 (41.4)
Más de una	50 (26.9)
Origen	
Comunitario	78 (42)
Nosocomial	108 (58)
Intervención quirúrgica	
Sí	99 (53.2)
No	87 (46.8)
Escala APACHE	
< 19	80 (43)
> 20	106 (57)
Escala SOFA	
<12	120 (64.5)
>13	66 (35.5)
Eficacia del tratamiento empírico	
Sí	102 (55)
No	84 (45)
Administración de dos vasopresores	
Sí	95 (51)
No	91 (49)
Días de ventilación mecánica	
1-12	103 (55.4)
13-23	58 (31.2)
> 24	25 (13.4)

de observar que en cada año existe un patrón común en el que la supervivencia disminuye gradualmente a medida que transcurre el tiempo. El tiempo medio de supervivencia fue de 16.6 días. En 2010 el tiempo medio fue de 17.3 días, en 2011 de 18.11 días y en 2012 de 14.13 días. Al comparar mediante la prueba de log-rank no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en los distintos años estudiados ($p = 0.795$), ni se encontraron diferencias significa-

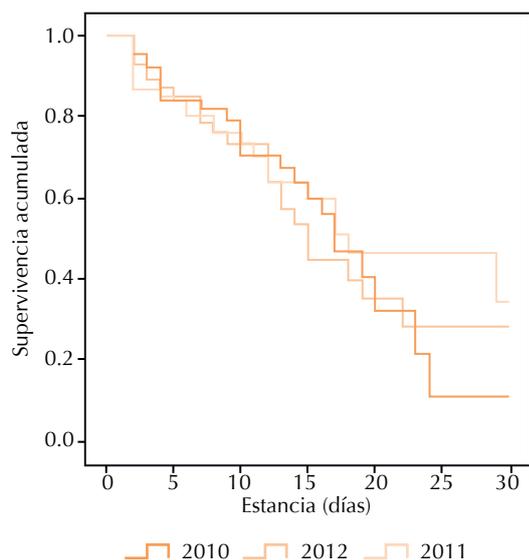


Figura 1. Supervivencia actuarial en días según el año de acuerdo con el modelo de Kaplan-Meier.

tivas en los tiempos de supervivencia para cada año ($p = 0.906$).

Se realizó un modelo de regresión de Cox que incluyó todas las variables, las siguientes fueron estadísticamente significativas para el efecto en la supervivencia: número de comorbilidades, puntuación APACHE y SOFA al ingreso, eficacia del tratamiento empírico, días de ventilación mecánica y administración de dos o más vasopresores al ingreso (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

La proporción de ingresos que representó el choque séptico a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional Ignacio García Téllez fue de 16.4%, cifra ligeramente inferior a la reportada en el estudio multicéntrico más grande realizado en México en 2009, en el que se encontró que la enfermedad séptica representó 27.3%. En otros estudios multicéntricos realizados en unidades de cuidados intensivos europeas se han reportado proporciones similares a 30 y 27.1%.^{6,7} Es posible que la diferencia en las proporciones observadas pudiera atribuirse a la disponibilidad variable de camas en la unidad de cuidados intensivos en donde se realizó el estudio, muchos pacientes con este padecimiento son atendidos en sala general.

La mortalidad por choque séptico observada en este estudio fue de 41.4%, en la bibliografía se reportan cifras de mortalidad de 30 a 80%.^{1,2,4,5} El perfil de supervivencia observado en los distintos años de estudio siguió un patrón similar: alcanzó 75% a los 11 días, 50% a los 15 días y 25% a los 23 días. No se encontró diferencia entre los patrones de supervivencia de los años estudiados.

La media de edad en la población estudiada fue de 59.4 años, que es comparable con la de otros estudios. Se han reportado investigaciones en las que se ha hallado una relación entre

Cuadro 2. Variables que repercutieron significativamente en la supervivencia

Variable	Razón de momios	IC	p
Más de una comorbilidad	1.129	1.025-1.804	0.009
Insuficiencia renal crónica	1.768	1.009-1.440	0.002
Escala APACHE > 20	1.592	1.256-2.583	0.035
Escala SOFA > 12	1.729	1.357-2.551	0.044
Fracaso terapéutico empírico	1.413	1-190-2.001	0.003
13-24 días de ventilación mecánica	14.585	2.95-638.4	0.033
Más de 24 días de ventilación mecánica	15.56	3.65-415.2	0.009
Administración de dos o más vasopresores al ingreso	1.47	1.23-2.061	0.003

mortalidad y edad; sin embargo, en la población estudiada no se observó tal asociación.^{2,4,6,7} En cuanto a la distribución por sexo, la sepsis tuvo ligero predominio en el masculino (56.5%) y no se encontró una relación significativa entre el sexo y la mortalidad, similar a lo observado en múltiples estudios.⁴⁻⁸

Existen pocos estudios que pongan en evidencia la relación entre las comorbilidades en los pacientes con choque séptico y la mortalidad,^{2,5,9} en el análisis efectuado en este estudio encontramos que la existencia de más de una comorbilidad de cualquier índole (metabólica, cardiológica, etc.) se asocia con disminución en la supervivencia. Esta asociación se hizo más importante cuando se relacionaron comorbilidades específicas con la supervivencia, específicamente la insuficiencia renal crónica. En el caso de otras comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y cardiopatías, no se estableció una relación significativa entre su existencia y la supervivencia.

El foco infeccioso primario observado con más frecuencia en el estudio fue el abdominal (38.2%), lo que coincide con el estudio multicéntrico más extenso realizado en el país, en donde se encontró que la frecuencia de sepsis de origen abdominal fue de 47% seguida por el foco pulmonar con 33%, lo que no concuerda con lo observado en nuestro estudio, en donde observamos una frecuencia de sepsis de origen urológico (25.3%) ligeramente mayor a la frecuencia de sepsis de origen pulmonar (23.1%). Sin embargo, en las series más extensas realizadas en Europa y Estados Unidos se observó que el sitio de infección primario más frecuente es el pulmonar,^{2,6} esta variación pudiera deberse, en parte, a la diferencia en los factores de riesgo poblacionales, las diferencias en las condiciones higiénicas intra y extrahospitalarias, así como diferencias en las comorbilidades de los pacientes. En múltiples estudios se ha intentado relacionar

un sitio infeccioso con la supervivencia, con resultados contradictorios, algunos estudios reportan mayor riesgo con los focos pulmonares, abdominales o urológicos.^{8,10} En el grupo estudiado no se encontró esa asociación; tampoco se encontró relación entre el antecedente quirúrgico y la supervivencia.

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional Ignacio García Téllez se observó una proporción ligeramente mayor de las infecciones nosocomiales sobre las adquiridas en la comunidad y, a pesar de que existen estudios que sugieren una relación significativa entre el aumento de la mortalidad y la adquisición nosocomial de las infecciones, en este estudio no se encontró esa asociación.¹⁰⁻¹²

Algunos estudios han encontrado que la escala APACHE II es buena predictora de mortalidad;^{13,14} sin embargo, también hay estudios en los que no se ha encontrado esa asociación;¹⁵ en este estudio se observó una relación entre mortalidad y una puntuación de APACHE II mayor a 20 al ingreso. De igual manera, la escala SOFA se describe en la bibliografía como buena predictora de mortalidad en los pacientes sépticos; en la población estudiada se encontró relación entre la supervivencia y puntuación mayor a 12 al ingreso. Ambas observaciones son importantes, porque aunque no son variables modificables, podrían utilizarse como pautas objetivas para establecer prioridades en la atención de los pacientes con choque séptico.

Se ha reportado que la eficacia del tratamiento empírico modifica la supervivencia de los pacientes sépticos, esto es relevante porque es una de las variables modificables al momento del ingreso de los pacientes; sin embargo, es importante reconocer que no hay estudios disponibles que reporten la epidemiología microbiológica de los pacientes sépticos en México, lo que es necesario porque la elección del tratamiento



empírico debe basarse en el conocimiento de los agentes patógenos epidemiológicamente más frecuentes en nuestra población. La escasez de este tipo de datos pudiera deberse a la falta de recursos para realizar los cultivos en todos los pacientes, la negatividad de éstos debido a la exposición antimicrobiana previa al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y a otros factores no identificados. En la población estudiada, el fracaso del tratamiento empírico fue una de las variables que más repercutió en la disminución de la supervivencia de los pacientes, lo que indica que probablemente pudieran estar eligiendo tratamientos empíricos inadecuados para las poblaciones en nuestro medio.^{9,10,15}

En el análisis realizado se observó un efecto estadísticamente significativo en cuanto a la disminución de la supervivencia y los días de requerimiento de ventilación mecánica. Estas asociaciones mostraron las razones de momios más grandes, así como los intervalos de confianza más amplios del estudio, por lo que es difícil interpretar el riesgo real que implica la cantidad de días de requerimiento de ventilación mecánica en los pacientes con choque séptico.^{8,16}

La administración de dosis altas de vasopresores y el requerimiento de múltiples fármacos con distintos mecanismos de acción son factores de riesgo conocidos que disminuyen la supervivencia de los pacientes sépticos. En el estudio realizado se observó una influencia estadísticamente significativa del requerimiento de más de dos vasopresores al ingreso con la supervivencia de los pacientes con choque séptico; esta variable no es modificable porque el ajuste de la dosis y la cantidad de vasopresores administrados dependen de la respuesta clínica y fisiológica de cada paciente, por lo que esta observación debe interpretarse con cautela y no justifica la restricción de estos recursos ante su necesidad.^{1,3,9,13,17-20}

La principal limitante del estudio es no contar con los datos microbiológicos de los pacientes en el análisis de supervivencia. Estos datos son difíciles de obtener por distintos factores, entre los que destacan la administración previa de antibióticos con el consiguiente sesgo de los medios de cultivo, la falta de infraestructura para realizar estos estudios en todos los pacientes, así como las limitaciones propias del procedimiento. Debieran diseñarse estudios prospectivos que tomen en cuenta estos datos a fin de aportar información del papel de la microbiología de la infección en la supervivencia de los pacientes sépticos de nuestro medio. Sería interesante realizar un estudio comparativo entre los pacientes con sepsis atendidos en piso hospitalario y los atendidos en unidades de cuidados intensivos a fin de observar si los patrones de supervivencia, la mortalidad y las características clínico-epidemiológicas son similares.

CONCLUSIÓN

El choque séptico continúa siendo una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad y las características clínico-epidemiológicas del grupo estudiado son similares a las observadas en el resto del país. Faltan estudios que describan la epidemiología microbiológica de la sepsis en nuestras poblaciones. Es importante conocer los factores asociados con la mortalidad a fin de realizar intervenciones tempranas y oportunas para mejorar el perfil de supervivencia de los pacientes sépticos.

REFERENCIAS

1. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernandez G, et al. Prevalence of severe sepsis in Intensive Care Units. A national multicentric study. *Rev Méd Chile* 2007;135:620-630.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.

3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
4. Pared J, Aguilera L, Imbert L. Sepsis severa y shock séptico: análisis de las características epidemiológicas en una unidad de terapia intensiva. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina* 2006;156:6-9.
5. Carrillo R, Carrillo J, Carrillo L. Estudio epidemiológico de las unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
6. Vincent JL, Sakr Y, Sprug CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-2338.
8. Buisson C, Meshaka P, Piton P, Vallet B. Episepsis: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-588.
9. Lizaso D, Aguilera K, Correa M, Yantorno M, et al. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos. *Rev Chil Infect* 2008;25:368-373.
10. Ruiz JA, Noguero A, Pizarro J, Méndez F, et al. Estudio comparativo de los factores de riesgo y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:435-442.
11. Ocampo M, Lugo C, Cordero L, Blanco G. Caracterización epidemiológica de la sepsis en el Hospital General de San Cristóbal de Las Casas. *CENIC* 2010;41:1-10.
12. Briceño I. Sepsis; etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Medicrit* 2005;2:203-213.
13. Teres D, Lemeshow S. Using severity measures to describe high performance intensive care units. *Crit Care Clin* 1993;9:543-554.
14. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, et al. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2003;7:R117-R122.
15. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: an analysis of outcome for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998;26:1020-1024.
16. Sepsis in the Intensive Care Unit: etiologies, prognostic factors and mortality. *RBTI* 2008;20:2:128-134.
17. Weinstein MP, Towns ML, Quartely SM, Mirrett S, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteraemia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
18. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Crit Care Med* 2004;32.
19. Dougnac A, Mercado L, Cornejo R, Cariaga M y col. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Méd Chile* 2007;135:620-630.
20. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteraemia and fungemia in adults (II). Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.



Disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertrigliceridemia no diabéticos ni obesos

Carlos J Castro-Sansores¹
Víctor Hernández-Escalante¹
Ruy Arjona-Villicaña¹
Zulema Cabrera Araujo¹
María de la Luz Vivas-Rosel²

¹ Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica. Facultad de Medicina.

² Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi.

Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus y las dislipidemias son de las enfermedades más frecuentes en México. Aunque la resistencia a la insulina y la diabetes son multifactoriales, las concentraciones altas de triglicéridos tienen efecto lipotóxico en los tejidos periféricos que pueden reducir la sensibilidad a la insulina significativamente.

Objetivo: determinar la sensibilidad a la insulina en un grupo de pacientes no diabéticos ni obesos con hipertrigliceridemia y compararlos con un grupo sin hipertrigliceridemia.

Material y método: estudio de casos y controles, analítico, efectuado con pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE que reunieron los criterios de inclusión. Se les determinó glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, el colesterol LDL se determinó con la fórmula de Friedewald, cuando los triglicéridos fueron superiores a 350 mg/dL se midió directamente; la insulina se midió con radioinmunoensayo. El modelo homeostático para determinar la sensibilidad a la insulina y la resistencia se determinó mediante la calculadora HOMA calculator software, versión 2.2, de la Universidad de Oxford, Inglaterra.

Resultados: se incluyeron 202 sujetos, 80 (40%) hombres, la edad promedio fue de 48 años (límites: 20-65). De acuerdo con los criterios de inclusión, 102 (50.5%) reunieron criterios de hipertrigliceridemia y 100 (49.5%) fueron normolipémicos. La sensibilidad a la insulina estuvo significativamente reducida (79.8 vs 110.6%, $p < 0.0001$) y la resistencia aumentada (1.7 vs 1.1%, $p < 0.0001$) en los pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los sujetos normolipémicos.

Conclusiones: nuestros resultados muestran que la sensibilidad a la insulina está significativamente reducida en pacientes con hipertrigliceridemia comparados con los normolipémicos. Las alteraciones de los lípidos, particularmente la hipertrigliceridemia, reducen la sensibilidad a la insulina y podrían participar, entre otros factores, en la fisiopatogenia de la diabetes mellitus tipos 2.

Palabras clave: sensibilidad a la insulina, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2.

Recibido: 10 de enero 2014

Aceptado: 29 de abril 2014

Correspondencia: Dr. Carlos J Castro Sansores
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán

Av. Itzaes 498 por 59-A
97000 Mérida, Yucatán, México
ccastrosansores@gmail.com, castros@uady.mx

Este artículo debe citarse como

Castro-Sansores CJ, Hernández-Escalante V, Arjona-Villicaña R, Cabrera-Araujo Z, Vivas-Rosel ML. Disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertrigliceridemia no diabéticos ni obesos. Med Int Méx 2014;30:381-392.

Diminished Sensitivity to Insulin in a Group of Non-Diabetic Non-Obese Patients with Hypertriglyceridemia

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus and dyslipidemias are ones of the most frequent diseases in Mexico. Although resistance to insulin and type 2 diabetes mellitus are multifactorial, high levels of triglycerides have a lipotoxic effect over peripheral tissues that can significantly reduce sensitivity to insulin.

Objective: To determine sensitivity to insulin in a group of non-diabetic non-obese patients with hypertriglyceridemia, and to compare them with a group of healthy subjects without hypertriglyceridemia.

Material and method: A case-control and analytical study was performed with patients from the Internal Medicine Clinic al Hospital Regional Mérida, ISSSTE, who met inclusion criteria. We determined glucose, total cholesterol, HDL-C and triglycerides, LDL-C was calculated using the Friedewald formula –whenever triglycerides levels were $>350\text{mg/dL}$, LDL cholesterol was measured directly–, insulin was measured by radioimmunoassay. Determinations of the homeostasis model to measure sensitivity to insulin (HOMA-S) and insulin-secreting capacity (HOMA-B) were done using the HOMA calculator software, version 2.2, of the Diabetes trials unit, University of Oxford, UK.

Results: We included 202 subjects, 80 (40%) male; the average age was of 48 years (limits: 20-65). According to inclusion criteria, 102 (50.5%) met criteria for hypertriglyceridemia, and 100 (49.5%) were deemed normolypemic. Sensitivity to insulin (HOMA-S) was significantly diminished (79.8% vs 110.6%, $p<0.0001$) and insulin resistance (HOMA-IR) was significantly increased (1.7% vs 1.1%, $p<0.0001$) in hypertriglyceridemic patients as compared to normolypemic subjects.

Conclusions: Sensitivity to insulin is significantly reduced in patients with hypertriglyceridemia as compared to normolypemic subjects. Lipid alterations, particularly hypertriglyceridemia, reduce sensitivity to insulin, and could participate, among other factors, in type 2 diabetes mellitus physiopathology.

Key words: insulin sensitivity, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus type 2.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus –sobre todo la tipo 2– representa en la actualidad un serio problema de

salud en todo el mundo. Tan sólo en México, según la Encuesta Nacional de Salud 2000, la prevalencia de esta enfermedad era de 10.7%¹ y para el año 2005 ocupaba el primer lugar como



causa de mortalidad en adultos mexicanos.² Las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud estiman que para el año 2025 habrá más de 300 millones de personas con diabetes mellitus 2 en todo el mundo.³

Asimismo, la prevalencia de dislipidemia en México también es elevada. El estudio de Lara y colaboradores reportó una prevalencia de hipercolesterolemia >200 mg/dL de 43.3%,⁴ recientemente Murguía y su grupo reportaron en una población de donadores de sangre aparentemente sanos una prevalencia de 57.3% de hipertrigliceridemia⁵ y el estudio FRIMEX encontró que 40% de la población adulta padecía hipercolesterolemia.⁶

Sin embargo, los estados de hiperglucemia y la diabetes mellitus 2 son etapas avanzadas en la fisiopatogenia de la resistencia a la insulina y varios factores intervienen en esta situación. Entre ellos se considera actualmente el efecto lipotóxico de los ácidos grasos libres y de los triglicéridos⁷ porque el incremento de ambos contribuye de manera significativa a disminuir la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.⁷ Aunque el origen de la diabetes mellitus 2 es multifactorial y participan factores genéticos y ambientales, es posible que un porcentaje significativo de los casos de diabetes mellitus 2 se genere de estados de hipertrigliceridemia que a largo plazo pueden llevar a la diabetes.

Dos mecanismos asociados con los lípidos se han propuesto como contribuyentes a la resistencia a la insulina y al deterioro progresivo de la función de las células β pancreáticas. Los mecanismos propuestos señalan que elevaciones importantes de lípidos por periodos prolongados bloquean la captura de glucosa por el músculo esquelético interfiriendo con la señalización de los receptores de insulina.¹⁰ De hecho, la hipertrigliceridemia condiciona el depósito de grandes cantidades de triglicéridos en los mús-

culos, lo que en su momento contribuye a falta de respuesta de este tejido a la acción de la insulina.¹¹ Por otro lado, un efecto similar se observa en el hígado, donde las elevaciones importantes de lípidos generan resistencia hepática a la acción de la insulina.¹² El mecanismo por el que se genera esta resistencia no está del todo claro, pero se considera que los lípidos en abundancia en el músculo y en el hígado interfieren con las vías de señalización de la insulina inhibiendo así la absorción de glucosa estimulada por insulina y la síntesis de glucógeno.^{10,13,14}

Asimismo, existe amplia evidencia de que el aumento constante de ácidos grasos libres y la hipertrigliceridemia tienen efectos tóxicos a largo plazo en las células β pancreáticas. Los efectos adversos de esta exposición crónica incluyen disminución de la secreción de insulina inducida por la glucosa,¹⁵⁻¹⁷ deterioro de la expresión de genes relacionados con la insulina^{18,19} e incremento de la muerte celular.^{20,21}

Por ello el objetivo de este artículo es demostrar que en personas con concentraciones elevadas de triglicéridos, sin diabetes ni obesidad, la hipertrigliceridemia disminuye la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. Hasta donde sabemos en nuestra región no se ha analizado este problema, y debido a que la detección temprana y el tratamiento oportuno de los estados de resistencia a la insulina son importantes para prevenir la aparición posterior de la diabetes mellitus 2 o el síndrome metabólico, consideramos necesario detectar oportunamente estos pacientes hipertrigliceridémicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de tipo casos y controles, analítico, observacional, en el que se reclutaron pacientes de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. La población aproximada que atiende esta consulta es de 800

pacientes que acuden por diversas afecciones predominantemente de tipo cardiometabólico. Todos los participantes fueron debidamente informados de los objetivos del estudio y dieron su consentimiento por escrito. De acuerdo con el cálculo del tamaño de la muestra se incluyeron 188 pacientes, 94 con hipertrigliceridemia y 94 controles. Los pacientes tuvieron valores de triglicéridos >150 mg/dL y concentraciones de colesterol total <200 mg/dL, fueron adultos de uno u otro género con edades comprendidas entre 30 y 65 años y con índice de masa corporal (IMC) <30 kg/m², no padecían diabetes ni hipertensión, no eran fumadores y al momento del estudio no estaban tomando medicamento hipolipemiante. Se excluyeron los pacientes con enfermedades hepáticas o renales, las mujeres embarazadas o quienes estuvieran tomando medicamentos hormonales o esteroides.

El grupo control lo integraron sujetos sanos adultos reclutados de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Fueron sujetos de uno u otro género con edades comprendidas entre 30 y 65 años, que no eran diabéticos ni hipertensos, con IMC < 30 kg/m² y con concentraciones de lípidos normales.

A cada sujeto del estudio se le aplicó un cuestionario donde se recabaron los datos clínico-epidemiológicos (identificación, edad, género, medicación en el momento del estudio), se le pesó (kg) y midió (cm) y con ello se calculó el IMC, se le registró la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Se consideró hipertensión cuando las cifras de presión arterial fueron mayores de 140/90 mmHg, lo que causó eliminación del estudio.

Análisis de laboratorio

A cada participante en el estudio se le tomó una muestra de sangre venosa en ayuno de 12 horas

para la determinación de glucosa, perfil de lípidos e insulina. Las determinaciones de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se realizaron con una prueba enzimático-colorimétrica de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Spinreact, SA Sant Esteve de Bas, España y Concepta, Biosystems, SA Barcelona, España), el colesterol LDL se calculó con la fórmula de Friedewald. En el caso de valores de triglicéridos > 350 mg/dL la determinación del colesterol LDL se realizó de manera directa. La insulina sérica se determinó con el método de radioinmunoanálisis (Diagnostic Products Corporation, DPC, Los Ángeles, California, Estados Unidos) de acuerdo con las especificaciones del fabricante y todos los análisis se realizaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Los valores de los lípidos sanguíneos y de la glucosa se expresan en miligramos por decilitro (mg/dL), los valores de insulina en microunidades por mililitro (μ U/mL), la sensibilidad a la insulina y la actividad de las células β se expresan en valores porcentuales (%), el peso se expresa en kilogramos (kg), la estatura en centímetros (cm), el índice de masa corporal en kg/m² y la presión arterial se expresa en milímetros de mercurio (mmHg).

Medición del modelo de homeostasia (HOMA)

La determinación del modelo de homeostasia para medir la sensibilidad a la insulina (HOMA-S) y la capacidad secretora de insulina (HOMA-B) se realizó con el paquete computacional HOMA Calculador, versión 2.2 de la Diabetes Trials Unit, de la Universidad de Oxford, Inglaterra (<http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>) utilizando los valores obtenidos de insulina expresados en μ U/mL y los valores de glucosa en ayuno expresados en mg/dL. La determinación de resistencia a la insulina a través de este mismo modelo se determinó manualmente a través de la fórmula: $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa en ayuno } (\text{mmol/L})/22.5$.^{29,30}



Análisis estadístico

La información de cada paciente se organizó en una base de datos creada para el caso en el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0. Las variables demográficas, clínicas y de laboratorio se expresan en valores porcentuales, promedios y desviación estándar. Para comparar variables continuas numéricas se utilizó la prueba t de Student, la prueba de Mann-Whitney o ambas. La correlación entre la sensibilidad a la insulina y las diferentes concentraciones de lípidos se expresa de acuerdo con el coeficiente de correlación de Pearson-Spearman. Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando el valor de p fue < 0.05 .

RESULTADOS

Se estudiaron 640 individuos adultos, no diabéticos, que no padecían ninguna enfermedad crónico-degenerativa, no fumaban ni recibían esteroides anabólicos u hormonales. A los que reunieron estos criterios y no eran obesos se les invitó a participar. Finalmente se incluyeron 202 sujetos, 80 (40%) del género masculino, con promedio de edad de 48 años (límites: 20-65). De acuerdo con los criterios de inclusión 102 (50.5%) eran hipertrigliceridémicos y 100 (49.5%) normolipidémicos. Las características basales de los sujetos no fueron diferentes entre sí (Cuadro 1).

Las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron significativamente

mayores y las concentraciones de C-HDL fueron significativamente menores en los sujetos hipertrigliceridémicos que en los normolipémicos, el colesterol no HDL, aunque ligeramente superior en los sujetos hipertrigliceridémicos, no alcanzó significación estadística (Cuadro 2).

Al evaluar la respuesta insulínica se observó mayor concentración de insulina en los pacientes hipertrigliceridémicos que en los normolipémicos (12.9 vs 8.6 $\mu\text{g/dL}$; $p < 0.0001$, Figura 1A), la sensibilidad a la insulina (HOMA%S) estuvo significativamente disminuida en los pacientes hipertrigliceridémicos en comparación con los sujetos normolipémicos (79.8 vs 110.6%; $p < 0.0001$, Figura 1B), la capacidad secretora de insulina (HOMA% β) no tuvo diferencia significativa (115.1 vs 106; $p = 0.1$, Figura 1C), pero la resistencia a la insulina (HOMA-RI) estuvo significativamente incrementada en los pacientes hipertrigliceridémicos (1.7 vs 1.1%; $p < 0.0001$, Figura 1D). La glucosa en ayuno fue superior en los pacientes hipertrigliceridémicos (94.3 vs 88.4 mg/dL; $p < 0.0001$).

Al ajustar la sensibilidad a la insulina entre los grupos, en función del género, la edad y el índice de masa corporal se observó que entre los hombres la respuesta insulínica no fue diferente entre los hipertrigliceridémicos y los normolipémicos, no así entre las mujeres en quienes la sensibilidad a la insulina se observó disminuida entre las hipertrigliceridémicas (Cuadro 3).

Cuadro 1. Condiciones basales de los sujetos estudiados

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	Valor de p
Edad (años)	49.9 \pm 10.5	47.4 \pm 13.4	0.14
IMC (kg/m ²)	27.01 \pm 1.7	27.05 \pm 1.9	0.87
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 \pm 4.8	78 \pm 6	0.64
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 \pm 9.4	124.1 \pm 12	0.93
Hombres	38 (37%)	42 (42)	
Mujeres	64 (52%)	58 (58%)	0.29

Valor de p a través de χ^2 , t de Student o ambas.

Cuadro 2. Comparación del perfil de lípidos entre los grupos de estudio

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
Colesterol total	224 ± 45	174 ± 27	0.0001
Colesterol LDL	116.3 ± 49	104 ± 27	0.03
Colesterol HDL	41.7 ± 10	48 ± 12	0.0001
Triglicéridos	306 ± 87	124 ± 31	0.0001
Colesterol no HDL	182 ± 44	151 ± 71	0.07

Las cifras representan valores promedio en mg/dL. Valor de p a través de t de Student.

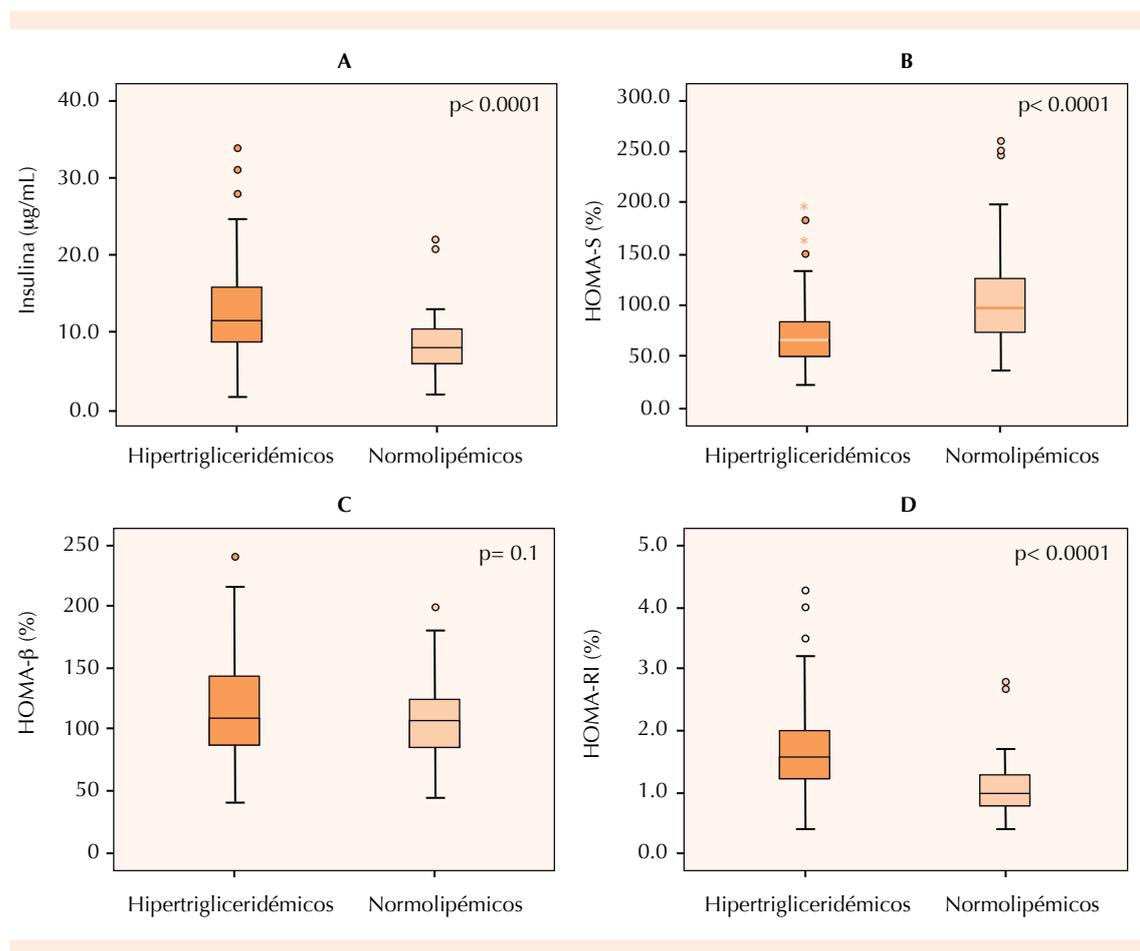


Figura 1. Sensibilidad a la insulina entre los grupos de estudio.

Al dividir a los sujetos en dos grupos en relación con el promedio de edad general (<48 y ≥48 años), la edad no tuvo influencia en la respuesta insulínica al compararla entre los dos grupos,

porque la disminución de la sensibilidad a la insulina se mantuvo entre los pacientes hipertrigliceridémicos, independientemente del grupo de edad (Cuadro 4).


Cuadro 3. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con el género

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
Hombres (n=80)			
Glucosa (mg/dL)	95.4 ± 3.9	90.7 ± 9.3	0.005
Insulina (µg/dL)	11.9 ± 6.4	9.3 ± 5.4	0.057
Sensibilidad (%)	93.4 ± 68.9	108 ± 65.3	0.3
HOMA-β (%)	104 ± 46	102 ± 37	0.8
HOMA-RI (%)	1.5 ± 0.8	1.2 ± 0.6	0.05
Mujeres (n=122)			
Glucosa (mg/dL)	93.7 ± 5.2	86.8 ± 9	0.0001
Insulina (µg/dL)	13.5 ± 7.8	8.1 ± 3.3	0.0001
Sensibilidad (%)	71.7 ± 37.9	111.9 ± 50.6	0.0001
HOMA-β (%)	121.8 ± 42.5	108.4 ± 36.6	0.06
HOMA-RI (%)	1.7 ± 0.9	1.05 ± 0.4	0.0001

Valor de p a través de χ^2 , t de Student o ambas.

Cuadro 4. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con la edad

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
<48 años (n = 81)			
Glucosa (mg/dL)	93.3 ± 5.5	87.2 ± 10.1	0.001
Insulina (µg/dL)	14.4 ± 7.6	10.07 ± 5.5	0.003
Sensibilidad (%)	70.1 ± 39	99.8 ± 50	0.004
HOMA-β (%)	129.4 ± 43	119.3 ± 39	0.26
HOMA-RI (%)	1.8 ± 0.9	1.2 ± 0.7	0.003
≥48 años (n = 121)			
Glucosa (mg/dL)	95.1 ± 4.2	89.4 ± 8.9	0.0001
Insulina (µg/dL)	11.9 ± 7.1	7.5 ± 2.6	0.0001
Sensibilidad (%)	86.4 ± 58	119.4 ± 61	0.004
HOMA-β (%)	105.9 ± 43	95.1 ± 31	0.12
HOMA-RI (%)	1.6 ± 0.8	0.9 ± 0.3	0.0001

Valor de p a través de χ^2 , t de Student o ambas.

En los individuos con IMC < 27 kg/m², la hipertrigliceridemia no influyó en la sensibilidad a la insulina, no así en los sujetos con IMC ≥ 27 kg/m², en quienes la hipertrigliceridemia sí redujo la sensibilidad a la insulina e incrementó la resistencia (Cuadro 5).

Mediante el análisis de regresión logística múltiple, el IMC ≥ 27 kg/m² fue significativamente predictor de disminución de la sensibilidad a la insulina (Expβ= 2.5 [IC 95%: 1.36-4.72]; $p = 0.002$).

Finalmente, las concentraciones de triglicéridos guardaron una correlación negativa baja con la sensibilidad a la insulina ($\rho = -0.313$; $p < 0.0001$) y una correlación positiva muy baja con las concentraciones de colesterol HDL ($\rho = 0.167$; $p = 0.01$) a través del coeficiente de correlación de Spearman (Figura 2).

DISCUSIÓN

La hipertrigliceridemia es una forma común de dislipidemia. De acuerdo con la Encuesta Na-

Cuadro 5. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con el IMC

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	P
IMC ≤27 (n = 89)			
Glucosa (mg/dL)	94.7 ± 4.6	88 ± 9.7	0.0001
Insulina (µg/dL)	8.2 ± 4.2	8.6 ± 5.2	0.7
Sensibilidad (%)	112.2 ± 63.6	119.1 ± 64.4	0.6
HOMA-β (%)	90.7 ± 32.3	102.6 ± 37	0.11
HOMA-RI (%)	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.6	0.7
IMC >27 (n = 113)			
Glucosa (mg/dL)	94.1 ± 5	88.8 ± 9.4	0.0001
Insulina (µg/dL)	16.1 ± 7.3	8.7 ± 3.5	0.0001
Sensibilidad (%)	57.1 ± 24.9	103.3 ± 49	0.0001
HOMA-β (%)	132.8 ± 43.9	108.8 ± 37	0.002
HOMA-RI (%)	2.09 ± 0.9	1.1 ± 0.4	0.0001

Valor de p a través de χ^2 , t de Student o ambas.

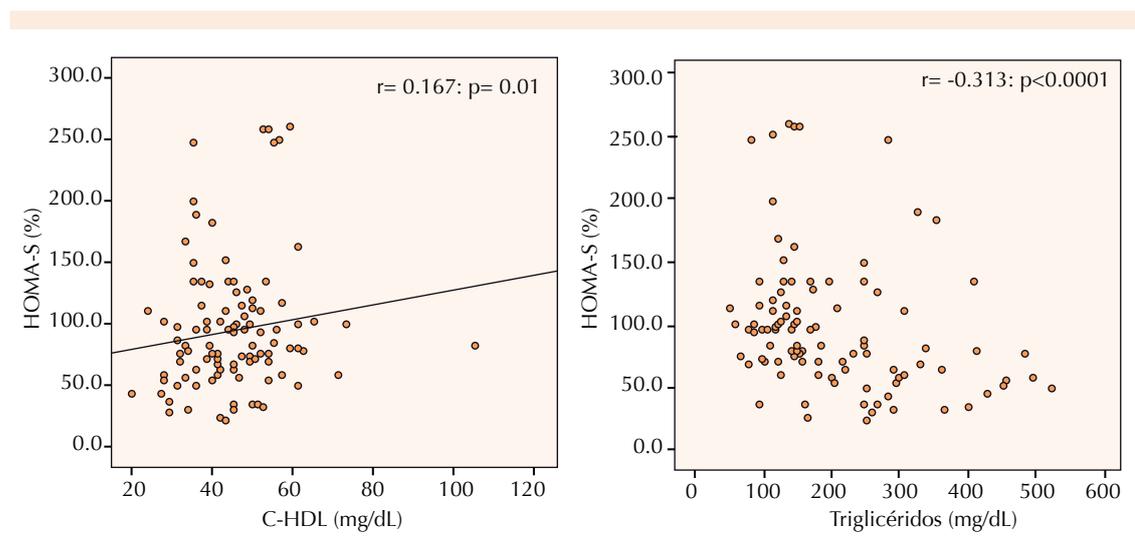


Figura 2. Correlación entre la sensibilidad a la insulina y los valores de triglicéridos y el colesterol HDL.

cional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) 31.5% de los mexicanos mayores de 20 años tiene esta alteración.³¹

Sin embargo, la hipertrigliceridemia suele ser una afección asociada con otros padecimientos, como la obesidad, en particular la obesidad central, que suele acompañarse de incremento de los triglicéridos, o el síndrome metabólico,

la diabetes mellitus tipo 2, el hipotiroidismo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros.

Asimismo, se sabe que los estados de hipertrigliceridemia reducen la sensibilidad a la insulina, diferentes estudios han descrito la resistencia a la insulina en sujetos con hipertrigliceridemia; sin embargo, la mayor parte de ellos se efectuaron



en sujetos con obesidad, diabéticos o en grupos reducidos de pacientes.^{25,26} Para suprimir el sesgo que significa evaluar la sensibilidad a la insulina en sujetos con obesidad o diabetes, seleccionamos a sujetos no obesos ni diabéticos.

Nuestros resultados muestran que la sensibilidad a la insulina está significativamente reducida en los pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los sujetos normolipémicos (79.8 vs 110.6%; $p > 0.0001$). En contraste y en correlación con la disminución de la sensibilidad, la resistencia a la insulina estuvo significativamente incrementada en los pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los sujetos normolipémicos (1.7 vs 1.1; $p < 0.0001$). Aunque de manera no significativa, la capacidad secretora de insulina (HOMA- β) fue mayor en los pacientes hipertriglicéridémicos (115.1 vs 106%; $p = 0.1$), lo que indica que estos sujetos enfrentan la resistencia a la insulina incrementando la secreción de más insulina.

Cuando se analizó la correlación entre la sensibilidad a la insulina y los componentes del perfil de lípidos (coeficiente de correlación de Spearman) se encontró que la sensibilidad a la insulina guardaba una correlación inversa y significativa con los triglicéridos, pero también una correlación directa con el colesterol HDL.

Este hallazgo es concordante con las características de los estados de resistencia a la insulina en los que el colesterol HDL está disminuido, como lo reportaron Karhapää³² y Bonora.³³ Asimismo, Tai³⁴ postula que la hipoalfalipoproteinemia es una característica de la resistencia a la insulina sólo en presencia de hipertrigliceridemia y añade que estas características de los lípidos favorecen la resistencia a la insulina a través del efecto producido por la liberación de citocinas proinflamatorias. De hecho, recientemente González-Chávez reportó en un grupo de pacientes mexicanos aparentemente sanos que un índice

triglicéridos-colesterol HDL elevado se asoció con resistencia a la insulina.³⁵

Desde hace algunas décadas se ha observado la asociación entre la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia. El estudio de Sum y colaboradores demostró que las concentraciones basales de insulina estaban más elevadas en sujetos hipertriglicéridémicos que en sujetos controles.³⁶ Moro también reportó en un estudio con 567 sujetos no diabéticos que la resistencia a la insulina era mayor –calculada a través del *homeostasis model assessment* (HOMA-RI)– en los sujetos con los dos terciles más altos de triglicéridos que los que se encontraban en el tercil más bajo.³⁷ Al Mahmood encontró en un grupo de sujetos con hipertrigliceridemia aislada una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina cuando se comparó con sujetos normolipémicos.²⁵

El efecto de los lípidos en la sensibilidad a la insulina es conocido desde tiempo atrás. Los estudios realizados en los que se realizó una infusión de lípidos en individuos sanos mostraron un incremento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, promoviendo la acumulación de lípidos en el tejido muscular, lo que condujo a deterioro de la tolerancia a la glucosa oral y a reducción del depósito de glucosa en el músculo mediada por insulina.³⁸

La causa molecular de ello probablemente sea la acumulación de lípidos en el tejido muscular. Varios estudios han mostrado que la resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con la acumulación de triglicéridos ectópicos en forma de gotas de lípidos en el músculo esquelético.³⁹ Asimismo, Pan y su grupo señalan que la sensibilidad a la insulina depende del contenido intramuscular de triglicéridos observado en biopsias de músculo de indios Pima no diabéticos.⁴⁰ Este depósito en el músculo reduce el transporte de glucosa inducida por insulina al

alterar las vías de señalización de ésta, particularmente impidiendo la traslocación de la proteína transportadora GLUT4. Otros estudios realizados en este campo señalan que la acumulación de lípidos en el tejido hepático también sería causa de la resistencia a la insulina.¹⁰

En este estudio, cuando se realizó el análisis multivariado para determinar si la edad, el género o el IMC podrían tener un valor predictivo en la disminución de la sensibilidad a la insulina, se observó que el IMC ≥ 27 kg/m² tuvo un valor predictivo significativo.

Muchos autores consideran que la obesidad es un estado proinflamatorio, por cuanto genera una cantidad importante de radicales libres que desencadenan el incremento del estrés oxidativo, lo que conduce a la interrupción de las señales de traducción de la insulina.

En los últimos años se demostró que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas con la obesidad pueden causar hipoxia, activación de distintas respuestas celulares, estrés oxidativo e inflamación. En la inflamación la expansión del tejido adiposo no sólo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio.⁴¹⁻⁴³

Estos últimos cambios serían los responsables de la expresión de la mayor parte de las citocinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo y de las moléculas implicadas en el reclutamiento de más macrófagos en el tejido, estableciéndose un ciclo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias.

Asimismo, los mecanismos moleculares que explicarían la acción inhibitoria de las citocinas proinflamatorias sobre la acción de la insulina

parecen situarse interfiriendo la vía de señalización de la insulina en pasos posteriores a la unión de insulina al receptor. Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), estimulan la fosforilación en serina de IRS1, producen defectos en la actividad tirosina cinasa del IR y disminuyen la actividad de IRS1 y PI3 cinasa, inhibiendo de esta manera la vía de señalización de insulina.^{44,45} Aunque nuestros pacientes de ambos grupos no tuvieron diferencias en el IMC y todos tuvieron un IMC <30 kg/m², pareciera que incluso pequeñas diferencias en el peso tienen una fuerte influencia en la sensibilidad a la insulina.

Nuestro trabajo tuvo algunas limitaciones. Una es que se incluyeron sujetos con sobrepeso con base en el IMC y otra que no se midió y se utilizó la circunferencia de la cintura como parámetro de obesidad, si se considera que esta medición guarda mayor relación con la resistencia a la insulina. El motivo de ello es que en un país donde 66.7% de los hombres y 71.9% de las mujeres tiene sobrepeso u obesidad de acuerdo con el IMC y 63.8% de hombres y 83.6% de mujeres tiene aumentada la circunferencia de la cintura,⁴⁶ la selección de los pacientes hubiera resultado sumamente compleja, por ello se decidió utilizar el criterio únicamente de obesidad basados en el índice de masa corporal.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones de los lípidos, en este caso la hipertrigliceridemia, disminuye la sensibilidad a la insulina y puede participar, junto con otros factores, en la fisiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. Velázquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernández G y col. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la



- Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
2. Secretaría de Salud. <http://sinais.salud.gob.mx/>
 3. World Health Organization. Diabetes Programme. <http://www.who.int/diabetes/en/>
 4. Lara A, Rosas M, Pastelón G, Aguilar C y col. Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:231-245.
 5. Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz-López M. Dyslipidemia prevalence and its relationship with insulin resistance on a population of apparently healthy subjects. *Salud Pública Méx* 2008;50:375-382.
 6. Meaney E, Lara-Esqueda A, Ceballos-Reyes GM, Asbun J, et al. Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: the FRIMEX study. *Public Health* 2007;121:378-384.
 7. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158-166.
 8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
 9. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137:S65-S73.
 10. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:121-124.
 11. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care* 2004;27:2253-2259.
 12. Wilding JPH. The importance of free acids in the development of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:934-945.
 13. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1213-1217.
 14. Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, Ballantyne CM, et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2004;27:77-82.
 15. Sako Y, Grill VE. A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 1990;127:1580-1589.
 16. Elks ML. Chronic perfusion of rat islets with palmitate suppresses glucose-stimulated insulin release. *Endocrinology* 1993;133:208-214.
 17. Zhou YP, Grill VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994;93:870-876.
 18. Gremlich S, Bonny C, Waeber G, Thorens B. Fatty acids decrease IDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, glucokinase, insulin, and somatostatin levels. *J Biol Chem* 1997;272:30261-30269.
 19. Ritz-Laser B, Meda P, Constant I, Klages N, et al. Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free fatty acid palmitate. *Endocrinology* 1999;140:4005-4014.
 20. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced-cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2498-2502.
 21. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002;51:1437-1442.
 22. Boden G, Chen X, Iqbal N. Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 1998;47:1609-1612.
 23. Dobbins RL, Chester MW, Daniels MB, McGarry JD, Stein DT. Circulating fatty acids are essential for efficient glucose-stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes* 1998;47:1613-1618.
 24. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2461-2474.
 25. Al-Mahmood K, Ismail AA, Rashid FA, Wan Mohamed WB. Isolated hypertriglyceridemia: an insulin-resistant state with or without low HDL cholesterol. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:143-148.
 26. Summer AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005;165:1395-1400.
 27. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V y col. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pública Méx* 2002;44:546-553.
 28. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos Torres JM, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
 29. Bloomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med* 2006;26:611-633.
 30. HOMA Calculator. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/>
 31. Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, et al. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Méx* 2010;52:S44-S53.

32. Karhapää P, Malkki M, Laasko M. Isolated low HDL cholesterol: An insulin-resistant state. *Diabetes* 1994;43:411-417.
33. Bonora E, Kieschl S, Willeit J, Oberhollenzer F, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
34. Tai ES, Emmanuel SC, Chew SK, Tan BY, Tan CE. Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1999;48:1088-1092.
35. González-Chávez A, Simental-Mendía LE, Elizondo-Argueta S. Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. *Cir Cir* 2011;79:126-131.
36. Sum CF, Wang KW, Tan CE, Fok KC, et al. Hyperinsulinemia in non-obese subjects with hypertriglyceridemia: a preliminary report. *Ann Acad Med Singapore* 1992;21:10-13.
37. Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, et al. Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in a large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes. *Metabolism* 2003;52:616-619.
38. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low-density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158-166.
39. Olofsson SO, Andersson L, Haversen L, Olsson C, et al. The formation of lipid droplets: possible role in the development of insulin resistance/type 2 diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:215-218.
40. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46:983-988.
41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
42. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem* 2007;282:35279-35292.
43. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010;72:219-246.
44. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409-2415.
45. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-1278.
46. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, et al. Chronic noncommunicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. *Salud Pública Méx* 2008;50:419-427.



Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos

RESUMEN

Antecedentes: la hipoglucemia es una complicación aguda frecuente en los pacientes con diabetes mellitus y conlleva un efecto negativo en la morbilidad, mortalidad y la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivos: identificar los factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus.

Material y método: estudio de casos y controles hospitalarios. Se incluyeron 58 pacientes diabéticos que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de hipoglucemia grave y 63 pacientes diabéticos controles. Mediante regresión logística binaria se estudió el efecto de covariables clínicas, demográficas y de laboratorio para la aparición de hipoglucemia grave.

Resultados: el promedio de edad de los pacientes fue de 63 ± 13 años, 66.1% ($n = 80$) era del sexo femenino y 95% tenía diabetes mellitus tipo 2. Los factores de riesgo asociados con hipoglucemia grave fueron: edad con OR de 1.12 (IC 95% 1.05-1.20; $p = 0.01$), administración de secretagogos con OR de 9.92 (IC 95% 1.56-63.22; $p = 0.02$), administración de insulina NPH con OR de 131.99 (IC 95% 8.5-2,049.9; $p = 0.01$) y número de eventos previos de hipoglucemia con OR de 26.33 (IC 95% 3.92-176.71; $p = 0.01$). Los factores protectores contra hipoglucemia grave fueron: el seguimiento previo por un médico internista con OR de 0.07 (IC 95% 0.01-0.35; $p = 0.01$) y por un endocrinólogo con OR de 0.01 (IC 95% 0.00-0.40; $p = 0.02$).

Conclusiones: los factores de riesgo de hipoglucemia grave fueron: edad, evento previo de hipoglucemia, administración de insulina NPH y secretagogos. De manera interesante, el nivel de especialización del médico en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tuvo un papel importante en la reducción del riesgo de hipoglucemia.

Palabras clave: diabetes mellitus, hipoglucemia, factores de riesgo.

Risk Factors Related to Severe Hypoglycemia Episodes in Diabetic Patients

ABSTRACT

Background: Hypoglycemia is a frequent complication in patients with diabetes mellitus. Furthermore it has a negative impact on morbidity, mortality and quality of life of these patients.

Edgar Dehesa-López¹
Ismael Manzanarez-Moreno²
Alberto Quintero-Pérez³

¹ Departamento de Medicina Interna. Director de Investigación. Centro de Investigación y Docencia en Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.

² Residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Director General.

Hospital Civil de Culiacán.

Recibido: 17 de febrero 2014

Aceptado: 29 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Edgar Dehesa López
Eustaquio Buelna 91
80030 Culiacán, Sinaloa, México
dredgardehesa@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Dehesa-López E, Manzanarez-Moreno I, Quintero-Pérez A. Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos. Med Int Mex 2014;30:407-418.

Objective: To identify risk factors associated with episodes of severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus.

Material and method: A case-control study was performed including 58 patients with diabetes mellitus who were admitted to the emergency department with a diagnosis of severe hypoglycemia and 63 controls diabetic patients. Binary logistic regression was used to study the effect of clinical, demographic and laboratorial characteristics for severe hypoglycemia risk.

Results: Mean age was 63 ± 13 years, 66.1% ($n = 80$) were female and 95% had diabetes mellitus 2. Risk factors associated with severe hypoglycemia were: age with OR of 1.12 (95% CI 1.05-1.20; $p = 0.01$), administration of secretagogues with OR of 9.92 (95% CI 1.56-63.22; $p = 0.02$), administration of NPH insulin with OR of 131.99 (95% IC 8.5-2,049.9; $p = 0.01$) and number of previous hypoglycemic events with OR 26.33 (95% IC 3.92-176.71; $p = 0.01$). Protective factors against severe hypoglycemia were: previous follow up by internal medicine doctor with OR of 0.07 (95% CI 0.01-0.35; $p = 0.01$) and previous follow up by endocrinologist with OR of 0.01 (95% CI 0.00-0.40; $p = 0.02$).

Conclusions: Risk factors for severe hypoglycemia were: age, previous hypoglycemic event, administration of NPH insulin and secretagogues. Interestingly, follow up by specialist doctor had an important role in reducing the risk of severe hypoglycemia.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, risk factors.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con alta prevalencia que en la actualidad afecta a 347 millones de personas en todo el mundo.¹ En México, la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) del año 2012 reportó 6.4 millones de personas con el diagnóstico de diabetes mellitus, que corresponde a una prevalencia de 9.2% en la población adulta.² Constituye un problema grave de salud pública debido a su alta prevalencia, elevados costos derivados de su atención médica y, sobre todo, por el efecto negativo de sus complicaciones crónicas en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los pacientes.³⁻⁶ Por este motivo, el objetivo final del tratamiento en estos pacientes es alcanzar y mantener el control glucémico para evitar

complicaciones crónicas.⁷ Sin embargo, esta conducta terapéutica expone a estos pacientes al riesgo de hipoglucemia.⁸

La hipoglucemia grave constituye una verdadera emergencia médica que requiere la detección y tratamiento oportunos para prevenir el daño orgánico en el cerebro. La incidencia reportada de esta complicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 115 a 320 episodios por cada 100 pacientes al año y de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes con el tipo 2 al año^{9,10} con mortalidad de 4 a 10% atribuida a esta complicación.¹¹⁻¹⁴ Además, se ha comprobado que aumenta el riesgo de muerte cardiovascular¹⁵⁻¹⁷ y disminuye la calidad de vida de los pacientes.¹⁸ Debido a su efecto negativo en el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus, resulta de



gran importancia la identificación de los factores de riesgo asociados con esta complicación. El conocimiento de éstos permitirá, por un lado, reconocer de manera temprana a los pacientes en riesgo y, por otro lado, implementar acciones preventivas que impliquen un mejor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles hospitalarios en el que se incluyeron 58 pacientes diabéticos que ingresaron al servicio de urgencias con el diagnóstico de hipoglucemia grave según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes:¹⁹ glucosa central o capilar menor de 70 mg/dL acompañada de datos clínicos y que haya requerido la asistencia de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón u otra acción de reanimación. El estudio se efectuó de enero a diciembre de 2013 en el Hospital Civil de Culiacán. Se recabaron variables epidemiológicas (edad, sexo, nivel de educación), clínicas (tipo de diabetes mellitus, comorbilidades, índice de masa corporal, antecedente de hipoglucemia, actividades de educación para la salud realizadas por el médico tratante antes del episodio de hipoglucemia grave), de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, HA1C, tasa de filtración glomerular estimada) y terapéuticas (tipo de atención médica previa al episodio de hipoglucemia, tratamiento hipoglucemiante previo), que se compararon con las características de 63 pacientes diabéticos controles hospitalarios incidentes. Se recabaron, además, las características clínicas, de evolución y pronóstico del episodio de hipoglucemia grave. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (medias) y de dispersión de los datos (desviación estándar) para variables continuas y frecuencias y proporciones para variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student para grupos independientes en el caso de variables continuas y mediante la prueba χ^2 en el caso de variables categóricas. El estudio de los factores

de riesgo independientes de hipoglucemia grave se realizó mediante análisis de regresión logística multivariado en el que se incluyeron, a través del método *forward*, los factores que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariado. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El tamaño de la muestra se calculó para una proporción de exposición de los factores de riesgo estudiados de 50% en los casos, con una relación caso-control de 1:1, para estimar un *odds ratio* >3 , con poder estadístico de 80% y un error alfa de 0.05, que resultó en una muestra total de 116 pacientes ($n = 58$ casos y $n = 58$ controles).

RESULTADOS

Características generales de la población

Se incluyeron en el estudio 121 pacientes, con promedio de edad de 63 ± 13 años; 66.1% ($n = 80$) era del sexo femenino. La diabetes mellitus tipo 2 fue el tipo de diabetes más observado en nuestra población con 95% ($n = 115$) de los casos y el tiempo promedio de evolución fue de 11 ± 9 años. El 82.6% ($n = 100$) tenía algún tipo de comorbilidad, las más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (72.7%, $n = 88$), dislipidemia (14.9%, $n = 18$), antecedente personal de toxicomanía (13.2%, $n = 16$) y cardiopatía isquémica (9.9%, $n = 12$). Asimismo, en relación con el nivel educativo de nuestra población, 20.2% ($n = 23$) era analfabeto, 48.3% ($n = 55$) tenía educación primaria o inferior y únicamente 9.6% ($n = 11$) tenía educación profesional. El resto de las características generales de la población se muestra en el Cuadro 1.

Atención médica y tratamiento hipoglucemiante

En relación con el seguimiento médico que los pacientes recibían antes del episodio de hipoglucemia grave; 45.4% ($n = 54$) de los pacientes acudía a control con un médico general y 54.6%

Cuadro 1. Características generales de la población de estudio

Variables	Núm. (121)	Porcentaje
Edad (años)	63 ± 13	
Sexo (M/F)	41/80	33.9/66.1
Tipo de diabetes		
Tipo 1	6	5
Tipo 2	115	95
Tiempo de evolución (años)	11 ± 9	
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	88	72.7
Cardiopatía isquémica	12	9.9
Insuficiencia cardíaca	6	5
EPOC	8	6.6
Dislipidemia	18	14.9
Trastorno depresivo	6	5
Enfermedad renal crónica	7	5.8
Cirrosis hepática	1	0.8
Toxicomanías	16	13.2
Tabaquismo	4	25
Alcoholismo	1	6.2
Nivel educativo		
Sin escolaridad	23	20.2
Primaria incompleta	19	16.7
Primaria completa	36	31.6
Secundaria	15	13.2
Preparatoria	10	8.8
Profesional	11	9.6

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

($n = 65$) con algún médico especialista. De estos últimos pacientes, 60% ($n = 39$) era atendido por un médico internista, 24.6% ($n = 16$) por un endocrinólogo y 15.4% ($n = 10$) por algún otro médico especialista.

Los fármacos sensibilizadores de insulina fueron los hipoglucemiantes administrados con más frecuencia en nuestra población con 72.7% ($n = 88$) de los casos, de los que 90% ($n = 80$) correspondía a metformina. La segunda familia de hipoglucemiantes prescritos con más frecuencia fueron los secretagogos de insulina con 47.1% ($n = 57$), de los que 94.7% ($n = 54$) correspondía a glibenclamida. La insulina fue el tercer tipo de hipoglucemiante más frecuentemente

administrado en nuestra población con 27.3% ($n = 33$) de los casos, de los que 63.6% ($n = 21$) correspondía a insulina NPH. El 6.6% ($n = 8$) de la población recibía tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y 3.3% con un inhibidor de la alfa glucosidasa.

En relación con los esquemas de tratamiento previamente administrado a la población de estudio, 47.2% ($n = 57$) recibía un esquema de monoterapia, el esquema con un fármaco sensibilizante fue el más prescrito (45.6%, $n = 26$), seguido de la insulina como monoterapia (36.8%, $n = 21$) y un fármaco secretagogo (17.6%, $n = 10$). Asimismo, 52.8% ($n = 64$) de los pacientes recibía un esquema de tratamiento farmacológico combinado, la combinación de un fármaco secretagogo y un sensibilizante fue la más frecuente en nuestra población con 68.7% ($n = 44$), seguida de la combinación de un fármaco sensibilizante e insulina con 12.5% ($n = 8$) de los casos. El resto de las frecuencias y modalidades de tratamiento combinado se muestra en el Cuadro 2.

Características de laboratorio de la población

En el Cuadro 3 se muestran las características de laboratorio de la población estudiada. El promedio de hemoglobina fue de 12 ± 1.9 g/dL, glucosa sérica 156 ± 148 mg/dL, hemoglobina glucosilada 8.1 ± 2 , creatinina sérica 1.2 ± 0.9 mg/dL, IMC 28.5 ± 6.9 y tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD 75.2 ± 36 mL/min.

Características del episodio de hipoglucemia grave

De los pacientes estudiados ($n = 121$), 47.9% ($n = 58$) fueron casos de hipoglucemia grave y 52.1% ($n = 63$) pacientes controles. Todos los pacientes con hipoglucemia grave mostraron la tríada de Whipple. Los síntomas de



Cuadro 2. Esquemas de tratamiento hipoglucemiante de la población estudiada ($n = 121$)

Esquema de tratamiento hipoglucemiante	Núm. (%)
Monoterapia	57 (47.2)
Secretagogo	10 (17.5)
Sensibilizador	26 (45.6)
Insulina	21 (36.8)
Tratamiento combinado	64 (52.8)
Secretagogo + sensibilizante	44 (68.7)
Sensibilizante + insulina	8 (12.5)
Secretagogo + sensibilizante + IAGC	3 (4.7)
Secretagogo + sensibilizante + incretinas	2 (3)
Sensibilizante + incretina	2 (3)
Sensibilizante + incretina + insulina	2 (3)
Secretagogo + sensibilizante + insulina	2 (3)
Sensibilizante + IAGC	1 (1.5)

IAGC: inhibidor de la alfa-glucosidasa.

Cuadro 3. Características de laboratorio de la población

Variable	Media \pm desviación estándar
Hemoglobina (g/dL)	12 \pm 1.9
Leucocitos (mm ³)	10,465 \pm 6,305
Plaquetas (mm ³)	283,333 \pm 95,886
Glucosa (mg/dL)	156 \pm 148
Hb1Ac (%)	8.1 \pm 2
Urea (mg/dL)	45.8 \pm 33.5
Creatinina (mg/dL)	1.2 \pm 0.9
TFGe (mL/min/1.73m ² SC)	75.2 \pm 36
Sodio (meq/L)	137 \pm 6
Potasio (meq/L)	4.5 \pm 0.8
AST (U/L)	31 \pm 15
ALT (U/L)	27 \pm 9
Bilirrubina total (mg/dL)	0.6 \pm 0.2
Albúmina (g/dL)	3.6 \pm 0.9
IMC (kg/m ²)	28.5 \pm 6.9

Hb1Ac: hemoglobina glucosilada; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD.

neuroglucopenia fueron los más observados con 77.6% ($n = 45$) de los casos, de los que 20.7% ($n = 12$) correspondía a un estado de coma. Por el contrario, los síntomas adrenérgicos afectaron únicamente a 22.4% ($n = 13$) de los pacientes.

En relación con la evolución del episodio de hipoglucemia, de los pacientes con hipoglucemia grave con síntomas de neuroglucopenia al ingreso, 98.3% ($n = 57$) tuvo recuperación neurológica posterior a las medidas terapéuticas, con tiempo promedio de hospitalización de 12 ± 10 horas. La mortalidad observada en la población estudiada fue de 1.7% ($n = 1$), que corresponde al caso sin recuperación neurológica posterior al episodio de hipoglucemia grave.

Comparación de las características entre los grupos

Características generales

Al comparar las características generales entre los pacientes con y sin hipoglucemia grave se observó que los pacientes con hipoglucemia tenían un promedio de edad mayor (68 ± 13 vs 58 ± 12 $p = 0.01$), mayor afección del sexo femenino (77.6 vs 55.6%, $p = 0.01$) y mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus (15 ± 9 vs 9 ± 8 años; $p = 0.01$) en comparación con el grupo control. En las demás características comparativas que se muestran en el Cuadro 4 no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Características de atención médica y tratamiento

En la comparación del tipo de atención médica que recibían los pacientes observamos que los sujetos con hipoglucemia eran atendidos principalmente por un médico general (67.2 vs 23.8%; $p = 0.01$), a diferencia de los pacientes del grupo control, que eran atendidos en mayor proporción por un médico especialista (76.2 vs 32.8%; $p = 0.01$). En este sentido, la proporción de pacientes atendidos por un médico especialista (medicina interna u otras especialidades) y endocrinólogo fue mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes con hipoglucemia (55.6 vs 24.1%; $p = 0.01$ y 20.6 vs 8.6%; $p = 0.01$, respectivamente).

Cuadro 4. Comparación de las características generales entre pacientes diabéticos con y sin hipoglucemia grave

Variables	Sin hipoglucemia (n = 63)	Con hipoglucemia (n = 58)	P
	Núm. (%)	Núm. (%)	
Edad (años)	58 ± 12	68 ± 13	0.01
Sexo (M/F)	28/35 (44.4/55.6)	13/45 (22.4/77.6)	0.01
Tipo de diabetes			
Tipo 1	2 (3.2)	4 (6.9)	NS
Tipo 2	61 (96.8)	54 (93.1)	NS
Tiempo de evolución (años)	9 ± 8	15 ± 9	0.01
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	51 (81)	49 (84.5)	NS
Hipertensión arterial	42 (66.7)	46 (79.3)	NS
Cardiopatía isquémica	5 (7.9)	7 (12.1)	NS
Insuficiencia cardíaca	3 (4.8)	3 (5.2)	NS
EPOC	4 (6.3)	4 (6.9)	NS
Dislipidemia	13 (20.6)	5 (8.6)	NS
Trastorno depresivo	1 (1.6)	5 (8.6)	NS
Enfermedad renal crónica	5 (7.9)	2 (3.4)	NS
Cirrosis hepática	0	1 (1.7)	NS
Toxicomanías	6 (9.5)	10 (17.2)	NS
Nivel educativo			
Sin escolaridad	8 (12.7)	15 (25.9)	NS
Primaria incompleta	13 (20.6)	9 (15.5)	NS
Primaria completa	18 (28.6)	21 (36.2)	NS
Secundaria	9 (14.3)	7 (12.1)	NS
Preparatoria	6 (9.5)	4 (6.9)	NS
Profesional	9 (14.3)	2 (3.4)	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Al comparar el tratamiento farmacológico entre los grupos observamos que los pacientes con hipoglucemia recibían con mayor frecuencia un fármaco hipoglucemiante secretagogo (62.1 vs 39.7%; $p = 0.01$), a diferencia de los pacientes del grupo control que recibían con mayor frecuencia un fármaco sensibilizador (82.5 vs 65.5%; $p = 0.03$). Asimismo, la linagliptina fue la incretina prescrita con más frecuencia a los pacientes del grupo control (100 vs 0%; $p = 0.01$). En relación con el esquema de tratamiento, la insulina fue el esquema de monoterapia administrado con más frecuencia a los pacientes con hipoglucemia (57.7 vs 19.3%, $p = 0.01$), a diferencia de los pacientes controles cuyo tratamiento monoterápico prescrito con más frecuencia fue un sensibilizador

de insulina (64.5 vs 23%; $p = 0.01$). Una mayor proporción de pacientes con hipoglucemia recibía insulina NPH en comparación con el grupo control (100 vs 25%; $p = 0.01$), a diferencia del grupo control que recibía con más frecuencia insulina lenta (75 vs 0%; $p = 0.01$). Al comparar el esquema de tratamiento combinado entre los grupos observamos una proporción mayor de pacientes tratados con un fármaco secretagogo más un sensibilizador (81.4 vs 56.3%; $p = 0.03$) en el grupo con hipoglucemia y de la combinación de insulina con un sensibilizador en el grupo control (21.9 vs 3.1%; $p = 0.02$). En el resto de las comparaciones terapéuticas que se muestran en el Cuadro 5 no se observaron diferencias estadísticamente significativas.



Cuadro 5. Comparación del tratamiento farmacológico y esquemas de tratamiento entre pacientes diabéticos con y sin hipoglucemia

Variables	Sin hipoglucemia n = 63 Núm. (%)	Con hipoglucemia n = 58 Núm. (%)	P
Secretagogos	25 (39.7)	36 (62.1)	0.01
Glibenclamida	22 (88)	36 (100)	0.06
Glimepirida	3 (12)	0	NS
Sensibilizadores	52 (82.5)	38 (65.5)	0.03
Metformina	45 (86.5)	37 (97.4)	NS
Pioglitazona	6 (11.5)	1 (2.6)	NS
Rosiglitazona	1 (2)	0	NS
Inhibidores de la alfa glucosidasa	2 (3.2)	2 (3.4)	NS
Acarbosa	2 (100)	2 (100)	NS
Incretinas	6 (9.5)	2 (3.4)	NS
Vildagliptina	0	1 (50)	NS
Linagliptina	6 (100)	0	0.01
Sitagliptina	0	1 (50)	NS
Insulina	16 (25.4)	17 (29.3)	NS
NPH	4 (25)	17 (100)	0.01
Lenta	12 (75)	0	0.01
Esquemas de tratamiento			
Monoterapia	31 (49.2)	26 (44.8)	NS
Secretagogo	5 (16.2)	5 (19.3)	NS
Sensibilizador	20 (64.5)	6 (23)	0.01
Insulina	6 (19.3)	15 (57.7)	0.01
Terapia combinada	32 (50.7)	32 (55.2)	NS
Secretagogo + sensibilizante	18 (56.3)	26 (81.4)	0.03
Sensibilizante + insulina	7 (21.9)	1 (3.1)	0.02
Secretagogo + sensibilizante + IAGC	1 (3.2)	2 (6.2)	NS
Secretagogo + sensibilizante + incretinas	0	2 (6.2)	NS
Sensibilizante + incretina	2 (6.2)	0	NS
Sensibilizante + incretina + insulina	2 (6.2)	0	NS
Secretagogo + sensibilizante + insulina	1 (3.1)	1 (3.1)	NS
Sensibilizante + IAGC	1 (3.1)	0	NS

IAGC: inhibidor de la alfa glucosidasa.

Características de laboratorio

Los pacientes con hipoglucemia tenían una cifra menor de hemoglobina (11.2 ± 2 vs 12.7 ± 1.6 g/dL; $p = 0.01$), glucosa sérica (42 ± 11 vs 214 ± 121 mg/dL; $p = 0.01$), hemoglobina glucosilada (7.3 ± 1.2 vs $8.7 \pm 2.2\%$; $p = 0.01$), tasa de filtra-

ción glomerular estimada por la fórmula MDRD (63.3 ± 32.4 vs 86.2 ± 35.9 mL/min; $p = 0.01$) e IMC (26.2 ± 3.6 vs 30.3 ± 8.2 ; $p = 0.01$) en comparación con el grupo control. En el resto de las características de laboratorio que se muestran en el Cuadro 3 no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Factores de riesgo asociados con hipoglucemia grave

En el Cuadro 6 se muestran los factores de riesgo asociados con la hipoglucemia grave incluidos en el análisis de regresión logística. Los factores que en el análisis univariado se asociaron con mayor riesgo de hipoglucemia grave fueron: la edad con OR de 1.07 (IC 95% 1.03-1.10; $p = 0.01$), el sexo femenino con OR de 2.77 (IC 95% 1.25-6.12; $p = 0.01$), el número de eventos de hipoglucemia previos con OR de 8.74 (IC 95% 2.72-28.11; $p = 0.01$), la administración de hipoglucemiantes secretagogos de insulina con OR de 2.49 (IC 95% 1.20-5.17; $p = 0.01$), tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD <60 mL/min/m² SC con OR de 2.68 (IC 95% 1.26-5.68; $p = 0.01$) y la administración de insulina NPH con OR de 6.10 (IC 95% 1.92-19.5; $p = 0.01$). Asimismo, el seguimiento médico por parte de un especialista se asoció con disminución del riesgo de padecer un episodio de hipoglucemia grave con OR de 0.15 (IC 95% 0.07-0.34; $p = 0.01$), al igual que la administración de insulina lenta con OR de 0.07 (IC 95% 0.01-0.59; $p = 0.01$). El resto de los factores de riesgo estudiados en el análisis univariado se muestra en el Cuadro 6.

En el análisis multivariado los factores que se mantuvieron como factores de riesgo independientes de hipoglucemia grave fueron: la edad con OR de 1.12 (IC 95% 1.05-1.20; $p = 0.01$), la administración de secretagogos con OR de 9.92 (IC 95% 1.56-63.22; $p = 0.02$), la administración de insulina NPH con OR de 131.99 (IC 95% 8.5-2,049.9; $p = 0.01$), el número de eventos previos de hipoglucemia con OR de 26.33 (IC 95% 3.92-176.71; $p = 0.01$). Por otro lado, los factores protectores independientes contra hipoglucemia fueron: el seguimiento previo por un médico internista u otro especialista con OR de 0.07 (IC 95% 0.01-0.35; $p = 0.01$) y por un médico endocrinólogo con OR de 0.01 (IC

95% 0.00-0.40; $p = 0.02$) en relación con el seguimiento médico otorgado por un médico general (Cuadro 6).

DISCUSIÓN

El objetivo final del tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus es alcanzar y mantener el control glucémico para evitar complicaciones crónicas. Sin embargo, esta conducta terapéutica conlleva el riesgo de episodios recurrentes de hipoglucemia durante el curso de la enfermedad, mismos que tienen un efecto negativo en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de estos pacientes.

En este trabajo se estudiaron los factores demográficos, clínicos, de laboratorio y farmacológicos asociados con la hipoglucemia grave en 121 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. En nuestro estudio, la edad se mantuvo como factor de riesgo independiente de hipoglucemia grave en el análisis multivariado, con aumento del riesgo de 6% por cada año de edad (OR=1.06; IC 95% 1.01-1.12; $p = 0.01$), que concuerda con lo reportado en la bibliografía médica. En el análisis *post hoc* del estudio ACCORD que incluyó a 10,209 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, la edad fue un factor de riesgo independiente de hipoglucemia grave con OR de 1.003 (IC 95% 1.02-1.05; $p = 0.0001$).²⁰ Asimismo, Shorr y su grupo, en una cohorte retrospectiva de 19,322 pacientes con diabetes mellitus que recibían tratamiento con sulfonilureas o insulina, documentaron 586 episodios de hipoglucemia grave y la edad avanzada se asoció de manera independiente con la hipoglucemia grave con un riesgo relativo de 1.8 (IC 95% 1.4-2.3; $p < 0.05$).²¹

Asimismo, en nuestros resultados el antecedente de un episodio de hipoglucemia en los seis meses previos se asoció con 14 veces más riesgo de un nuevo episodio de hipoglucemia grave en

**Cuadro 6.** Factores de riesgo de hipoglucemia grave incluidos en el análisis univariado y multivariado de regresión logística

Variables	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Análisis univariado				
Edad (años)	1.07	1.03	1.10	0.01
Sexo (mujer)	2.77	1.25	6.12	0.01
Tipo de diabetes mellitus (tipo 1 vs 2)	2.26	0.40	12.83	0.35
Enfermedad renal crónica (sí/no)	2.68	1.26	5.68	0.01
Nivel educativo bajo (educación primaria)	1.32	0.63	2.75	0.46
Insulina NPH (sí/no)	6.10	1.91	19.5	0.01
Insulina lenta (sí/no)	0.07	0.01	0.59	0.01
Administración de secretagogos (sí/no)	2.49	1.20	5.17	0.01
Tratamiento combinado (vs monoterapia)	1.19	0.58	2.44	0.63
Episodios previos de hipoglucemia (número)	8.74	2.72	28.11	0.01
Médico tratante (especialista vs médico general)	0.15	0.07	0.34	0.01
Análisis multivariado				
Edad (años)	1.12	1.05	1.20	0.01
Sexo (mujer)	1.89	0.44	8.10	0.39
TFGe <60 mL/min/1.73m ² SC (sí/no)	1.33	0.36	4.94	0.67
Administración de secretagogos (sí/no)	9.92	1.56	63.22	0.02
Insulina NPH (sí/no)	131.99	8.50	2049.9	0.01
Insulina lenta (sí/no)	0.2	0.00	28.39	0.52
Episodios previos de hipoglucemia (número)	26.33	3.92	176.71	0.01
Medicina interna/otros (vs médico general)	0.07	0.01	0.35	0.01
Endocrinólogo (vs médico general)	0.01	0.00	0.40	0.02

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD.

comparación con los pacientes sin ese antecedente (OR = 14.33; IC 95% 3.6-56.9; $p = 0.01$). Este hallazgo concuerda con lo reportado por Donnelly y su grupo, quienes estudiaron a 155 pacientes diabéticos durante un mes, en el que documentaron 572 episodios de hipoglucemia. En ese estudio, el antecedente de un episodio de hipoglucemia se asoció con aumento del riesgo de hipoglucemia con OR de 4.9 (IC 95% 1.5-13.6; $p = 0.006$) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y de 12.08 (IC 95% 5.2-27.8; $p = 0.0001$) en los pacientes con diabetes mellitus 2 en comparación con los pacientes sin ese antecedente.⁹ Duran y colaboradores, en su estudio de casos y controles realizado en México, que incluyó a 282 pacientes diabéticos tipo 2, documentaron

que el antecedente de hipoglucemia se asoció en el análisis multivariado con mayor riesgo de hipoglucemia sintomática con OR de 2.9 (IC 95% 1.3-6.5; $p = 0.01$).²² Las bases fisiopatológicas para tratar de explicar esta asociación es la “falla autonómica asociada con hipoglucemia” que ocurre después de un episodio de hipoglucemia o en los pacientes con un control intensivo de la glucemia, que se distingue por falla autonómica en los mecanismos fisiológicos contrarreguladores ante un caso de hipoglucemia y que puede predisponer a un círculo vicioso de episodios recurrentes de hipoglucemia.²³⁻²⁵

El tratamiento de la diabetes mellitus, incluidos la insulina y los hipoglucemiantes orales, se ha

asociado con mayor riesgo de hipoglucemia grave en la bibliografía médica. En este estudio analizamos el riesgo conferido por el tipo de insulina administrado y observamos que la insulina NPH fue la única que se mantuvo en el análisis multivariado como el principal factor de riesgo independiente de hipoglucemia grave con OR de 131.9 (IC 95% 8.50-2,049.9; $p = 0.01$) en nuestra población. Sämman y colaboradores, en su estudio retrospectivo que incluyó a 373 pacientes diabéticos tipo 1 y 4,481 pacientes con diabetes mellitus 2, también informaron que la administración de insulina aumentó el riesgo de un episodio de hipoglucemia grave con OR de 3.4 (IC 95% 1.3-8.9; $p = 0.01$).²⁶ Asimismo, en el análisis *post hoc* del estudio ACCORD que incluyó a 10,209 pacientes con diabetes mellitus 2, el tratamiento con cualquier tipo de insulina se asoció con mayor riesgo de hipoglucemia grave con razón de riesgo de 1.95 a 4.08 en los diferentes modelos de regresión múltiple analizados por los autores.²⁰

Los hipoglucemiantes orales y en especial los secretagogos de insulina de acción prolongada (glibenclamida en 94.7% de nuestra población) se han asociado con mayor riesgo de hipoglucemia grave. En nuestro estudio, la administración de secretagogos de insulina aumentó nueve veces el riesgo de hipoglucemia grave. Sthal y su grupo realizaron un estudio comunitario en el que compararon la incidencia de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos tratados con una sulfonilurea de larga vs corta acción. La administración de una sulfonilurea de acción prolongada aumentó el riesgo de hipoglucemia grave con OR de 3.01 (IC 95% 1.35-6.77; $p < 0.05$) en comparación con una sulfonilurea de acción corta.²⁷

Por otro lado, en el análisis *post hoc* del estudio ACCORD comentado, la administración de sulfonilureas aumentó el riesgo de hipoglucemia grave en los pacientes del brazo de

tratamiento intensivo del estudio con OR de 2.29 ($p = 0.03$).

Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue el efecto protector del tipo de seguimiento médico que el paciente recibía previamente al episodio de hipoglucemia. En este sentido, el seguimiento por parte de un médico especialista se asoció con reducción de seis veces del riesgo de hipoglucemia grave en comparación con el seguimiento por un médico general. Incluso, observamos un gradiente de efecto en la reducción del riesgo de acuerdo con el tipo de médico especialista, la atención médica proporcionada por un médico endocrinólogo redujo mayormente el riesgo de hipoglucemia grave con OR de 0.03 (IC 95% 0.00-0.39; $p = 0.01$). Esto concuerda con lo observado por Durán y su grupo en su estudio de casos y controles realizado en México, en el que la atención médica otorgada por un médico familiar se asoció con mayor riesgo de hipoglucemia con OR de 2.8 (IC 95% 1.02-7.9; $p = 0.04$) en comparación con la atención otorgada por un médico especialista.²²

El tipo de atención médica como factor de riesgo de hipoglucemia grave en los pacientes con diabetes mellitus se ha estudiado poco en los análisis multivariados de los diferentes estudios publicados respecto al tema. Este hecho probablemente ha minimizado o ignorado el verdadero efecto que tiene el tipo de atención médica en el riesgo de padecer un episodio de hipoglucemia. En nuestro estudio, el efecto protector del seguimiento médico por parte de un especialista podría explicarse parcialmente por la información de las encuestas acerca de acciones de educación para la salud realizadas por el médico. Se documentó que una mayor proporción de pacientes atendidos por el endocrinólogo recibían información de su enfermedad, los riesgos y la detección de un episodio de hipoglucemia en comparación con los pacientes atendidos por el médico internista



o el médico general (94.1 vs 89.8 vs 74.1%; $p = 0.04$ y 88.2 vs 71.4 vs 59.3%; $p = 0.06$, tendencia estadística, respectivamente). Asimismo, una mayor proporción de pacientes atendidos por el endocrinólogo acudía regularmente a consulta de seguimiento en comparación con los pacientes atendidos por el médico internista o médico general (88.2 vs 75.5 vs 33.3%; $p < 0.01$, respectivamente). Otros factores que probablemente podrían explicar nuestros resultados, además de las acciones de educación para la salud, son la mayor experiencia y nivel de conocimientos por parte del médico especialista en el tratamiento de estos pacientes, que le permite detectar eficientemente a los pacientes en alto riesgo de hipoglucemia, ajustar la dosis de fármacos hipoglucemiantes e insulina y seleccionar el esquema de tratamiento más apropiado para cada paciente.

La mortalidad observada en nuestra población fue de 1.7% ($n = 1$) que corresponde a la mortalidad reportada por otros autores. Fadini y su grupo reportaron una mortalidad de 1.6% debida a hipoglucemia grave en su estudio que incluyó a 2,656 pacientes diabéticos que ingresaron a un servicio de urgencias por un episodio de hipoglucemia.²⁸

En relación con las debilidades de nuestro estudio, podemos resaltar que es un estudio de casos y controles hospitalarios, lo que podría haber condicionado un sesgo de selección en los pacientes del grupo control. Otro aspecto importante es la dificultad para analizar en este tipo de estudios el efecto de otros factores, como: la dosis de los hipoglucemiantes orales e insulina en pacientes con función renal normal y en pacientes con enfermedad renal crónica, el efecto de la alimentación, el ejercicio, el apego al tratamiento, entre otros, que pudieran contribuir al riesgo de hipoglucemia y que desgraciadamente no fue posible incluir en nuestro análisis. Sin embargo, consideramos que estas

deficiencias no invalidan los resultados observados en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

La hipoglucemia es una complicación aguda con efecto negativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus. En nuestro estudio, la edad, la administración de insulina NPH, de hipoglucemiantes secretagogos de insulina y el antecedente de un episodio de hipoglucemia fueron los factores que se asociaron con mayor riesgo de padecer un episodio de hipoglucemia grave. Por otro lado, el seguimiento por un médico especialista se asoció con disminución del riesgo de hipoglucemia grave, lo que podría reflejar la importancia de la experiencia y nivel de conocimientos del médico tratante en la reducción del riesgo de hipoglucemia grave. Por último, destaca la importancia de conocer los principales factores de riesgo de esta complicación, que le permita al médico tratante ponderar la relación riesgo-beneficio de hipoglucemia del tratamiento de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública 2012.
3. Alwan A, Armstrone T, Bettcher D, Branca F, et al: Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization 2011.
4. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44:14-21.
5. Mariotti S. Global data on visual impairments 2010. Geneva: World Health Organization 2012.
6. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-2135.

7. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36:11-66.
8. Genuth S, Nathan D, Shamon H, Fuddy H, et al. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.
9. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22:749-755.
10. Heller SR, Choudhary P, Davies C, Emery C, et al. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-1147.
11. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007;50:2439-2442.
12. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, et al: Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study research group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-1852.
13. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of Diabetes in Children and Young Adults. *Diabetes Care* 2008;31:922-926.
14. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, et al. Long-term mortality in a nation wide cohort of child hood onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49:298-305.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff D, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
18. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med* 2012;29:293-302.
19. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-1859.
20. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist E, et al: The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:5444.
21. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681-1686.
22. Duran-Nah J, Rodríguez-Morales A, Smitheram J, Correa-Medina C. Risk factors associated with symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients. *Revista de Investigación Clínica* 2008;60:451-458.
23. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-2279.
24. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993;91:819-828.
25. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:701-709.
26. Samann A, Lehmann T, Heller T, Müller N, et al: A retrospective study on the incidence and risk factors of severe hypoglycemia in primary care. *Family Practice* 2013;30:290-293.
27. Stahl M, Berger W. Higher incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients treated with long-acting *versus* short-acting sulphonylureas. *Diabet Med* 1999;16:586-590.
28. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:267-272.



Melatonina y su utilidad en la práctica diaria

RESUMEN

La melatonina es una indolamina sintetizada de manera endógena por la glándula pineal, cuya regulación está dada por el ciclo luz-oscuridad. Se le ha atribuido un gran número de propiedades terapéuticas; sin embargo, sólo se ha comprobado su utilidad en el tratamiento del insomnio, la descompensación horaria y su propiedad como antioxidante. Con base en la bibliografía, se sabe que las concentraciones séricas y en líquido cefalorraquídeo varían considerablemente según la edad de las personas, por lo que el descenso en las concentraciones de ésta podría relacionarse con los procesos neurodegenerativos que sufren en especial los adultos mayores. En la enfermedad de Alzheimer se ha estudiado la utilidad de la melatonina para disminuir su progresión; sin embargo, aún falta información que justifique su prescripción en esa enfermedad.

Palabras clave: melatonina, enfermedad de Alzheimer.

Carlos F Pérez-Beltrán¹
Enrique Juan Díaz-Greene²
Federico L Rodríguez-Weber³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Melatonin and its Usefulness in the Daily Practice

ABSTRACT

Melatonin is an indolamine, which has an endogenous synthesis by pineal gland, which is regulated by the light-darkness cycle. It has been attributed many therapeutic properties; however, it has been proved its use in the management of insomnia, jet lag, and its antioxidant function. Based on literature, it is known that serum and cerebrospinal fluid concentrations vary depending on people age, whereby decreased levels of melatonin could be related with neurodegenerative processes undergone mainly older adults. It has been studied the usefulness of melatonin to diminish the development of Alzheimer disease; however, there is a lack of information that justify its use in this disease.

Key words: melatonin, Alzheimer disease.

Recibido: 12 de noviembre 2013

Aceptado: 28 de marzo 2014

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

Este artículo debe citarse como
Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Melatonina y su utilidad en la práctica diaria.
Med Int Méx 2014;30:419-424.

ANTECEDENTES

Desde el punto de vista farmacológico, se ha reconocido claramente el papel de la melatonina; algunos la consideran medicina naturista y, por tanto, es tomada indiscriminadamente por la población que le atribuye muchos beneficios y ningún o casi ningún efecto colateral.

Por lo anterior, en este artículo revisamos el conocimiento que se encuentra en la bibliografía médica para subrayar el papel de la melatonina como recurso terapéutico y reconocer sus efectos secundarios.

La melatonina es una indolamina cuyas características bioquímicas (lipofílica e hidrofílica) le confieren la capacidad de atravesar las barreras corporales con facilidad, incluida la barrera hematoencefálica^{1,2} y, además, actuar sobre receptores de membrana, citosólicos y nucleares.³

Se identificó por primera vez en extractos de la glándula pineal de bovinos a mediados del siglo XX. Se creía que tenía cierto efecto en la agregación de gránulos de melanina, lo que confería un cambio de coloración dependiente de la luz solar en la piel de las ranas, por lo que se pensó sería útil en el tratamiento contra el vitíligo;¹ sin embargo, con base en los estudios realizados con esta indolamina, se le han atribuido múltiples propiedades ajenas a la pigmentación cutánea, como su utilidad en el tratamiento del insomnio,^{1,2,4,5} el posible efecto neuroprotector contra enfermedades neurodegenerativas,^{2,4-7} como la enfermedad de Alzheimer,⁴ así como su capacidad para resincronizar el reloj biológico, como en la descompensación horaria.^{8,9}

Fisiología y metabolismo

La producción de melatonina ocurre en la glándula pineal y está regulada por el núcleo supraquiasmático, considerado "el reloj biológico"

del organismo (regulador del ciclo circadiano). La oscuridad total es el principal estímulo para su biosíntesis y, por tanto, su concentración en los líquidos corporales se relaciona directamente con el ciclo luz-oscuridad.¹

Se ha detectado mayor secreción de melatonina en periodos de oscuridad total¹ y sus concentraciones disminuyen durante los primeros 30 minutos de exposición a la luz.² De manera fisiológica, muestra un pico en su secreción entre las 2 y las 4 am para después descender gradualmente en la segunda mitad de la noche.¹ Por otro lado, las concentraciones séricas de melatonina varían según la edad del individuo, son mayores en niños entre uno y tres años de edad y alcanzan concentraciones séricas de aproximadamente 325 pg/mL en comparación con las de los adultos jóvenes: en promedio, 10 a 60 pg/mL.¹

Ante la luz, los fotorreceptores retinianos se encuentran hiperpolarizados. Al suprimir totalmente este estímulo, éstos transmiten la señal hacia el núcleo supraquiasmático a través de la vía retinohipotalámica. De aquí se proyectan fibras que descienden por el tallo cerebral hasta la cadena ganglionar cervical superior. Estas fibras ganglionares simpáticas se dirigen a la glándula pineal, donde se libera norepinefrina que actúa sobre receptores beta-adrenérgicos que inducen la síntesis de melatonina^{1,2} y, posteriormente, es liberada a la circulación cerebral y de allí al líquido cefalorraquídeo.

La melatonina es metabolizada principalmente en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P-450.² Su principal metabolito es la 6-sulfatoximelatonina, que puede detectarse en sangre y en orina. Administrada por vía intravenosa, se distribuye de manera sistémica rápidamente, con vida media en suero de 0.5 y 5.6 minutos, según la actividad enzimática del individuo.^{1,10} Su excreción principalmente es por vía renal¹ y se lleva a cabo en forma de sulfato.²



Mecanismo de acción

La melatonina ejerce sus acciones farmacológicas mediante dos receptores principalmente: MT1 y MT2.² El primero se distingue por ser un receptor de alta afinidad y el MT2 es de baja afinidad.^{1,4} Ambos receptores se encuentran en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, aunque también se encuentran en ciertos tejidos, como el intestino, el endotelio de vasos sanguíneos y los ovarios.¹ Ambos forman parte de la familia de receptores acoplados a proteínas G que inhiben la adenilato ciclasa.²

La acción en el receptor MT1 genera el efecto promotor de sueño. Por otro lado, a la acción en los receptores MT2 se le atribuyen propiedades cronobióticas, es decir, la capacidad de modificar la fase o periodo del ciclo circadiano.² Con base en esta propiedad cronobiótica, se ha estudiado la utilidad de la melatonina en el tratamiento de distintos padecimientos, como el síndrome de fase retardada del sueño, el síndrome de descompensación horaria y el trastorno por cambios en el turno laboral.²

La melatonina activa las enzimas antioxidantes, incluidas la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa,⁶ además de facilitar el transporte de electrones a través de la cadena respiratoria mitocondrial, con lo que reduce la pérdida neuronal por apoptosis, la lipoperoxidación, la formación de carbonilos y el daño secundario al ADN.¹¹ Además, la melatonina protege al citoesqueleto neuronal, lo que incluye a los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, que constituyen estructuras esenciales para mantener las diversas formas y funciones neuronales a través de la inhibición de la hiperfosforilación de la proteína Tau.⁷

Se ha vinculado a la melatonina con una gran variedad de procesos celulares, neuroendocri-

nos y neurofisiológicos, entre los que destacan: el ritmo circadiano (inicio del sueño fisiológico y ciclos de sueño-vigilia),^{1,4} la liberación de hormonas cíclicas,⁵ la regulación del sistema inmunológico^{4,12} y como potente antioxidante, lo que se atribuye a su función “barredora” de radicales libres.^{1,4,13} Con respecto a esta última función (antioxidante), por tener gran facilidad para atravesar las barreras corporales, tiene efecto neuroprotector al prevenir el estrés oxidativo en el sistema nervioso central.^{4,14} En 1993 se descubrió el potencial antioxidante de la melatonina contra el hidroxilo (OH), radical libre con alta toxicidad, producto de la respiración aerobia,¹⁵ responsable de más de 50% del daño total celular secundario a radicales libres, que incluye a las neuronas y a las células de la glía. La evidencia hasta el momento apunta a que la melatonina y sus metabolitos actúan en los radicales libres, ejerciendo su acción “barredora” de especies tóxicas reactivas de oxígeno.⁴

Las especies reactivas de oxígeno tienen efecto tóxico en la membrana mitocondrial interna. Esto aumenta el flujo de calcio hacia el interior del organelo, que induce la formación de radicales libres. El mecanismo por el que se atribuye el efecto antioxidante de la melatonina no se ha aclarado por completo; sin embargo, se considera que la melatonina se une a la membrana mitocondrial y estabiliza la fluidez de esa membrana, con lo que se normaliza el flujo de calcio hacia el interior.⁴

Brzezinski señala la ausencia de efectos adversos graves con la ingestión de melatonina a dosis fisiológicas (0.1-0.3 mg/día) y farmacológicas (1-10 mg/día).¹ Entre los efectos secundarios poco frecuentes que se le atribuyen a la melatonina destacan: dolor de cabeza, somnolencia, pesadillas, mareos, depresión, ataques de pánico, dolores estomacales, diarrea y cambios en la presión arterial.

Melatonina y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una afección relacionada con el envejecimiento cerebral en la que ocurren procesos neurodegenerativos que se distinguen por la pérdida cognitiva progresiva y alteraciones del comportamiento. Ciertas características histopatológicas en pacientes con enfermedad de Alzheimer delatan la existencia de placas seniles extracelulares, formadas principalmente por proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares intracelulares, mismos que están compuestos principalmente por proteína Tau hiperfosforilada y proteína asociada con microtúbulos. El origen de esta enfermedad continúa siendo incierto, aunque se considera multifactorial. Se han propuesto como factores implicados en la predisposición genética, procesos inflamatorios relacionados con liberación de citocinas, estrés oxidativo y neurotoxicidad por iones metálicos.⁴

Braak y su grupo destacan concentraciones bajas de melatonina en el líquido cefalorraquídeo, así como la pérdida del ciclo circadiano en la secreción de esta indolamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además, se ha observado un descenso progresivo en las concentraciones de melatonina en el líquido cefalorraquídeo a medida que progresa la enfermedad.⁴ Por lo anterior, se sugiere que las concentraciones bajas de melatonina en el líquido cefalorraquídeo pueden servir como un biomarcador temprano en los primeros estadios de la enfermedad de Alzheimer.

Asimismo, se ha sugerido que la pérdida del ciclo circadiano en la producción de melatonina y su descenso en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con enfermedad de Alzheimer son secundarias a la pérdida del ARNm que codifica para el receptor adrenérgico β 1 y a la regulación a la alza de la expresión genética de la MAO, que provocaría una alteración de la inervación

noradrenérgica y la disminución en las concentraciones de serotonina, que es precursora en la biosíntesis de ésta. La administración complementaria con melatonina ha demostrado mejoría en la ritmicidad del ciclo circadiano y en la memoria de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por tal motivo, se sugiere que la administración complementaria con esta indolamina podría constituir una posible estrategia para el tratamiento preventivo y sintomático de esta enfermedad.⁴

Proteína Tau

Esta proteína promueve el ensamblaje y la estabilidad entre los microtúbulos en el sistema nervioso central, y esta función está deteriorada cuando sufre hiperfosforilación.

La hiperfosforilación puede tener su origen en múltiples situaciones, por ejemplo, por estrés oxidativo secundario a la existencia de radicales libres. El cerebro de personas con enfermedad de Alzheimer tiene hiperfosforilación de la proteína Tau tres a cuatro veces más que el cerebro de adultos sin esta enfermedad. Además, existe una relación positiva entre el número de ovillos neurofibrilares y el déficit cognitivo en estos pacientes.⁴

En la actualidad se desconoce el porcentaje de las acciones de la melatonina que protegen los organelos celulares del deterioro morfológico y alteraciones fisiológicas. Sin embargo, las acciones combinadas de la melatonina que protegen a las neuronas y a la glía de la destrucción, por su conocido mecanismo de acción, no se observan por algún otro antioxidante fisiológico conocido. Esta capacidad antioxidante y la gran facilidad de atravesar las múltiples barreras corporales, como la barrera hematoencefálica, hace a la melatonina un fármaco importante a considerar en la prevención y tratamiento de la neurodegeneración. Asimismo, se ha documentado el daño al citoesqueleto, secundario a la exposi-



ción crónica de radicales libres⁴ y a la ingestión crónica de antipsicóticos, como el haloperidol y el beneficio atribuido a la melatonina contra estos daños.

Para demostrar la importancia de las concentraciones de melatonina en el sistema nervioso central se realizó un experimento con ratas, a las que se administró haloperidol, vía intratecal, que inhibe a la enzima 5-hidroxiindol-O-metiltransferasa, indispensable en la biosíntesis de melatonina. Se observó que había afectación de la memoria espacial, así como hiperfosforilación de la proteína Tau. Posteriormente se administró melatonina de manera complementaria y simultánea a la administración de haloperidol y se demostró una disminución gradual y parcial en el daño molecular, así como disminución del deterioro en la conducta.^{4,16}

Utilidad de la melatonina en la descompensación horaria

Una revisión que incluyó 10 estudios doble ciego que compararon la capacidad de la melatonina (a dosis de 0.5, 5 y 8 mg) para tratar los efectos adversos generados por la descompensación horaria, en comparación con placebo, efectuados en personas que realizan viajes que atraviesan cinco o más husos horarios, determinó que la melatonina reduce los síntomas a dosis de 5 mg vía oral. No se encontraron diferencias significativas entre la administración de 5 y 8 mg de melatonina. Con respecto a la comparación realizada con dosis de 0.5 y 5 mg se encontró que tienen un efecto similar en la disminución de los síntomas de la descompensación horaria; sin embargo, fue menor el tiempo de latencia para lograr el sueño con dosis de 5 mg.

Asimismo, se reportó que la administración de melatonina justo antes de dormir y de que fueran apagadas las luces durante los vuelos no sólo disminuye el tiempo de latencia del sueño,

sino que también mejora la calidad del mismo y disminuye el cansancio matutino.

Un estudio comparó la administración de melatonina pre y posrégimen (es decir, antes, durante y después de arribar al destino programado) contra posrégimen (después de arribar al destino programado) y contra placebo; se encontró que no hubo diferencia significativa entre la administración de melatonina pre y posrégimen. Sin embargo, la administración de melatonina como posrégimen se relacionó con menor incidencia de descompensación horaria y menores alteraciones del sueño, con $p < 0.005$ y $p < 0.01$, respectivamente. Por lo anterior se concluye que no ofrece ninguna ventaja administrar melatonina como medida profiláctica para evitar los síntomas inducidos por la descompensación horaria. Con respecto al posrégimen, la melatonina mejora la calidad del sueño ($p < 0.05$), disminuye el tiempo de latencia para conciliar el sueño ($p < 0.05$), la somnolencia diurna y la fatiga generada por la descompensación horaria ($p < 0.05$).⁸

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia, la melatonina tiene dos funciones comprobadas, a saber: inductora del sueño y antioxidante.

La utilidad de la melatonina contra el insomnio se atribuye a la reducción que ésta genera del tiempo de latencia del sueño, de los despertares nocturnos y a que además promueve y prolonga la duración y calidad del mismo.

La función antioxidante se debe a la activación de múltiples enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa.

Se han reportado otras cualidades, como su utilidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer,

hay estudios que sugieren que la administración de melatonina vía oral disminuye la progresión de esta enfermedad cuando se administra en etapas tempranas; sin embargo, esta función continúa en estudio. El fundamento de esta función en estudio es que la melatonina previene la hiperfosforilación de la proteína Tau, que promueve el ensamblaje y la estabilidad entre los microtúbulos en el sistema nervioso central. Al disminuir o evitar el deterioro de esta proteína se mantiene la estructura del citoesqueleto neuronal con lo que se mantiene el correcto funcionamiento de estas células.

REFERENCIAS

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195.
2. Jiménez Genchi A. Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina. *Revista Mexicana de Neurociencias*. 2013;14:39-43.
3. Tomás-Zapico C. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* 2005;39:99-104.
4. Lin L. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2013;14:14575-14593.
5. Webb SM. Role of melatonin in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:221-234.
6. Reiter RJ. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000;7:444-458.
7. Benitez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res* 2006;40:1-9.
8. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag (Review). 2009. The Cochrane collaboration.
9. Sack RL. Jet Lag. *N Engl J Med* 2010;362:440-447.
10. Iguchi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1025-1027.
11. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005;27:119-130.
12. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14:1-10.
13. Reiter RJ. Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. *Aging (Milano)* 1995;7:340-351.
14. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998;56:359-384.
15. Tan DX. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole *in vivo*. *Cancer Lett* 1993;70:65-71.
16. Benítez-King G. Haloperidol causes cytoskeletal collapse in N1E-115 cells through tau hyperphosphorylation induced by oxidative stress: Implications for neurodevelopment. *Eur J Pharmacol* 2010;644:24-31.



Estudio DAWN 2. Actitudes, deseos y necesidades del paciente con diabetes: un enfoque holístico

I Ataí Coronado-Cordero¹
J Miguel Escalante-Pulido²

¹ Estudiante de Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

RESUMEN

El estudio multinacional DAWN (2001) reveló diferencias importantes entre las necesidades de apoyo psicosocial y educativo de las personas que viven con diabetes y la atención disponible para ellos. Por ello se realizó El llamado a la acción global DAWN en busca de implementar un modelo de atención centrada en la persona a partir de sus necesidades. Surge entonces el DAWN 2 (2011) para conocer la percepción de la atención y necesidades de los actores, desde su contexto, cuyo objetivo es evaluar barreras y facilitadores para el manejo activo y exitoso de la diabetes entre pacientes que viven con diabetes, sus familiares o cuidadores y profesionales del cuidado de la salud. DAWN 2 es un estudio híbrido, multinacional, interdisciplinario, realizado en 17 países de África, América (incluido México), Asia y Europa, con una muestra total de 16,100 participantes: 9,040 pacientes diabéticos, 2,160 familiares o cuidadores y 4,900 profesionales del cuidado de la salud. Cada país incluyó una muestra de 900 participantes: 500 pacientes diabéticos, 120 familiares o cuidadores y 280 profesionales del cuidado de la salud. Se incluyeron pacientes diabéticos con un año o más con el diagnóstico; familiares o cuidadores sin diabetes y al cuidado de un paciente diabético adulto; profesionales del cuidado de la salud distintos en atención a pacientes con diabetes, todos mayores de 18 años. Se aplicó una encuesta vía internet o por entrevista y se analizó la información cuantitativa (estadística descriptiva, bivariada paramétrica y no paramétrica y multivariada) y cualitativa (contenido temático: codificación). DAWN 2 es una ventana al conocimiento de las necesidades y percepciones de los actores para tomar acciones concretas hacia un modelo de atención centrada en la persona.

Palabras clave: DAWN 2, actitudes, deseos, necesidades, diabetes, holístico.

Study DAWN 2. Attitudes, Wishes and Needs of the Patient with Diabetes: a Holistic Approach

Recibido: 28 de enero 2014

Aceptado: 29 de abril 2014

Correspondencia: Dra. I Ataí Coronado Cordero
Plan de San Luis 1723
44260 Guadalajara, Jalisco, México
atai_coronado@hotmail.com

ABSTRACT

The DAWN multinational study in 2001 revealed significant differences between the needs of psychosocial and educational support for people living with diabetes and the care available to them. Therefore The call for global action DAWN looking to implement a model of person-centered care based on their needs was conducted. DAWN 2 (2011)

Este artículo debe citarse como

Coronado-Cordero IA, Escalante-Pulido JM. Estudio DAWN 2. Actitudes, deseos y necesidades del paciente con diabetes: un enfoque holístico. Med Int Méx 2014;30:435-441.

then arises for the perception of care and needs of all actors from its context with the aim of assess barriers and facilitators for active and successful management of diabetes among patients living with diabetes family members or caregivers and professional health care providers. DAWN 2 is a hybrid, multinational, interdisciplinary study conducted in 17 countries in Africa, America (including Mexico for 1st time), Asia and Europe, with a total sample of 16,100 participants: 9,040 patients living with diabetes, 2,160 family members or caregivers and 4,900 professional health care providers: One sample per country of 900 participants: 500 patients living with diabetes, 120 family members or caregivers and 280 professional health care providers. Patients living with diabetes were included with ≥ 1 year of diagnosis, family members or caregivers without diabetes and with adult care patients living with diabetes; professional health care providers different in diabetes care, all over 18 years. A survey via Internet or interview was applied and quantitative (descriptive statistics, parametric and nonparametric bivariate and multivariate) and qualitative data (thematic content: encoding) were analyzed. DAWN 2 is a window to the understanding of the needs and perceptions of the actors to take concrete actions towards a model of person-centered care.

Key words: DAWN 2, attitudes, wishes, needs, diabetes, holistic.

ANTECEDENTES

La diabetes es una enfermedad angustiante y exigente que requiere gran cantidad de esfuerzos por parte del paciente para su tratamiento, por lo que es indispensable el buen funcionamiento de un sistema de atención en salud integral que dé el apoyo necesario a las personas que viven con esta enfermedad. Los resultados del primer estudio multinacional Actitudes, Deseos y Necesidades en Diabetes (DAWN), realizado en 2001,¹ revelaron que existe una diferencia importante entre las necesidades de apoyo psicosocial y educativo de las personas que viven con diabetes y el cuidado y apoyo disponibles para ellos en los sistemas de salud en distintos países. Los aspectos emocionales y la angustia de las personas que viven con diabetes relacionados con esta enfermedad fueron poco reconocidos por los profesionales del cuidado de la salud; sin embargo, desearon tener mayor entendimiento de ellos. Aceptaron la importancia de contar con

profesionales del cuidado de la salud de distintas formaciones para obtener mejores resultados en la atención a la diabetes, pero no fue común encontrar equipos interdisciplinarios.¹

Posteriormente se buscó que los resultados del estudio DAWN fueran aplicables en mejorar el cuidado de los pacientes con diabetes, para lo que se reunió un grupo interdisciplinario y representativo de expertos y pacientes, que resultó en *El llamado a la acción global DAWN*.² El objetivo de este llamado fue implementar nuevas estrategias de atención enfocadas a crear conciencia de las necesidades de los pacientes, identificar y compartir mejores prácticas para el cuidado de los pacientes con diabetes y el apoyo psicosocial, así como construir nuevas evidencias y soluciones para las cuestiones críticas de la enfermedad. Lo anterior hizo necesaria la inclusión de los actores involucrados: pacientes con diabetes y sus familiares o cuidadores, profesionales del cuidado de la salud, encargados de políticas públicas,



patrocinadores, la industria y organismos no gubernamentales. Esto permitió cambiar del paradigma dominante hacia un modelo de atención centrado en la persona, que integra el cuidado crónico y el trabajo conjunto; tal modelo abarca la atención micro (individual), meso (instituciones de salud y la comunidad) y macro (políticas públicas).³ Sin embargo, la implementación de cambios en las prácticas actuales de apoyo orientado al paciente se ve obstaculizada por la carencia de comprensión de la problemática que se vive alrededor de este padecimiento.

A pesar de que en muchos países existe una variedad de modernas opciones médicas para el tratamiento de la diabetes y en el último decenio se han realizado esfuerzos para mejorar la atención, gran cantidad de personas que viven con esta enfermedad siguen enfrentando importantes retos para el control óptimo de ésta y para mejorar su calidad de vida, por lo que existe la necesidad urgente de optimizar el acceso a la atención permanente orientada al paciente, así como la educación y el apoyo para mejorar la salud y calidad de vida de esta población y sus familiares. Sin embargo, los sistemas de atención médica nacional y regional tienen recursos limitados para satisfacer esta demanda creciente de atención multidisciplinaria.

DAWN 2

En respuesta a lo anterior surgió en 2011 el estudio multinacional DAWN 2, con apoyo de Novo Nordisk y en colaboración con la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes (IAPO), el Centro Steno (SDC) y la participación de expertos de la Asociación Americana de Educadores en Diabetes, la Federación de Enfermeros Europeos en Diabetes, así como otras organizaciones que participan en el cuidado de las personas con diabetes. Esta nueva etapa introdujo cambios importantes, como la participación de personas con

diabetes, los familiares o cuidadores como grupo de estudio y los profesionales del cuidado de la salud, así como el uso de instrumentos científicos para proporcionar opciones de evaluación comparativa y la participación de organizaciones de pacientes, responsables políticos y otros actores de la comunidad.

El estudio busca conocer cómo las personas diabéticas, sus familiares o cuidadores y los profesionales del cuidado de la salud perciben la atención de la enfermedad y evalúa el modelo del cuidado centrado en el paciente, con insistencia en las necesidades de los individuos desde su contexto, así como la educación en el autocuidado y el apoyo psicosocial. El objetivo principal del estudio fue evaluar las posibles barreras y facilitadores para el manejo activo y exitoso de la diabetes entre personas con diabetes, sus familiares o cuidadores y profesionales del cuidado de la salud. También buscó establecer puntos de referencia nacionales para el estado de salud, la calidad de vida y el acceso a la educación para el autocuidado de los sujetos con diabetes, así como evaluar el acceso, uso y disfrute de la ayuda de los equipos de salud, además de explorar e identificar los facilitadores y las barreras para la atención centrada en el paciente y los éxitos, deseos, necesidades, preferencias y prioridades para el cambio en cada grupo de participantes. Con esto pretende comprender mejor las necesidades de las personas con diabetes y sus familiares o cuidadores para mejorar el autocuidado y fortalecer la participación de éstos mediante el diálogo, así como establecer un instrumento multinacional, validado interculturalmente, para evaluar aspectos educativos y psicosociales del cuidado de la diabetes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio híbrido, multinacional e interdisciplinario diseñado en febrero de 2011, dirigido a

varios actores implicados en el cuidado de los pacientes con diabetes. Se realizó en 17 países: Alemania, Argelia, Canadá, China, Dinamarca, España, Estados Unidos, Francia, India, Italia, Japón, los Países Bajos, México, Polonia, Reino Unido, Rusia y Turquía, representando a África, América, Asia y Europa. La muestra total del estudio fue de alrededor 16,100 participantes: 9,040 diabéticos, 2,160 familiares o cuidadores y 4,900 profesionales del cuidado de la salud, suficiente para alcanzar más de 80% de poder estadístico. En cada país la muestra se conformó con al menos 900 participantes: 500 diabéticos, 120 familiares o cuidadores y 280 profesionales del cuidado de la salud (Figura 1). En Estados Unidos se incluyó una muestra adicional de 540 diabéticos y 120 familiares o cuidadores de origen étnico africano-americanos, hispanos y asiáticos, así como 140 profesionales del cuida-

do de la salud que tratan a las minorías. Los tres grupos de participantes fueron independientes (por ejemplo, las personas diabéticas entrevistadas no eran tratadas por los profesionales del cuidado de la salud incluidos en la muestra y algunos familiares o cuidadores participantes no vivían en la misma casa con los diabéticos). Se establecieron cuotas flexibles de edad y sexo para personas diabéticas y una buena distribución del estado socioeconómico en el grupo de familiares o cuidadores.

Se incluyeron personas con diabetes (principalmente con tipo 2, pero también con tipo 1), diagnosticadas por un profesional del cuidado de la salud, con al menos 12 meses de diagnóstico, no establecido durante el embarazo. Los familiares o cuidadores encuestados no padecían diabetes, vivían en la misma casa con

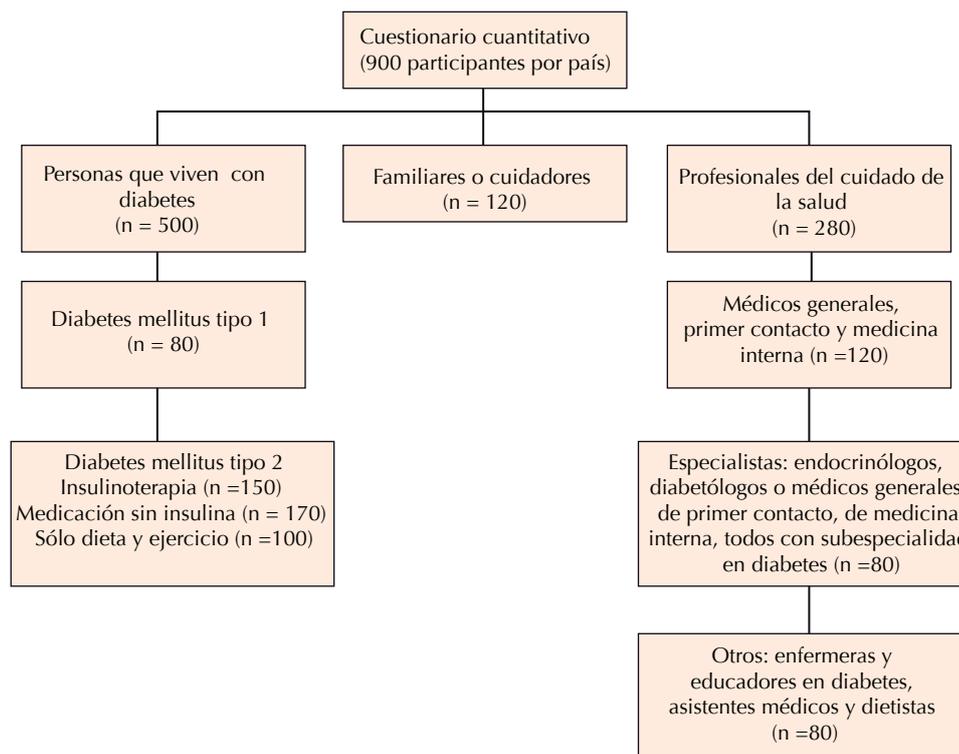


Figura 1. Distribución de la muestra de participantes por país.



la persona diabética y estaban involucrados en el cuidado del adulto con el padecimiento. Los profesionales del cuidado de la salud debieron contar con al menos un año en el ejercicio de su profesión, con atención a cinco o más adultos con diabetes por mes y prescribir medicación oral; los especialistas en diabetes debían tener al menos un año de experiencia y tratar a 50 o más adultos con diabetes por mes y prescribir insulina o medicación oral y otros profesionales del cuidado de la salud debieron tener un año de experiencia en sus profesiones y tratar a cinco o más adultos con diabetes por mes (Figura 1). Todos los participantes debieron ser mayores de 18 años, tener acceso a internet o estar disponibles para una entrevista cara a cara o telefónica y firmar el consentimiento informado.

La selección se realizó identificando a los participantes potenciales en paneles y bases de datos en línea; en algunos países se usaron listas telefónicas y directorios de médicos. La invitación a participar fue a través de correo electrónico o vía telefónica y se les proporcionó un enlace web a un servidor seguro para completar la encuesta en línea o vía telefónica. La recolección de los datos comenzó en marzo de 2012.

Los instrumentos de recolección de datos se diseñaron a manera de encuesta científica multidimensional según el modelo del cuidado centrado en el paciente, con la aportación de los resultados de las reuniones multinacionales y multidisciplinarias de los representantes de los países incluidos en el DAWN 2, así como pacientes y expertos de las organizaciones colaboradoras.

Los cuestionarios incorporaron elementos del original estudio DAWN para identificar tendencias en el cuidado de los pacientes con diabetes; preguntas nuevas para identificar discriminación, necesidades y preferencias de educación y apoyo, y preguntas abiertas para conocer parte de

las historias individuales de los participantes. Algunas preguntas se tomaron o adaptaron de instrumentos existentes validados y estandarizados. Todos los instrumentos fueron revisados y aprobados por los líderes expertos de cada país, se realizó una prueba piloto y fueron revisados por pacientes con diabetes tipo 1 y 2 para su validación. Fueron traducidos al idioma local de cada país participante por al menos dos traductores profesionales nativos independientes. Las traducciones fueron revisadas por expertos en diabetes de cada país para comprobar su equivalencia exacta y se realizó un proceso de armonización. El diseño del cuestionario se realizó para permitir la comparación entre los tres tipos de participantes cuando fuera posible. Los familiares o cuidadores que vivían en el mismo lugar que las personas diabéticas que completaron el cuestionario se vincularon para su análisis, lo que permitió comparar las percepciones en la atención clínica y el apoyo emocional, así como evaluar la asociación entre comportamiento de quienes brindan los cuidados y quienes los reciben.

Para el análisis de la información cuantitativa se utilizó estadística descriptiva para cada variable. En los resultados de los cuestionarios se usaron pruebas estadísticas para cada hipótesis y tipo de datos en particular, como estadística bivariada no paramétrica (la prueba χ^2 , el coeficiente de correlación de Kendall, Mann-Whitney y Kruskal-Wallis), bivariada paramétrica (análisis de variancia, correlación de Pearson) y pruebas multivariadas (regresión logística, regresión de mínimos cuadrados, análisis de covariancia).

En la parte cualitativa del estudio se realizó un análisis de contenido temático de las preguntas abiertas, con códigos y nodos para las respuestas, a fin de entender el significado de las experiencias de los participantes. Se usaron especificaciones precisas para el manejo y captura de los datos, como el registro de las respuestas

palabra por palabra, sin modificación o edición de los comentarios literales para conservar la autenticidad de las respuestas reales. Los datos fueron traducidos al idioma inglés por un traductor profesional nativo del país en cuestión, que residiera en el mismo y sólo se hizo edición de espacios, faltas de ortografía o puntuación. Las transcripciones se realizaron en formato de texto en Excel y se importaron al programa de análisis de datos cualitativos Nvivo10. Cada conjunto de datos fue revisado línea por línea por el investigador principal de cada país antes de llevar a cabo 20% de la codificación. Los códigos se revisaron y dividieron en subtemas definidos en el libro de códigos, mismo que se discutió y acordó con los expertos cualitativos de cada país para realizar el otro 80% de la codificación con mayor fiabilidad.

Los datos de la encuesta se alojaron en un sitio web seguro y la información de identificación personal de cada participante se almacenó con un registro único numérico en el archivo de datos. Cualquier otra información se eliminó para garantizar su confidencialidad. Los resultados se proporcionaron a los asesores nacionales de cada país.

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con los requisitos éticos aplicables para estudios observacionales a nivel internacional, nacional y local usando los lineamientos de la Cámara de Comercio Internacional, la Sociedad Europea para Opinión e Investigación de Mercado,⁴ el Consejo de Organizaciones Americanas de Investigación en Encuestas⁵ y de las Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología.⁶

CONCLUSIONES

El estudio multicéntrico DAWN 2, realizado con cerca de 16,100 participantes en 17 países,

puede ser una ventana de observación que permita conocer las necesidades y percepciones de cada uno de los principales actores implicados en el cuidado de los pacientes con diabetes, que conduzca a tomar acciones concretas sobre bases de investigación científica para la modificación de un paradigma dominante de atención médica hacia un modelo de atención centrada en la persona y con esto mejorar los procesos del cuidado de la salud, de lo micro a lo macro, y la calidad de vida del paciente con diabetes y de sus familiares o cuidadores.

Al explorar de manera holística la problemática puede verse beneficiado el establecimiento de programas de educación continua para todos los involucrados, basados en los deseos y las necesidades, a favor de mejorar el acceso a la atención por los sistemas de salud, el cuidado de las personas con el padecimiento por los profesionales del cuidado de la salud, el autocontrol de la enfermedad por los pacientes diabéticos y el apoyo en aspectos psicosociales por los familiares o cuidadores.

Finalmente, los resultados de la recolección sistemática de las percepciones de necesidades de los involucrados apoyan la mejor comprensión del día a día con esta enfermedad, poniendo al descubierto elementos facilitadores y barreras para una óptima atención de los pacientes con diabetes; asimismo, también apoyan en la disminución de los altos costos que implica la atención a los pacientes diabéticos en México. Estos resultados se terminaron de analizar por país y se comunicarán a partir de este año.

REFERENCIAS

1. Skovlund SE, Peyrot M. The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) program: a new approach to improving outcomes in diabetes care. *Diabetes Spectrum* 2005;18:136-146.
2. International Diabetes Federation. Putting people at the centre of care: DAWN in action. *Diabetes Voice* 2004;49:1-49.



3. World Health Organization. Innovative care for chronic conditions: Building blocks for action: Global report. 2002. [citado 2013, jun 15] Disponible en: <http://www.who.int/diabetesactiononline/about/iccreport/en/>
4. International Chamber of Commerce/European Society for Opinion and Marketing Research (ICC/ESOMAR) International Code on Market and Social Research. Diciembre 2007. Disponible en: http://www.esomar.org/uploads/pdf/professional-standards/ICESOMAR_Code_English_.pdf
5. Council of American Survey Research Organizations (CASRO) Code of Standards and Ethics for survey Research. 2011. Disponible en: <http://www.casro.org/pdfs/10CodeOfStandards.pdf>
6. International Society for Pharmacoepidemiology Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. 2007. Disponible en: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm



Tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes críticos y en alto riesgo

RESUMEN

Candida spp ocupa el cuarto lugar de patógenos aislados con más frecuencia en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos, asociado con quemaduras, cirugía abdominal, trasplantes de órganos y médula ósea, entre otros. Es un comensal que habita en la luz intestinal y en las superficies mucocutáneas. La colonización con *Candida* spp precede y aumenta el riesgo de infecciones severas en pacientes en alto riesgo, la candidiasis invasiva es causa importante de complicaciones y muerte. Las opciones terapéuticas actuales incluyen: fluconazol, caspofungina, voriconazol y anfotericina B. Las equinocandinas se prescriben en el tratamiento de candidiasis invasiva, con adecuado perfil de seguridad y espectro contra otras especies de *Candida*, el retraso en el tratamiento puede ser mortal. Entre los factores de riesgo se ha identificado el uso de catéter venoso central, nutrición parenteral, tratamiento antibiótico, cirugía extensa, quemaduras, insuficiencia renal, ventilación mecánica, infección fúngica previa con *Candida* spp, ésta particularmente es importante, porque la probabilidad de infección por *Candida* en ausencia de colonizaciones previas es muy baja. Se revisó la bibliografía, se encontraron metanálisis y ensayos clínicos con distribución al azar, se encontró que el tratamiento profiláctico antifúngico reduce la incidencia de infecciones por *Candida*; las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomiendan al fluconazol con moderado a alto nivel de evidencia para la prevención de candidiasis invasiva selectivamente en pacientes en alto riesgo. La caspofungina puede ser eficaz y segura en la prevención de candidiasis intraabdominal en pacientes quirúrgicos en alto riesgo, disminuyendo la colonización por *Candida*; sin embargo, el fluconazol continúa siendo la primera elección en la administración preventiva de antifúngicos y uno de los primeros agentes para el tratamiento de la candidiasis invasiva.

Palabras clave: *Candida*, infección fúngica, tratamiento profiláctico, pacientes críticos.

Antifungal Prophylactic Treatment in Critically Ill and High Risk Patients

ABSTRACT

Candida spp is the fourth most frequent isolated pathogen in patients in intensive care units associated with burns, abdominal surgery, organ transplants and bone marrow among others. It is a commensal that inhabits the intestinal and mucocutaneous surfaces. Colonization with *Candida* spp precedes and increases the risk of severe infections in

Emmanuel Solís-Ayala¹
Ana del Carmen García-González¹
Berenice Vicente-Hernández¹
Federico Rodríguez-Weber²
Enrique Díaz-Greene³

¹ Residentes de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

³ Profesor titular de la residencia de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Recibido: 21 de noviembre 2013

Aceptado: 18 de febrero 2014

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

Este artículo debe citarse como

Solís-Ayala E, García-González AC, Vicente-Hernández B, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes críticos y en alto riesgo. Med Int Méx 2014;30:425-434.

patients at high risk, with invasive candidiasis a major cause of complications and death. Current treatment options include fluconazole, caspofungin, voriconazole and amphotericin B. The echinocandins have emerged as agents in the management of invasive candidiasis, with adequate safety profile and spectrum against other *Candida* species, the delay in treatment can be fatal. The risk factors are: the use of central venous catheters, total parenteral nutrition, antibiotic therapy, extensive surgery, burns, kidney failure, mechanical ventilation, previous fungal infection with *Candida* spp, this being particularly important since the probability of *Candida* infection in the absence of previous colonization is very low. This paper reviews the literature, among which were meta-analyses and randomized clinical trials that found that prophylactic antifungal therapy reduces the incidence of *Candida* infections, fluconazole being recommended by the Infectious Diseases Society of America guidelines, with a moderate to high level of evidence for selectively preventing invasive candidiasis in high-risk patients. The caspofungin may be effective and safe in preventing intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients, reducing *Candida* colonization; however, fluconazole remains the first choice in the preventive use of antifungals and one of the first agents for treatment of invasive candidiasis.

Key words: *Candida*, fungal infection, prophylactic treatment, critically ill patients.

ANTECEDENTES

Las especies de *Candida* son los patógenos fúngicos más comúnmente aislados de pacientes con quemaduras o traumatismo en unidades de cuidados intensivos, así como de pacientes sometidos a cirugía abdominal, trasplante de órganos o de médula ósea o con enfermedades hematológicas malignas. *Candida* spp es el cuarto patógeno aislado más frecuente.¹

Candida spp vive como comensal en la luz intestinal y superficies mucocutáneas; sin embargo, aún no se ha determinado claramente cómo se introduce en el torrente sanguíneo. La traslocación a través de la barrera mucosa intestinal se ha observado en estudios experimentales con animales; sin embargo, se requiere una alteración en la mucosa intestinal. En pacientes críticos, la colonización con *Candida* spp pre-

cede y aumenta el riesgo de infecciones severas en pacientes en alto riesgo.²

La candidiasis invasiva es importante causa de complicaciones y muerte de pacientes hospitalizados. Las opciones actuales de tratamiento incluyen fluconazol, caspofungina, voriconazol y anfotericina B.

En la actualidad las equinocandinas son importantes agentes para el tratamiento de candidiasis invasiva. Si bien el fluconazol y las equinocandinas tienen adecuados perfiles de seguridad, se ha visto que la anidulafungina tiene adecuado espectro de actividad contra especies de *Candida*, además de ser eficaz en el tratamiento de candidiasis invasiva.³

Las infecciones invasivas por *Candida* se observan frecuentemente en pacientes críticos y



se asocian con mayor mortalidad y costos. La fuente de la candidemia se relaciona frecuentemente con el sistema gastrointestinal y las cirugías abdominales son un importante factor de riesgo; el diagnóstico depende de los cultivos. El tratamiento temprano es decisivo, porque su retraso aumenta la mortalidad.⁴

Epidemiología

En los últimos dos decenios, la incidencia de *Candida* en las unidades de cuidados intensivos ha crecido exponencialmente. Los aislamientos de *Candida* han aumentado y representa la cuarta causa más común de infecciones relacionadas con el catéter. Estudios observacionales prospectivos reportaron que la incidencia de fungemia en pacientes quirúrgicos en la unidad de cuidados intensivos es de 10 por cada 1,000 casos; estos pacientes están en alto riesgo de fungemia e infecciones por *Candida* debido a la severidad de sus enfermedades subyacentes, el daño de la integridad de la mucosa gastrointestinal, la frecuencia de los tratamientos antibióticos de amplio espectro y la nutrición parenteral. Varios estudios han reportado mortalidad de 25 a 50% entre los pacientes con candidemia atendidos en la unidad de cuidados intensivos.⁵

En estudios recientes de prevalencia puntual se registró una incidencia de candidemia de 6.9 por cada 1,000 pacientes de la unidad de cuidados intensivos y 7.5% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos recibieron tratamiento antifúngico.^{5,6} La candidemia aumenta las tasas de mortalidad en 20 a 49%.⁷

Factores de riesgo

Datos de estudios retrospectivos han identificado los siguientes factores de riesgo mayores de infección sanguínea por *Candida*: uso de catéter venoso central, nutrición parenteral total, tratamiento antibiótico, cirugía extensa, quemaduras,

insuficiencia renal-hemodiálisis, ventilación mecánica e infección fúngica previa.

En una evaluación prospectiva la cirugía previa, la insuficiencia renal aguda y la nutrición parenteral total fueron los factores de riesgo dominantes de este tipo de infección en pacientes en unidades de cuidados intensivos.⁸

Entre los factores de riesgo propuestos de infecciones fúngicas en las unidades de cuidados intensivos destacan: la colonización previa con *Candida* spp parece ser de particular importancia, porque el hongo agresor es idéntico en 84 a 94% de los casos. La probabilidad de infección por *Candida* en ausencia de colonizaciones previas es muy baja (valor predictivo negativo: 94-100%).¹

Definiciones

Si bien las definiciones pueden variar en cada estudio revisado, la mayor parte de ellas están en consenso, por lo que consideramos importante incluirlas para el entendimiento de los diferentes estudios.

Se definió como candidiasis invasiva a: 1) candidiasis intraabdominal que incluyera: absceso por *Candida* puro o mixto, peritonitis con fiebre, dolor abdominal, dolor a la palpación, íleo o leucocitosis mayor a 10,000 con cultivo positivo para *Candida* en líquido peritoneal de laparotomía o por drenajes. 2) Candidemia: cultivos positivos y síntomas o signos clínicos de infección. 3) *Candida* en las vías urinarias 10,000 unidades formadoras de colonias con piuria o fiebre sin otro foco o con signos locales de infección. 4) Infección en otro sitio, por ejemplo, herida quirúrgica con *Candida* aislada de biopsia o espécimen purulento. 5) Cultivos positivos de tejidos profundos, resultados histológicos positivos con o sin síntomas o lesiones radiológicas sugerentes de este tipo de infección.¹

Candidiasis no invasiva: infección fúngica (superficial) con síntomas y signos clínicos orales, esofágicos, en heridas superficiales, vías urinarias bajas y vaginales con cultivos positivos del sitio de infección.¹

Pacientes en riesgo alto: pacientes médicos o quirúrgicos con tres o más factores de riesgo asociados con infecciones fúngicas. Pacientes en protocolo de trasplante si se encontraban más de cinco días en unidades de cuidados intensivos de manera posquirúrgica.

Bajo riesgo: dos factores de riesgo o menos.

Hepatotoxicidad: elevación de las enzimas hepáticas más de cinco veces el valor superior normal.¹

Eggiman y su grupo definieron al índice de colonización como el número de sitios colonizados/número de sitios evaluados y el índice de colonización corregido (CCI) como el número de sitios con alta colonización-número de sitios colonizados x índice de colonización.⁹

La colonización por *Candida* es un factor de riesgo mayor por IC, el índice de colonización corregido > 0.4 demostró que predice IC con eficiencia de 100%.⁹

Microbiología

En cuanto a los aislamientos, en el pasado, *Candida albicans* representaba el hongo aislado con más frecuencia en la unidad de cuidados intensivos. Ahora, especies no *albicans*, como *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis* representan la mitad de las infecciones en adultos críticos de la unidad de cuidados intensivos. La susceptibilidad al fluconazol es variable, generalmente, *C. krusei* es resistente al fluconazol y *C. glabrata* es susceptible.⁵

En el estudio realizado por Reboli y colaboradores se encontró que la distribución de *Candida* fue similar en el grupo de anidulafungina que en el de fluconazol.

La especie más frecuente fue *C. albicans*, aislada en 61.6% de los pacientes. *Candida glabrata* se aisló en 15.7% en el grupo de anidulafungina y en 24.5% de los que recibieron fluconazol ($p=0.08$).³

Cruciani y su grupo reportaron que *C. albicans* fue la especie más comúnmente aislada (62% en los grupos tratados con azol y 67% de los controles), *C. glabrata* se encontró en 15% de los casos (20 y 13%, respectivamente), *C. tropicalis* en 8% (12 y 6%, respectivamente), *C. krusei* en 2.3% (4 y 1%, respectivamente) y *Candida* spp en 9.3% (4.1 y 11.4%, respectivamente).⁸

Evidencia

Con lo anterior surge la necesidad del mejor diagnóstico y la adecuada estrategia de profilaxis y tratamiento empírico y presintomático de la candidemia y candidiasis invasiva y cuál será la población que se beneficiará de la profilaxis o de un tratamiento temprano, aunque algunos ensayos clínicos con distribución al azar pueden ofrecernos recomendaciones de poblaciones especiales.¹⁰

Con respecto a la profilaxis antifúngica, ésta se ha evaluado con un enfoque prometedor, especialmente en los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos.

Uno de los diversos ensayos clínicos analizados mostró gran calidad técnica, pero estuvo limitado por incluir sólo 43 pacientes evaluables, donde pacientes sometidos recientemente a una cirugía abdominal que habían padecido fístulas anastomóticas o perforaciones gastrointestinales recurrentes fueron tratados con fluconazol a dosis de 400 mg/día o placebo para prevenir la



infección intraabdominal por *Candida*, con el siguiente resultado: la tasa de candidiasis intraabdominal fue significativamente menor en el grupo de profilaxis con fluconazol.¹¹

En un ensayo clínico con distribución al azar que incluyó 260 pacientes, en el que enfermos críticos con estancia mayor a tres días en la unidad de cuidados intensivos recibieron al azar fluconazol 400 mg/día o placebo y la variable principal fue el tiempo de aparición de la infección fúngica, se encontró un retraso significativo de la aparición de la infección fúngica en el grupo de profilaxis con fluconazol, tomando como limitante el tiempo de aparición de la infección fúngica tomada para ellos en cultivo de orina positivo de manera repetida y punta de catéteres con más de 15 colonias de levaduras.¹²

Para evaluar el efecto de la administración de fluconazol como profilaxis en la incidencia de infecciones fúngicas y en la mortalidad entre los pacientes quirúrgicos críticos, se realizó un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo con distribución al azar de la profilaxis con fluconazol.⁵

Se identificaron cuatro estudios con distribución al azar que compararon el fluconazol con un placebo en el contexto de prevención de infecciones fúngicas en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Los estudios incluyeron 626 pacientes y se prescribieron diferentes esquemas de fluconazol. Todos los trabajos fueron doble ciego y dos fueron estudios multicéntricos. Se encontró que la administración de fluconazol disminuía de manera significativa las infecciones micóticas con OR de 0.44, IC 95%, $p < 0.001$. Sin embargo, la profilaxis con fluconazol no se asoció con mejoría de la supervivencia.⁵

Este metanálisis demuestra que hay muy pocos ensayos con distribución al azar bien hechos acerca de la administración profiláctica de flu-

conazol en pacientes quirúrgicos en la unidad de cuidados intensivos. No se ha estudiado consistentemente una dosis profiláctica establecida. La profilaxis con fluconazol parece más efectiva en prevenir infecciones no asociadas con el torrente sanguíneo, lo que hace que el fluconazol tenga una limitada secuela clínica en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos.⁵

El estudio realizado por Garbino y su grupo² evaluó la eficacia de la profilaxis antifúngica primaria con fluconazol en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica que eran sometidos a descontaminación digestiva selectiva y estaban en alto riesgo de sufrir infecciones por *Candida*. Diseñaron un ensayo prospectivo con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos atendidos en la unidad de cuidados intensivos que tuvieron ventilación mecánica durante 48 horas y se esperaba que se mantuviera otras 72 horas. Estos pacientes recibían la descontaminación digestiva selectiva con polimixina B 150 mg, neomicina 100 mg y vancomicina 1,000 mg en 60 mL de solución, administradas seis veces al día en dosis de 15 mL. Se asignaron al azar para recibir la solución descontaminante digestiva y fluconazol 100 mg (103 pacientes) o la solución descontaminante y placebo (101 pacientes).

Se encontró que las infecciones por *Candida* fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron fluconazol (5.8%) que en el grupo que recibió placebo (16%; RR 0.35; IC 95% 0.11-0.94). El 90% de los episodios de candidemia sucedió en el grupo placebo. El índice de falla de tratamiento, manifestado por infecciones por *Candida* o incremento de la colonización, fue de 32% en el grupo con fluconazol y de 67% en el grupo placebo con $p \leq 0.001$. La mortalidad fue similar en ambos grupos (39% en el grupo de fluconazol y 41% en el grupo placebo).

En este estudio se concluyó que la administración profiláctica de fluconazol en grupos selectos de pacientes en alto riesgo (ventilación mecánica invasiva) reduce la incidencia de infecciones por *Candida*, en particular de candidemia.¹²

Senn y su grupo diseñaron un estudio prospectivo no comparativo en pacientes adultos quirúrgicos con perforación gastrointestinal, fuga anastomótica o pancreatitis necrotizante. Se les inició tratamiento preventivo con caspofungina a dosis de 70 mg de inicio y después 50 mg por día hasta el alivio de la condición quirúrgica. Se vigilaron el índice de colonización de *Candida*, el índice de colonización de *Candida* corregido, la ocurrencia de *Candida* invasiva intraabdominal y los efectos adversos.

Se estudiaron 19 pacientes. La media de duración del tratamiento preventivo con caspofungina fue de 16 días (de 4 a 46) y se encontró que el índice de colonización disminuyó significativamente durante el tratamiento, asimismo, el CCI se mantuvo < 0.4 en todos los pacientes.

En cuanto a la colonización por *Candida* ningún paciente tuvo un CCI > 0.4 durante el tratamiento preventivo.

Se encontró entonces que la caspofungina fue exitosa para el tratamiento de la *Candida* invasiva intraabdominal en 18 de 19 pacientes (95%). La supervivencia global fue de 74% (incluidas varias causas de muerte).

Los efectos adversos posiblemente relacionados con caspofungina se observaron en ocho pacientes (42%): colestasis en siete (37%) y exantema en uno (5%).⁹

En el estudio realizado por Reboli y su grupo, al considerar que anidulafungina tiene potente actividad contra especies de *Candida*, se comparó vs fluconazol en un estudio doble ciego con

distribución al azar, de no inferioridad para el tratamiento de candidiasis invasiva.

Los pacientes se estratificaron respecto a la escala APACHE II mayor y menor de 20 puntos y a la cuenta total de neutrófilos menor o mayor de 500.³

Los pacientes se asignaron al azar para recibir anidulafungina intravenosa (200 mg en el primer día y 100 mg diariamente) o fluconazol intravenoso (800 mg en el primer día y 200 mg diariamente) la dosis de fluconazol se ajustó para pacientes con depuración de creatinina de 50 mL por minuto o menos o que se encontraran en hemodiálisis.

Se administraron 14 a 42 días posteriores a los cultivos de sangre negativos y al alivio de signos y síntomas. Todos los pacientes podían recibir fluconazol a dosis de 400 mg diariamente, a discreción de los investigadores después de 10 días de tratamiento intravenoso si podían tolerar la vía oral y se encontraban afebriles por al menos 24 horas.³

El punto primario fue respuesta global del tratamiento intravenoso, se encontró desenlace favorable en 96 de los 127 pacientes en el grupo de anidulafungina (75.6%) vs 71 de los 118 pacientes en el grupo de fluconazol (60.2%, diferencia de 15.4% con IC 95%). Por tanto, anidulafungina cumplió con criterios de no inferioridad con fluconazol.³

De los pacientes con candidemia solamente (89%) se observó respuesta exitosa al final del tratamiento intravenoso en 88 de 116 pacientes (75.9%) en el grupo de anidulafungina y en 63 de 103 (61.2%) en el grupo de fluconazol (diferencia de 14.7% con IC 95%).³

De los pacientes con puntuación APACHE II inicial de 20 o menor, más pacientes en el grupo



de anidulafungina (82 de 101, 81.2%) tuvieron una respuesta favorable al final del tratamiento intravenoso que los pacientes del grupo de fluconazol (60 de 98, 61.2%).

Entre los pacientes con puntuación APACHE II inicial mayor de 20, la proporción de los que tuvieron resultado favorable fue similar.³

La anidulafungina se encontró con mejor eficacia que fluconazol al final del tratamiento en el seguimiento a dos semanas. A seis semanas la proporción de los pacientes del grupo de anidulafungina que tuvo un desenlace exitoso fue mayor que la del grupo de fluconazol, aunque en términos estadísticos sólo cumplió criterios de no inferioridad.³

El éxito microbiológico se observó en 88.1% de los pacientes con anidulafungina y 76.2% del grupo de fluconazol ($p = 0.02$); la respuesta a *C. albicans* en el grupo de anidulafungina fue de 95.1 vs 81.4% del grupo de fluconazol ($p = 0.01$); en el grupo de anidulafungina la tasa de erradicación de *C. parapsilosis* con concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor fue menor que para otras especies de *Candida*.³

En el metanálisis realizado por Cruciani y su grupo se tomaron en cuenta nueve estudios, (siete doble ciegos) con 1,226 pacientes, que compararon ketoconazol o fluconazol con placebo o sin tratamiento.

Los fármacos estudiados fueron ketoconazol a dosis de 200 mg vía oral o enteral y fluconazol 100-400 mg administrados vía intravenosa u oral.

El ketoconazol (tres estudios) y el fluconazol (seis estudios) se compararon con placebo (ocho estudios) vs sin tratamiento, nistatina o clotrimazol.

La profilaxis con azoles se asoció con una tasa reducida de candidemia (RR 0.30, IC 95%) la

mortalidad atribuible a infección por *Candida* (RR 0.25, IC 95%) y mortalidad total (RR 0.60, IC 95%).

El análisis del tiempo transcurrido hasta el evento demostró una probabilidad significativamente menor de infecciones fúngicas en los pacientes tratados.⁸

Por último, en el metanálisis efectuado por Vardakas y colaboradores¹ se administraron azoles como profilaxis, ya sea vía intravenosa u oral. El fluconazol se administró vía intravenosa en dos estudios controlados con distribución al azar y oral en uno, en otro estudio controlado con distribución al azar se administró vía intravenosa y posteriormente se cambió a vía oral. No hubo diferencia estadística en la duración del tratamiento entre los grupos comparados.

La administración de azoles como profilaxis antifúngica se asoció significativamente con menos casos de candidemia (604 pacientes OR 0.28 IC 95%), menores infecciones fúngicas invasivas con hemocultivos negativos (604 pacientes OR 0.28 IC 95%) y menos infecciones no invasivas (superficiales, 816 pacientes OR = 0.22 IC 95%).

También se demostró que la administración de azoles no se asocia con reducción de la mortalidad (643 pacientes OR = 0.64 IC 95%).

En contraste, otro metanálisis de la administración de fluconazol a pacientes con choque séptico por bacterias atendidos en la unidad de terapia intensiva mostró que la profilaxis con azoles se asoció con reducción significativa de la mortalidad (918 pacientes, OR 0.68 IC 95%).¹

El posaconazol está indicado para la profilaxis de infección invasiva por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes de 13 años de edad y mayores, con alto riesgo de padecer estas infecciones debido a que están severamente inmunodepri-

midos, como los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, con enfermedad de injerto contra huésped o con neoplasias sanguíneas con neutropenia prolongada a consecuencia de la quimioterapia. Además, está indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluida la candidiasis orofaríngea resistente a itraconazol o fluconazol.¹³

El Cuadro 1 muestra las recomendaciones de profilaxis antifúngica en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN

Después de la revisión de los estudios con distribución al azar y de los metanálisis se ha encontrado que el fluconazol previene candidiasis invasiva en pacientes quirúrgicos en alto riesgo con un número necesario a tratar de 3 a 10. Hay estudios en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos con fiebre persistente en los que a pesar de recibir tratamiento antibacteriano falló en demostrar la eficacia del tratamiento empírico con fluconazol.

Con base en un nivel de evidencia moderado a alto, las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomendaron la prescripción de fluconazol para prevenir candidiasis invasiva en pacientes en alto riesgo.

Por tanto, el tratamiento preventivo antifúngico debe administrarse selectivamente a pacientes con el riesgo más alto.⁹

El índice de colonización de *Candida* disminuyó al final del tratamiento preventivo con caspofungina y ningún paciente tuvo un índice de colonización corregido mayor a 0.4. Este hallazgo es sugerente de uno de los primeros pasos que se deben tomar como prevención de colonizaciones importantes en la patogénesis de la candidiasis invasiva.

Se sugiere que la caspofungina puede ser eficaz y segura en la prevención de candidiasis intraabdominal en pacientes quirúrgicos en alto riesgo. Aunque la caspofungina disminuye la colonización por *Candida*, las guías para tomar la decisión de iniciar tratamiento preventivo antifúngico todavía quedan por definirse, mientras

Cuadro 1. Recomendaciones de profilaxis antifúngica en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos

Población	Intención	Intervención	Fuerza de recomendación	Calidad de la evidencia
Cirugía abdominal reciente y fístulas anastomóticas o perforaciones gastrointestinales recurrentes	Prevenir la infección intraabdominal por <i>Candida</i>	Fluconazol 400 mg/día, caspofungina 70/50 mg/día	B	I
			C	II
Enfermos críticos operados con una estancia prevista en la unidad de cuidados intensivos mayor de tres días	Retrasar la aparición de la infección fúngica	Fluconazol 400 mg/día	C	I
Pacientes con ventilación mecánica durante 48 h y en los que está previsto que el respirador se mantenga más de 72 h adicionales	Prevenir la candidiasis invasiva o la candidemia	Fluconazol 100 mg/día	C	I
Pacientes quirúrgicos en unidad de cuidados intensivos	Prevenir la candidiasis invasiva o la candidemia	Ketoconazol 200 mg/día	D	I

Tomado de la referencia 14.



que el fluconazol continúa siendo la primera elección con base en los criterios clínicos.⁹

El fluconazol se ha administrado como uno de los primeros agentes para el tratamiento de la candidiasis invasiva.

Debido a que un mayor número de especies de *Candida* tiene respuesta fungicida rápida *in vitro* e *in vivo* a las equinocandinas, ésta puede ser la diferencia respecto a la actividad fungistática del fluconazol.

Aunque la diferencia absoluta de éxito contra *Candida parapsilosis* no fue significativa, las equinocandinas generalmente son menos activas frente a esta especie, probablemente por los cambios en la subunidad Fks1 de la glucano sintasa.

Se demostró que la anidulafungina no es inferior y probablemente pueda ser superior en eficacia que el fluconazol para el tratamiento primario de la forma invasiva de candidiasis con perfil similar al del fluconazol.³

Los datos encontrados y reportados en los diferentes metanálisis nos dan la información necesaria respecto a la efectividad de la profilaxis antifúngica, si bien ésta continúa en debate en los estudios. Se reportó que el fluconazol fue efectivo al reducir infecciones invasivas y superficiales, pero no la mortalidad.

Los datos de otros estudios con distribución al azar de la administración de azoles como profilaxis antifúngica no son concluyentes respecto a la invasión y a la mortalidad; cuando se juntan los tratamientos de azoles y polienos administrados a pacientes con trasplantes de órganos hay reducción en las infecciones invasivas y superficiales; de igual manera se vio que en los pacientes neutropénicos, el tratamiento con fluconazol oral redujo las infecciones invasivas.¹

CONCLUSIONES

Uno de los primeros aspectos en los que se tiene que reparar para considerar el tratamiento profiláctico antifúngico es que si bien la incidencia de infecciones se ve reducida por la profilaxis, los aspectos económicos no se han evaluado sistemáticamente, por lo que la recomendación de este tipo de medidas puede verse limitada según los alcances de los diferentes sistemas de salud en que se apliquen.

Las opiniones de los expertos en ciertos aspectos se ven encontradas, sobre todo por la preocupación de aparición de especies resistentes, pero hay poca evidencia de incremento en la resistencia microbiológica asociada con la administración de azoles y tampoco se ha encontrado que se asocie con cambio hacia especies de tipo no *albicans*.

El aspecto principal de la información obtenida es que se debe estratificar el nivel de riesgo en el que se encuentran los pacientes de padecer una infección fúngica. Los grupos de riesgo están bien descritos y hasta el momento la evidencia señala que son los que se benefician con el inicio de la profilaxis.

Si se busca objetivizar y racionalizar la prescripción de fármacos antifúngicos se puede usar el índice de colonización por *Candida* y el índice de colonización corregido.

REFERENCIAS

1. Vardakas K, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades E, Falagas M. Antifungal prophylaxis with azoles in high risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006;34:1216-1224.
2. Garbino J, Lew D, Romand J, et al. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-1717.

3. Reboli A, Rotstein C, Pappas P, Chapman S, et al. Anidulafungin *versus* fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-2482.
4. Holzkecht B, Thorup J, Arendrup M. Decreasing candidaemia rate in abdominal surgery patients after introduction of fluconazol prophylaxis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1372-1380.
5. Shorr A, Chung K, Jackson W, et al. Fluconazol profilaxis in critically surgical patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:1928-1935.
6. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665-670.
7. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-1177.
8. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Care Med* 2005;31:1479-1487.
9. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Int Care Med* 2009;35:903-908.
10. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, et al. MSG-01: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of caspofungin (CAS) prophylaxis vs placebo followed by pre-emptive therapy for invasive candidiasis (IC) in high-risk adults in the critical care setting. Preliminary results. SHEA, Dallas, Texas, 2011.
11. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072.
12. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-548.
13. Raad II, et al. Safety long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin infect Dis* 2006;42:1726-1734.
14. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19-37.



Razonamiento con los signos y los síntomas

RESUMEN

El razonamiento consiste en relacionar datos para obtener conclusiones definitivas o provisionales. El clínico utiliza varias estrategias en el proceso diagnóstico. Éstas requieren un método estructurado que permita un razonamiento adecuado con la información recabada por el médico (signos, síntomas, pruebas diagnósticas). Los signos y los síntomas nos ayudan a ofrecer una mejor atención a los pacientes en lo referente al diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La herramienta que nos ayuda a identificar el peso que tienen los signos y los síntomas es la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*, LR) que nos dice qué tan probable es que, habiendo el signo o síntoma "A", el paciente tenga la enfermedad "X" en comparación con el paciente "Y" que no tiene el signo o síntoma "A". Muchos de los signos y síntomas son subjetivos y dependen de la capacidad de observación, comparación y clasificación del clínico. Esta subjetividad se presta a diferentes interpretaciones inter e intrapersonales. Para evitar esas variaciones se requieren herramientas como el índice Kappa. El uso de la razón de verosimilitud y de los índices Kappa permite incrementar la probabilidad diagnóstica con menos subjetividad, apoyado siempre en la mejor evidencia disponible.

Palabras clave: signos, síntomas, razón de verosimilitud.

Reasoning with the Signs and Symptoms

ABSTRACT

The reasoning processes allow us to relate data to obtain provisional or definitive conclusions. The clinician uses various strategies in the diagnostic process. These require a structured method to provide adequate reasoning with the information gathered by this clinician (signs, symptoms, diagnostic tests). Signs and symptoms help us to provide better care to patients with regard to diagnosis, prognosis and treatment. The tool that helps us to identify the weight of these signs and symptoms is the likelihood ratio (LR), which tells us how likely is that, having the sign or symptom "A", the patient has the disease "X", in comparison with the patient "Y" that does not have the sign or symptom "A". Many of the signs and symptoms are subjective and depend on the capacity of observation, comparison and classification of the clinician. Such subjectivity is open to different interpretations as both interpersonal and intrapersonal. To avoid these variations we require tools such as the Kappa index. Using LR and Kappa indexes allows us to increase the diagnostic probability, with less subjectivity and always relied on the best available evidence.

Key words: signs, symptoms, likelihood ratio.

Luis Alejandro Santana-Chávez¹
Ramiro Israel Esparza-Pérez²

¹ Internista, Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Medicina Familiar núm. 88, IMSS, Guadalajara, Jal.

² Internista, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 21 de abril 2014

Aceptado: 28 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Luis Alejandro Santana Chávez
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

Unidad de Medicina Familiar núm. 88
Av. Jaime Torres Bodet 3060
44982 Guadalajara, Jalisco, México
asantana@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Santana-Chávez LA, Esparza-Pérez RI. Razonamiento con los signos y los síntomas. Med Int Méx 2014;30:442-450.



ANTECEDENTES

El médico es un tomador de decisiones, va implícito en su quehacer, tanto para el pronóstico como para la prevención, diagnóstico o para el diseño de un tratamiento. Se decide frecuentemente en escenarios de incertidumbre.

El enfoque que aquí se propone es meramente práctico con la intención de que le sirva de apoyo al médico en formación en el proceso de razonar con los signos y síntomas.

El razonamiento consiste básicamente en relacionar datos para obtener conclusiones definitivas o provisionales. Los signos y los síntomas son datos que bien considerados nos ayudarán a ofrecer una mejor atención a los pacientes en lo referente al diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Saber obtener, interpretar y razonar con los signos y síntomas es parte de las competencias profesionales del personal médico.

Los padecimientos se pueden manifestar con datos objetivos referidos por el paciente o encontrados por el médico, que son los signos, o mediante manifestaciones subjetivas, que son los síntomas.

El conocimiento del código clínico es fundamental para que el médico ofrezca buena atención médica. Idealmente los signos y los síntomas deben ser sensibles, específicos, que no se presten a interpretaciones erróneas por parte de nadie, que sean precisos, exactos y que se manejen en un ambiente de certidumbre para que así, por ejemplo, el proceso de hacer diagnósticos sea sencillo. Pero ese ideal no es la realidad, el trabajo clínico se lleva a cabo en un ámbito de incertidumbre. Debemos considerar que los datos clínicos están sujetos a la capacidad de observación, a variaciones que pueden atribuirse a los instrumentos de medición, al método de medición, etcétera; además, el médico debe

disponer de un banco de conocimientos suficientemente bueno para poder razonar a partir de ellos.

Hacer suposiciones o razonar implica saber trabajar con los signos y los síntomas para que los argumentos que se generen lleven a hipótesis bien fundamentadas en lo lógico y en el contenido científico de sus componentes.

La generación de hipótesis

El clínico utiliza varias estrategias en el proceso diagnóstico. En el caso de la estrategia diagnóstica hipotético-deductiva juega, por supuesto, un papel importante la generación de hipótesis que el clínico, mediante un proceso de “afinarlas”, llega con más o menos facilidad al diagnóstico definitivo. Los signos y los síntomas son componentes esenciales de las hipótesis en la medida que esas suposiciones iniciales se fundamentan en premisas que los incluyen.

Ingresa al consultorio un individuo de 23 años caminando con dolor, en posición antiálgica y cubriendo con sus manos su fosa iliaca derecha. Casi de manera inmediata el clínico hace una suposición, es decir, argumenta y genera una hipótesis inicial:

Premisa 1. El dolor en la fosa iliaca derecha es signo de apendicitis.

Premisa 2. El paciente parece tener dolor en la fosa iliaca derecha.

Conclusión. El paciente puede tener apendicitis.

Las conclusiones son las hipótesis que el clínico luego buscará comprobar o bien ratificar a la luz de nuevos conocimientos.

Nótese que la argumentación del clínico no es concluyente porque en la premisa 2 dice “pare-

ce" y en la conclusión dice "puede". Eso porque sabe que no puede ser categórico sin antes hacer ciertas corroboraciones que le llevarán a otros argumentos e hipótesis, digamos que de manera encadenada. Por el contrario, un razonamiento categórico como el siguiente puede llevar a error en el diagnóstico en caso de no comprobar la veracidad de las premisas:

Premisa 1. El dolor en la fosa iliaca derecha es signo de apendicitis.

Premisa 2. El paciente tiene dolor en la fosa iliaca derecha.

Conclusión. El paciente tiene apendicitis.

En el mismo caso, pero tratándose de una mujer, el clínico, además, pudiera razonar así:

Premisa 1. El dolor en la fosa iliaca derecha es signo de apendicitis.

Premisa 2. La paciente parece tener dolor en la fosa iliaca derecha.

Conclusión. La paciente puede tener apendicitis.

Premisa 1. El dolor en la fosa iliaca derecha en una mujer es signo de embarazo ectópico, rotura de folículo...

Premisa 2. La paciente parece tener dolor en la fosa iliaca derecha.

Conclusión. La paciente puede tener embarazo ectópico, rotura de folículo...

Es importante que el médico revise sus argumentos desde el punto de vista lógico así como la veracidad de las premisas.

Evaluación de las premisas

Una argumentación puede ser correcta desde el punto de vista lógico, pero la conclusión puede ser incorrecta porque alguna de las premisas no es verdadera.

Premisa 1. La palidez de uñas es signo de anemia.

Premisa 2. María tiene palidez de uñas.

Conclusión. Por tanto, María tiene anemia.

La premisa 1 dice que la palidez de uñas es signo de anemia, es una premisa categórica: palidez de uñas igual a anemia. ¿Es verdad que la palidez de uñas es igual a anemia? Los signos y los síntomas pueden ser indicativos de una entidad patológica, pero a nivel probabilístico, entonces, ¿cuál es la probabilidad de que la palidez de uñas sea igual a anemia? la respuesta depende de:

- La sensibilidad y especificidad o en caso de que precisáramos más la pregunta a un paciente específico: ¿cuál es la probabilidad de que el paciente con palidez de uñas que estoy atendiendo tenga anemia? Tendríamos entonces que conocer la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*, LR).
- La correcta apreciación de que efectivamente se trata de palidez de uñas y no otra cosa.

Los signos y síntomas pueden tener diferente peso, importancia o valor para la realización del diagnóstico, algunos con su presencia son patognomónicos y, por tanto, su peso o valor es muy grande, otros sugieren el diagnóstico, pero como ocurren en muchas otras enfermedades, son inespecíficos, por lo que tienen un peso

escaso, es decir, tan sólo con ellos es muy difícil hacer un diagnóstico. La herramienta que nos ayuda a identificar el peso que tienen los signos y los síntomas es la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*, LR) que nos dice qué tan probable es que, habiendo el signo o síntoma “A”, el paciente tenga la enfermedad “X” en comparación con el paciente “Y” que no tiene el signo o síntoma “A”. Como se ve, se trata de una razón. La razón de verosimilitud puede ser positiva o negativa. Se trabaja con razón de verosimilitud positiva cuando queremos conocer la razón de probabilidad de un paciente que tiene un determinado signo o síntoma, mientras que la razón de verosimilitud negativa la utilizamos para saber la razón de probabilidad de tener una enfermedad cuando el paciente no tiene el signo o síntoma. Es más común utilizar la razón de verosimilitud positiva. El efecto en la probabilidad diagnóstica (o posprueba) se considera grande cuando la razón de verosimilitud positiva es mayor a 10, o la razón de verosimilitud negativa es menor de 0.1, siempre y cuando se acompañe de un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) estrecho y que no incluya a la unidad. Por tanto, mientras más grande sea la razón de verosimilitud positiva o más pequeña la razón de verosimilitud negativa, es mejor.¹

Para conocer cuál es la razón de probabilidad del paciente que estamos atendiendo es necesario conocer cuál es la probabilidad general o poblacional de que una persona tenga anemia en el medio en que trabajamos; así, con la razón de verosimilitud y la probabilidad poblacional (incidencia o prevalencia) o probabilidad preprueba podremos obtener la probabilidad posprueba que es la que nos interesa conocer.

Continuando con el ejemplo, veremos que la palidez de uñas tiene una razón de verosimilitud que no es significativa, por tanto y con esa información, bien nos conviene modificar la premisa utilizando otro signo que sea útil, por

ejemplo, la palidez de los pliegues de las manos (Figura 1) que tiene una razón de verosimilitud de 7.9 y si suponemos, a manera de ejemplo, que en nuestro medio la prevalencia de anemia es de 20% podremos obtener la probabilidad posprueba; para ello utilizaremos el nomograma de Fagan² o podemos utilizar programas computacionales que se pueden encontrar en Internet. Con esos dos datos, la razón de verosimilitud (7.9) y la probabilidad preprueba (20% o 0.2)³ ubicamos el punto correspondiente a la probabilidad preprueba y se traza una línea que pase por la razón de verosimilitud del paciente, se continúa la línea (recta) y al cruzar la línea de probabilidad posprueba tendremos el resultado aproximado de 66 (Figura 2); es decir, nuestro paciente tiene 66% de probabilidad de tener anemia porque tiene palidez de los pliegues de la mano en comparación con 20% (probabilidad preprueba) de la persona que no tiene el mismo signo. Pero luego vemos que la palidez del borde conjuntival (Figura 3) tiene una razón de verosimilitud de 16.7 y, como sabemos, con



Figura 1. Palidez de los pliegues de las manos.

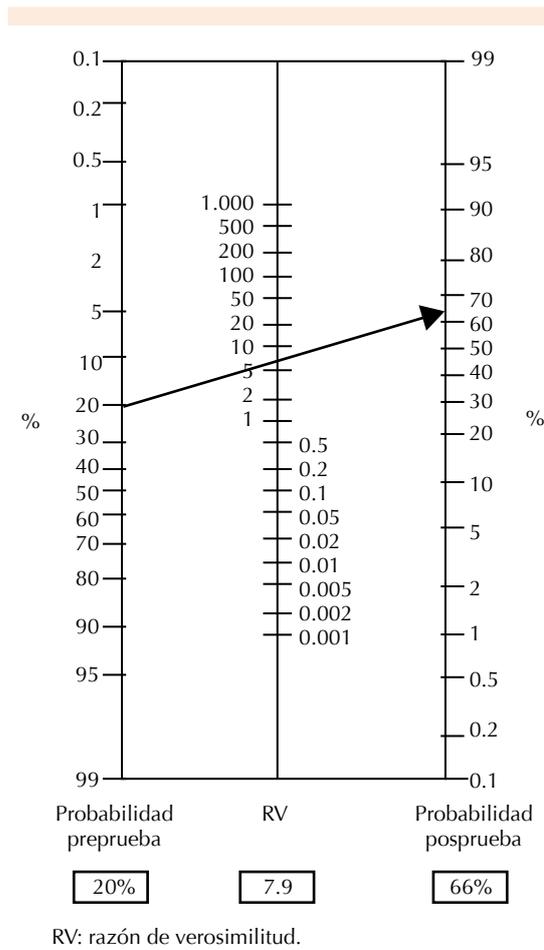


Figura 2. Nomograma de Fagan. Probabilidad posprueba de anemia con palidez de los pliegues de la mano, dada una probabilidad preprueba de 10%.

un valor de razón de verosimilitud más alto la probabilidad de llegar al diagnóstico es mayor; entonces revisamos nuevamente al paciente, vemos que efectivamente tiene palidez del borde conjuntival y con esos nuevos datos calculamos en aproximadamente 78% la probabilidad posprueba. Con una probabilidad preprueba de 10% la probabilidad posprueba cambiaría a 64.9%; por lo que la probabilidad preprueba tiene un efecto importante en la probabilidad diagnóstica final: es mayor a medida que aumenta la incidencia-prevalencia de la enfermedad y viceversa.



Figura 3. Palidez del borde conjuntival.

Si por el contrario, María careciera de palidez del borde conjuntival (razón de verosimilitud negativa de 0.6), con una probabilidad preprueba de 20%, la probabilidad posprueba de anemia sería de 13.04%. Esta disminución diagnóstica de 6.96% es pequeña, recordando que sólo la razón de verosimilitud negativa menor de 0.1 se considera de gran efecto (Figura 4).

Con los datos anteriores revisamos la premisa 1: “La palidez de uñas es signo de anemia” y seguramente ya no tendremos confianza en una conclusión que se base en ella. Ahora podemos reformular nuestro argumento:

Premisa 1. La palidez del borde conjuntival es signo de anemia.

Premisa 2. María tiene palidez del borde conjuntival.

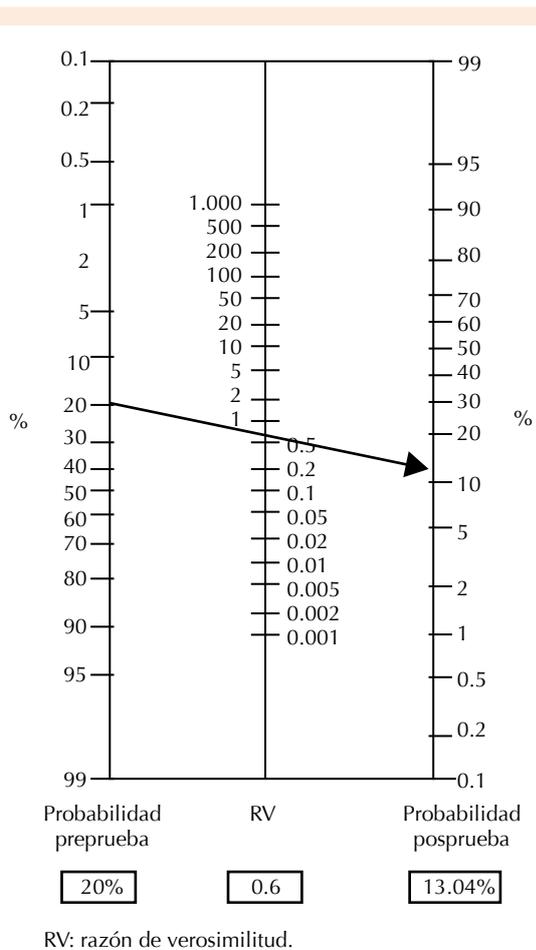


Figura 4. Nomograma de Fagan. Probabilidad posprueba de anemia con ausencia de palidez del borde conjuntival, dada una probabilidad preprueba de 20%.

Conclusión. Por tanto, María tiene anemia.

Pero aún mejor:

Premisa 1. La palidez del borde conjuntival tiene una razón de verosimilitud de 16.7 para el diagnóstico de anemia.

Premisa 2. María tiene palidez del borde conjuntival.

Conclusión. Por tanto, María tiene 78% de probabilidad de tener anemia.

Muchos de los signos y síntomas son subjetivos y dependen de la capacidad de observación, comparación y clasificación del clínico. Esta subjetividad se presta a diferentes interpretaciones, lo que para un médico es palidez para otro no necesariamente lo es, lo que para uno es una imagen de neumonitis intersticial para otro puede no serlo. Para evitar esas variaciones en la interpretación interpersonal se requieren herramientas que nos ayuden a tratar de objetivar lo subjetivo. Así, el médico se puede apoyar en escalas validadas para identificar el grado de ansiedad, dolor u otros tipo de datos también subjetivos.

Además de la variación interpersonal existe la intrapersonal, es decir, la variación en donde un mismo clínico interpreta de manera diferente un signo o síntoma en un mismo paciente pero en momentos diferentes y sin que el signo o síntoma haya cambiado.

Una herramienta que ayuda para atender la fiabilidad es el índice Kappa que tiene valores del 0 al 1, en donde 0 es ausencia de fiabilidad y 1 se interpreta como fiable. En general, los valores iguales o mayores a 0.8 se aceptan como fiables.

El médico puede entonces buscar e interpretar el índice Kappa que para determinada entidad nosológica tiene un signo o estudio de apoyo.

Para la evaluación de las premisas el médico se puede apoyar en las mejores evidencias científicas disponibles. Cada vez es más fácil encontrar enunciados acompañados del grado de recomendación, tablas de razón de verosimilitud y tablas con índices Kappa. Para ello contamos con fuentes como libros (por ejemplo, Diagnóstico físico basado en evidencias de McGee³) o artí-

culos (por ejemplo, la serie de “Does this patient have...” de JAMA).

Algunos de los programas que podemos utilizar son: MedCalc Pro y Mediquations, éstos nos permiten realizar cálculos introduciendo directamente la probabilidad preprueba y las razones de verosimilitud extraídas de libros o artículos. Diagnose, a diferencia de los previos, cuenta con una base de datos de enfermedades ya con las razones de verosimilitud y probabilidades preprueba guardados, por lo que resulta más sencillo de utilizar. Todos se encuentran disponibles para sistema operativo Android e iOS, por lo que pueden utilizarse en la mayor parte de los celulares y tabletas del mercado.

Una opción interesante en el proceso “en cascada” de generar hipótesis para llegar al diagnóstico a través de los signos y síntomas es utilizar la propuesta de Maurice Kraytman,⁴ quien recomienda para los signos y síntomas más comunes una entrevista con preguntas dirigidas y búsqueda de datos en la exploración física y en estudios de laboratorio y gabinete que orienten hacia enfermedades específicas; a continuación se menciona un ejemplo de pregunta para un caso de disfagia:

¿Tiene periodos de tos?

- con cada deglución de comida o bebida (fístula traqueoesofágica: erosión neoplásica de la tráquea).
- no relacionado con la deglución, a la hora de acostarse (aspiración traqueobronquial secundaria a acalasia, divertículo de Zenker; regurgitación y aspiración nocturna por incompetencia del esfínter esofágico inferior).

Por supuesto que es conveniente que periódicamente las premisas con que el médico trabaja

sean revisadas a la luz de las nuevas evidencias científicas.

Razonamiento complejo y no complejo

Con frecuencia el médico atiende a pacientes en los que no es evidente el diagnóstico; surgen varias hipótesis o la naturaleza del caso es cambiante, es decir, se encuentra ante situaciones de estructura compleja que requieren un abordaje apropiado. En estos casos, y además de atender lo mencionado en párrafos anteriores, es útil razonar como Eddy y Clanton,⁵ quienes encontraron que lo hacen los expertos al analizar el proceso mental que seguían los invitados al comentar los casos clínicos que semanalmente publica la revista *The New England Journal of Medicine*:

1. Lista de problemas. Se elabora una lista de todos los problemas clínicos del paciente.
2. Selección del dato pivote. De la lista se selecciona el dato que por la experiencia del médico puede ser el más importante como hilo conductor hacia el diagnóstico. Suele ser un signo.
3. Generación de causas de. Se hace un listado exhaustivo de las causas del dato pivote.
4. Depuración de las listas de causas de. Al atender al cuadro clínico completo del paciente se descartan las entidades nosológicas consideradas en el listado de “causas de”.
5. Selección del diagnóstico. Derivado del proceso de depuración se deberá seleccionar la entidad nosológica que sea más factible como diagnóstico.
6. Validación del diagnóstico. Se hace habitualmente utilizando estudios de laboratorio, gabinete o patología con los que se pueda confirmar el diagnóstico.



El experto en razonamiento no es el que tiene mayores conocimientos de hechos aislados, sino el que tiene mayor capacidad para organizar los datos de los pacientes en grupos significativos.⁶

La estrategia SHADE⁷ es muy similar a la anterior y también se utiliza para casos de razonamiento complejo: *Symptom* (síntoma), *Hunch* (impresión), *Alternatives* (alternativas), *Disease* (enfermedad), *Explanation* (explicación).

El razonamiento no complejo es aquél en donde puede ser suficiente con el reconocimiento de patrones, como puede ser el diagnóstico que “a vuelo de pájaro” se hace ante el patrón clínico de manifestación del síndrome de Down.

Las entidades nosológicas que pueden ser resueltas, en lo que a diagnóstico se refiere, con el razonamiento no complejo no requieren el uso de estrategias convenientes para el razonamiento complejo.

Se debe considerar el “abordaje” que se hace a través de los signos y síntomas debido a que durante la etapa formativa escolarizada es común la revisión de entidades nosológicas específicas y englobadas en especialidades, más que el tratado de la lógica con que se debe proceder con los síntomas “no procesados” que manifiesta el paciente; es decir, por lo común el paciente no acude diciendo que tiene epididimitis, lo hace diciendo que tiene dolor en los testículos. En ese momento el alumno o médico no experimentado trata de integrar el diagnóstico recordando los cuadros clínicos que aprendió en la escuela y que incluían en su cuadro clínico el dolor testicular: el proceso suele ser difícil y no estructurado. Lo anterior se puede facilitar estructurando un abordaje diagnóstico a partir de los signos y los síntomas. Así, se debe analizar el proceder ante pacientes con disnea, dolor torácico, prurito, leucorrea, etcétera.

El proceso sugerido es el siguiente:

1. Identificar el signo por el que acude el paciente (dato iatrorópico), ejemplo: dolor torácico.
2. Considerar las enfermedades que se manifiestan con ese signo o síntoma y que pueden poner en peligro la vida o la función: en caso de dolor torácico se debe pensar inmediatamente en infarto de miocardio, tromboembolia pulmonar, coartación aórtica, etcétera.
3. Elaboración de mapas mentales o algoritmos de abordaje. El abordaje y flujo del mapa mental o algoritmo depende del signo o síntoma, así, el dolor articular pudiera partir de si es mono o poliarticular; las adenomegalias considerando su probable causa (infecciosa, metabólica, oncológica, etc.); los hematomas buscando su origen en traumatismos, problemas hematológicos, etc. Es importante considerar que todos los diagnósticos tentativos deben estar incluidos en el mapa mental o algoritmo. Se pretende que esa esquematización quede en la mente del clínico para que, cuando esté ante el signo o síntoma en cuestión, tenga disponible el esquema mental que le permita llegar al diagnóstico.

CONCLUSIONES

El abordaje diagnóstico requiere un método estructurado que permita un razonamiento adecuado con la información recabada por el médico (signos, síntomas, pruebas diagnósticas). El uso de la razón de similitud y de los índices Kappa permite incrementar la probabilidad diagnóstica, con menos subjetividad y siempre apoyado en la mejor evidencia disponible.

REFERENCIAS

1. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703-707.
2. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem (letter). *N Engl J Med* 1975;293:257.
3. McGee S. Evidence-based physical diagnosis. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
4. Kravtman M. El diagnóstico a través de la historia clínica. 2^a ed. España: IDEPSA, 1991.
5. Eddy DM, Clanton CH. The art of diagnosis. Solving the clinicopathological exercise. *N Engl J Med* 1982;306:1263-1268.
6. Jean-Jacques G. Cómo razonan los médicos. Reflexiones sobre la educación médica. España: Universidad de Valladolid, 1999.
7. Riegelman R. Minimizing medical mistakes. the art of medical decision making. Estados Unidos de América: Little, Brown and Company, 1991.



Ultrasonografía a la cabecera del enfermo. Una nueva herramienta para el internista

RESUMEN

La ultrasonografía se ha posicionado como una herramienta fundamental en varias especialidades, pero su aceptación e implementación en la práctica cotidiana de la medicina interna es limitada. La ultrasonografía clínica es invaluable en el diagnóstico, manejo y seguimiento en la práctica cotidiana de la medicina interna. Su seguridad y disponibilidad la hacen accesible a la cabecera del enfermo y da información rápida y detallada en relación con la anatomía y función de los órganos internos. La ultrasonografía complementa la evaluación clínica y da información inmediata de muchos datos que no pueden ser obtenidos por la exploración física. Por otro lado, la guía ultrasonográfica de procedimientos invasivos realizados por el internista, como los accesos vasculares, favorece una mayor tasa de éxitos y menos intentos de punción y complicaciones. El objetivo de este artículo es dar a conocer los principios de la ultrasonografía básica para el internista y proponer la implementación de esta herramienta diagnóstica en los programas de adiestramiento y en la práctica de la Medicina Interna.

Palabras clave: ultrasonido, Medicina Interna.

Raul Carrillo-Esper¹
Rafael Tapia-Velasco²
Eduardo Garrido-Aguirre²
Jorge Arturo Nava-López³

¹ Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Residentes del curso de alta especialidad de Ultrasonografía Avanzada en el Paciente Crítico.

³ Anestesiología, Hospital General de México. Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur.

Ultrasonography at the Bedside of the Patient. A New Tool for the Internist

ABSTRACT

While ultrasonography has been a mainstay of certain medical specialties, internal medicine has been slower to integrate this technology into practice. Ultrasonography has become an invaluable tool in the diagnosis, management and follow up in clinical practice. Its safety and portability allow for use at the bedside to provide rapid and detailed information regarding the anatomy and function of internal organs. Ultrasound complements the clinical evaluation and can provide immediate diagnostic information not assessable by physical examination. Ultrasound guidance of invasive procedures, such as vascular cannulation, can achieve higher success rate, fewer complications, number of attempts and failure rate. The aim of this paper is to present the basic principles of clinical ultrasonography for the internist and propose the implementation of this tool in training and in the practice of internal medicine.

Key words: ultrasound, Internal Medicine.

Recibido: 22 de abril 2014

Aceptado: 30 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx
rcarrillo@medicasur.org.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Tapia-Velasco R, Garrido-Aguirre E, Nava-López JA. Ultrasonografía a la cabecera del enfermo. Una nueva herramienta para el internista. Med Int Méx 2014;30:451-467.

ANTECEDENTES

La medicina actual exige herramientas diagnósticas cada vez más precisas que nos proporcionen información objetiva, rápida, en tiempo real, segura, a la cabecera del enfermo y que sean costo-efectivas, con la finalidad de incrementar la seguridad y la calidad de la atención médica. El ultrasonido es un método que cumple estas expectativas, por lo que en el último decenio se ha extendido su uso por parte del clínico, principalmente en áreas críticas y en los servicios de urgencia.

En la práctica de la Medicina Interna el ultrasonido está ganando terreno porque complementa los datos obtenidos a partir de una adecuada anamnesis y exploración física, lo que permite al internista hacer diagnósticos más precisos y de esta manera implementar una mejor estrategia terapéutica y seguimiento de los enfermos, así como poder observar en tiempo real el sustrato de las manifestaciones clínicas obtenidas por el interrogatorio y la exploración.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer los principios básicos de la ultrasonografía aplicada a la clínica y proponer la necesidad de su implementación en la actividad clínica cotidiana y en los programas de capacitación del médico internista.

Principios de la ultrasonografía

Con el fin de entender el concepto de sonido debemos dejar de pensar en éste como un simple sentido, por el contrario, debemos conceptualizarlo como la interacción de la energía y la materia y, con base en ello, podemos decir que en contraposición a la energía electromagnética, el sonido es energía mecánica transmitida por ondas de presión en un medio. Esto significa que un sonido existe en la forma de partículas que se mueven en un medio generadas por una

fuerza de sonido, que actúa como un pistón que empuja las olas de vibración longitudinal a través de tejido y, según la densidad del tejido, será la velocidad con la que éste viaje a través de él.¹ La fuente de sonido es el transductor que puede ser de alta o baja frecuencia con una longitud de onda inversamente proporcional a ésta (a mayor frecuencia, menor longitud de onda y a menor frecuencia, mayor longitud de onda) por lo que:

Longitud de onda = resolución (mayor longitud de onda, mayor resolución).

Frecuencia = penetración (mayor frecuencia, menor profundidad).

La relevancia clínica que tienen estas características físicas radica en la elección del transductor con base en la profundidad del tejido.¹ Un transductor de mayor frecuencia nos servirá para observar estructuras más superficiales y, por el contrario, un transductor con menor frecuencia servirá para observar estructuras con mayor profundidad (Cuadro 1). Todos los transductores de ultrasonido cuentan con un indicador (Figura 1) que se encuentra en una de las paredes laterales de éste; este indicador orienta la ubicación de las estructuras en la pantalla y de él depende la correcta dirección para obtener las diferentes ventanas de los protocolos.² En general, el sonido viaja más rápido en los sólidos, más lento en los líquidos y más lento en los gases.

Cuadro 1. Tipos de transductor y su aplicación clínica

Transductor	Frecuencia (MHz)	Aplicación
Curvilíneo	2-5	FAST, renal, aorta, pelvis, intestino
Lineal	6-15	Ocular, tráquea, tiroides, torácico, vascular, musculoesquelético
Intracavitario	8-13	Pelvis
Sectorial	1-5	Cardiaco, abdominal, renal, pediátrico, abdomen, intestino, vena cava inferior



Figura 1. La flecha muestra el indicador que orienta la ubicación de las estructuras en la pantalla.

Aproximadamente la velocidad de propagación en tejido blando es de 1,540 m/seg, en el pulmón es de 500 m/seg y en hueso es de 3,500 m/seg. El transductor está formado de un material que transforma la energía eléctrica en vibraciones y las vibraciones en energía eléctrica. Emite ondas de ultrasonido que van de 1 a 20 MHz (fuera del espectro audible), mismas que viajan, chocan y regresan al punto de origen, pasando a través de los tejidos de diferente densidad, generando vibraciones en el transductor que son transformadas a energía eléctrica e imágenes en el monitor.¹ El paso y atenuación de las vibraciones a través de diferentes medios genera imágenes, que se denominan hipoecoicas e hiperecoicas.²

Una imagen hipoecoica se observa opaca (oscura) en el estudio de ecografía debido a las estructuras blandas o el aire; las imágenes hiperecoicas son imágenes claras (brillantes), se trata de estructuras líquidas como agua o firmes como hueso y cartílago.²

Protocolos de ultrasonido aplicados a la clínica

La ultrasonografía aplicada a la práctica cotidiana se ha posicionado como una excelente herramienta que complementa la práctica clínica en diversas áreas, entre las que destacan la Medicina Intensiva, Urgencias y Anestesiología. A partir de la experiencia obtenida en estas disciplinas y la evidencia científica acumula-

da se han diseñado diferentes protocolos que han repercutido de manera significativa en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos, modificando de manera significativa la manera de abordarlos porque permite evaluar en tiempo real y objetivamente lo que se obtiene de la deducción clínica.

Los protocolos más útiles y sus principales indicaciones se describen en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Protocolos ultrasonográficos

Protocolos	Hallazgos
Cardiaco	Función cardiaca, ritmo, contractilidad, volumen, proporción entre cavidades, grosor de las paredes, derrame pericárdico, taponamiento, dilatación aguda, lesiones valvulares, datos de embolia pulmonar
Pulmonar	Ventilación, enfisema, neumotórax, derrame pleural, atelectasia, diafragma (diagnóstico de insuficiencia respiratoria)
Vascular	Accesos vasculares, embolia, aneurismas
Partes blandas	Abscesos, hematomas, masa muscular
Abdominal	Líquido libre en cavidad, retención gástrica, función intestinal

Protocolo pulmonar

Actualmente la ultrasonografía realizada por el clínico es una herramienta que gana más evidencia y aceptación. Aunque sus usos son múltiples, existen muchas barreras para implementarla debido a diversos factores.^{3,4} En este protocolo el ultrasonido representa una herramienta complementaria para el clínico, que en tiempo real ayuda a responder preguntas con evidencia clara.^{4,5}

La ultrasonografía pulmonar tiene ventajas, como la accesibilidad, portabilidad, bajo costo, inocuidad, además de ser un estudio en tiempo real. Estas características la convierten en una herramienta diagnóstica muy importante

en la valoración de la enfermedad periférica pulmonar, pleural y de la pared torácica. Además, constituye una guía para procedimientos terapéuticos.⁶

Principios básicos de la exploración ultrasonográfica pulmonar

La exploración ultrasonográfica del tórax se puede realizar con el enfermo sentado o en decúbito. En la mayor parte de los estudios se recomienda un transductor lineal de alta frecuencia (5 a 7.5 MHz) para evaluar la pared torácica, mientras que para la pleura y el pulmón se recomienda una frecuencia más baja (3.5 MHz). Los transductores de 10 a 13 MHz tienen mejor resolución con menor profundidad. La evaluación pulmonar por estudios de imagen en el enfermo grave se hace rutinariamente mediante radiografía simple de tórax y tomografía axial computada; sin embargo, la ecografía pulmonar tiene mayor sensibilidad para detectar diversas anomalías que la radiografía de tórax.⁷

El ultrasonido de tórax en el área pulmonar, con excepción de la pleura, no analiza estructuras intratorácicas, sino fenómenos acústicos que no tienen relación con la estructura en sí que estamos analizando. Por ejemplo, las líneas A que analizaremos más adelante no reflejan ninguna estructura del pulmón, sino que son reverberaciones de la línea pleural.⁸

En orden de aparición de la parte más proximal a distal de la pantalla podemos identificar los primeros artefactos ecogénicos que corresponden a la piel, y las líneas inmediatamente inferiores hipoecoicas al tejido celular subcutáneo y los músculos intercostales, con el transductor en posición longitudinal se observan las costillas que se ven como estructuras curvilíneas ecogénicas con sombra acústica posterior en el espacio que se genera entre éstas,

aproximadamente a 0.5 cm por debajo de la línea costal, se observa la línea pleural, que es una banda hiperecogénica, de hasta 2 mm de grosor. Durante los movimientos respiratorios, esta línea tiene un movimiento ondulante hacia delante y atrás respecto a la pared torácica, que representa el movimiento de la pleura visceral contra la parietal, conocido como el signo de “deslizamiento pulmonar” (*lung sliding*) que en modo M se describe como el signo de la playa. El primer signo que se debe considerar al empezar el estudio es el “signo del murciélago” o *bat sign*, formado en el corte longitudinal por las costillas superior e inferior y la línea pleural. En los espacios intercostales inferiores se observa el diafragma como una línea ecogénica de 1 mm de espesor sobre el hígado y el bazo, que se mueve normalmente en dirección craneo-caudal durante la inspiración.

Artefactos horizontales

El principal artefacto horizontal son las líneas A, mismas que se distinguen por ser horizontales cortas, hiperecicas, de aparición cíclica, con patrón equidistante del transductor a la línea pleural; representan la reverberación del sonido sobre ésta (Figura 2).

Artefactos verticales

Los artefactos verticales son las líneas B, Z y E. Las líneas B, mejor conocidas por su morfología como “colas de cometa” (*comet tail*), se generan por la resonancia ultrasónica originada en una estructura rígida rodeada por aire, como los septos interalveolares. Las líneas B se observan como líneas verticales bien definidas, triangulares, con vértices que se originan en la línea pleural, se dirigen al parénquima pulmonar; extendiéndose hasta el límite de la pantalla (longitud de hasta 17 cm), atraviesan y borran las líneas A, tienen un movimiento sincrónico con el desplazamiento pleural (Figura 3).

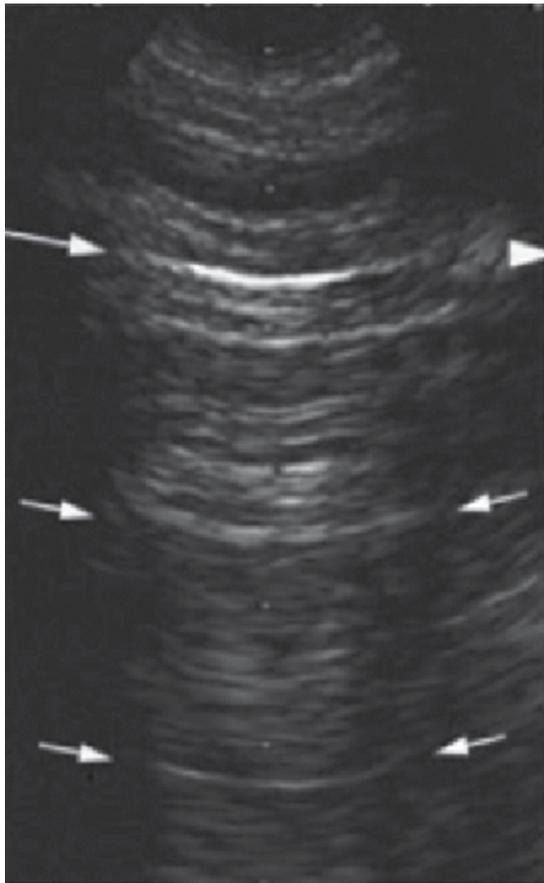


Figura 2. Las flechas indican la existencia de líneas A que se observan equidistantes a la línea pleural; se muestran como artefactos horizontales hiperecóicos.

En condiciones normales, las “colas de cometa” son artefactos únicos o múltiples, hasta en número de tres, con distancia de 7 mm entre cada una. La existencia simultánea de múltiples líneas B, con distancia entre cada una de 3 a 5 mm, se denomina “cohetes” (*rockets*). Se identifican con más claridad en la región anterolateral y se asocian con enfermedad pulmonar intersticial o congestión (equivalentes a las líneas B de Kerley). Las líneas Z son artefactos verticales que semejan a las líneas B y no tienen significado patológico; en ocasiones se pueden observar en neumotórax. Tienen como característica un origen en la línea

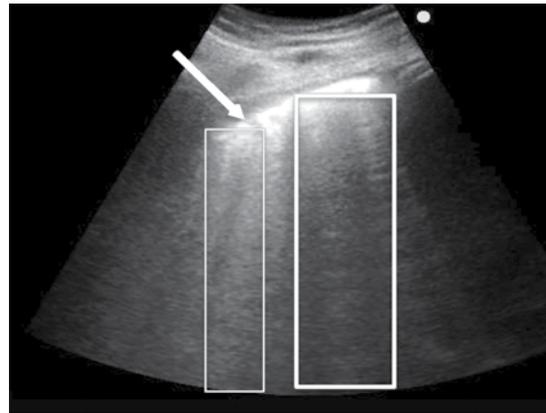


Figura 3. Las líneas B nacen en la línea pleural (indicada por la flecha) y se extienden a lo largo de la pantalla borrando las líneas A.

pleural con profundidad de 2 a 5 cm; no borran las líneas A y no siguen el movimiento pleural. Las líneas E (E por enfisema) son secundarias a enfisema subcutáneo, se distinguen por ser líneas verticales que adoptan la morfología de haz de láser (imagen hiperecóica fina), se originan por arriba de la línea pleural y su punto de partida es la pared torácica.

El orden que sigue el protocolo pulmonar tiene como primer objetivo identificar la silueta formada por los arcos costales y la línea pleural, posteriormente observaremos si la línea pleural muestra deslizamiento y se realizará el análisis de los artefactos que manifieste el parénquima pulmonar.⁷⁻⁹

Los principales diagnósticos que se pueden establecer mediante la evaluación ultrasonográfica pulmonar son:

Neumotórax. Localizado en áreas no dependientes torácicas, los signos característicos son la ausencia de deslizamiento pulmonar, artefactos de reverberación exagerados, ausencia de líneas B, ampliación de la línea pleural a una banda y

el punto pulmonar (*lung point*), que representa la transición entre el aire subpleural y el del parénquima pulmonar normal.

Cuando disminuye el deslizamiento pulmonar habría que descartar posibles falsos positivos, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica con hiperinsuflación, pleurodesis o síndrome de dificultad respiratoria agudo. Un estudio que incluyó 606 pacientes encontró sensibilidad y especificidad del ultrasonido para el diagnóstico de neumotórax de 86 a 96% y 100%, respectivamente; el “signo del punto pulmonar” tiene sensibilidad de 66% y especificidad de 100%. La ausencia de líneas B tiene sensibilidad y especificidad de 97% para el diagnóstico de neumotórax.¹⁰

Los signos descritos en las recomendaciones internacionales basadas en evidencia para el diagnóstico de neumotórax son: presencia de punto pulmonar, ausencia de deslizamiento pleural, ausencia de líneas B, ausencia de pulso pulmonar. Se recomienda el uso en modo M y Doppler color.^{8,11}

Síndrome alvéolo-intersticial. En medicina existe gran número de padecimientos que se distinguen por daño alvéolo-intersticial, entre los que destacan el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, neumonías, edema pulmonar y enfermedades intersticiales. Este término tiene su origen en hallazgos radiográficos; sin embargo, durante la evolución radiológica se ha traspulado a la ultrasonografía. Este patrón ultrasonográfico está bien definido y se denomina, en términos generales, síndrome alvéolo-intersticial; asimismo, la existencia de líneas B separadas por 7 mm o más es compatible con síndrome intersticial (Figura 4) y las líneas B separadas por 3 mm o menos se correlacionan con síndrome alveolar (Figura 5). El síndrome alvéolo-intersticial se distingue por:

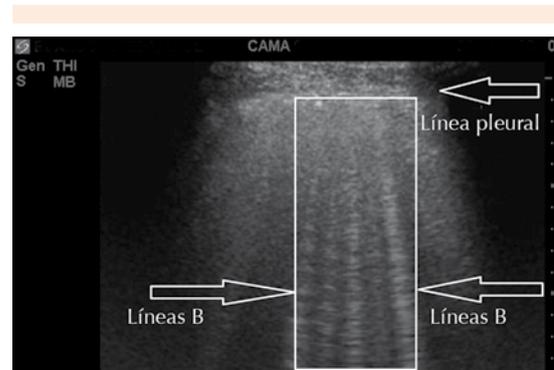


Figura 4. Síndrome intersticial que se distingue por líneas B que muestran separación entre 5 y 7 mm; nacen en la línea pleural, borran las líneas A y se extienden hasta el fondo de la imagen.

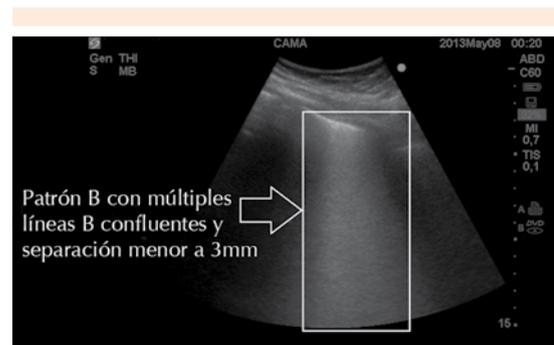


Figura 5. Síndrome alvéolo-intersticial, que se distingue por múltiples líneas B confluentes con separación menor a 3 mm (pulmón blanco).

- Pérdida del movimiento pleural.
- Pérdida de la línea pleural en condensación pulmonar.
- La imagen ultrasonográfica particular es la existencia de cohetes; es decir, de múltiples líneas B, por lo general más de tres por campo. La distancia entre cada una es de 5 a 7 mm. Cuando son muy delgadas se les denomina líneas láser.

- Las líneas B y el patrón que adoptan se deben a la marcada diferencia en la impedancia acústica entre el aire y el agua por el engrosamiento de los septos interlobulares por edema o fibrosis. El número de líneas B es directamente proporcional al daño alvéolo-intersticial.^{3,6}
- Las colas de cometa son más frecuentes cuando la lesión intersticial es por fibrosis.

Una región positiva (perfil o patrón B) se define por la existencia de tres o más líneas B en un plano longitudinal.

La existencia de múltiples líneas B difusas pueden ser vistas en edema pulmonar de diversas causas, neumonía intersticial o neumonitis y enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa.

La existencia de múltiples líneas B focalizadas puede verse en neumonía y neumonitis, atelectasias, contusión pulmonar, infarto pulmonar, enfermedad pleural y neoplasia.¹¹

Consolidación pulmonar. Se observa como una estructura tisular difusamente hipoecoica (iso-hipoecoica al hígado), limitada por la línea pulmonar y, en la profundidad, por un borde irregular en conexión con el pulmón aireado; no muestra variación con los movimientos respiratorios y este tipo de patrón se puede observar en casos de neumonía, atelectasia, contusión, infarto o tumor.

a) **Neumonía.** Generalmente en el interior de la consolidación se observa un broncograma aéreo ecográfico constituido por imágenes lineales ramificadas hiperecogénicas formadas por ecos puntiformes. El broncograma puede moverse más de 1 mm hacia la periferia durante la inspiración, lo que la distingue de la atelectasia (Figura 6).



Figura 6. Textura del tejido pulmonar similar a la glándula hepática además de áreas de consolidación, broncograma aéreo y derrame pleural mínimo, compatibles con neumonía.

- b) **Atelectasia.** Cuando es obstructiva se puede observar derrame pleural escaso, consolidación hipoecogénica, broncograma líquido (imágenes lineales ramificadas anecoicas, que orientan hacia obstrucción central como causa de la consolidación; el estudio ecográfico puede distinguir la lesión central obstructiva hipoecoica del pulmón consolidado periférico ecogénico) y ausencia de reventilación en inspiración.
- c) **Absceso pulmonar.** Es una imagen nodular ovalada de bordes definidos, paredes gruesas, irregulares y ecogénicas, una cavidad central hipoecogénica y contenido anecoico, con ecos y septos internos.
- d) **Neoplasia.** Sólo son valorables las neoplasias en contacto con la pleura. Generalmente es una masa hipoecoica de bordes bien definidos, que suele mostrar refuerzo acústico posterior.
- e) **Infarto pulmonar.** Es una imagen hipoecoica con forma de cuña y base pleural, de bordes bien definidos. En la fase inicial no se observa broncograma aéreo, lo que permite distinguirlo de la neumonía.

f) *Contusión*. Hay pérdida del movimiento pleural, múltiples líneas B (enfermedad pulmonar intersticial) y una lesión parenquimatosa periférica constituida por imágenes hipoeoicas subpleurales de las que pueden emerger líneas B.

La separación entre líneas B orienta el diagnóstico porque las líneas B separadas entre sí 7 mm o más sugieren engrosamiento de septos interlobulillares por edema intersticial o fibrosis intersticial difusa. Sin embargo, la separación menor o igual a 3 mm sugiere edema alveolar o síndrome de dificultad respiratoria aguda (Figura 7).^{8,9,11}

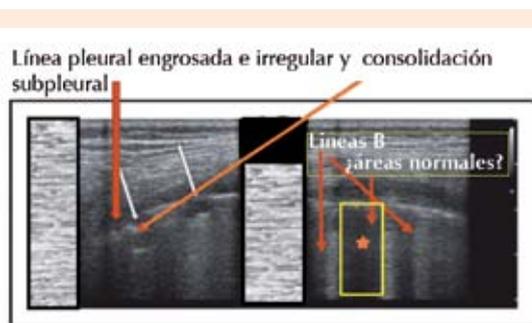


Figura 7. Datos característicos de síndrome de dificultad respiratoria aguda. **A.** Se observa una línea pleural engrosada e irregular. **B.** Se observan áreas aireadas y áreas con exceso de agua extravascular pulmonar (líneas).

Derrame pleural. Se visualiza un espacio libre de ecos (imagen anecoica, negra) entre la pleura parietal y la visceral por encima del diafragma. El segundo signo definitorio procede de la imagen en modo M a través del derrame, en el que se aprecian variaciones del espacio interpleural con el ciclo respiratorio, que disminuyen con la inspiración y se denomina signo del senoide. Se puede acompañar de atelectasias compresivas en derrames cuantiosos, que se identifican como imágenes móviles con aspecto de medusa (Figura 8).

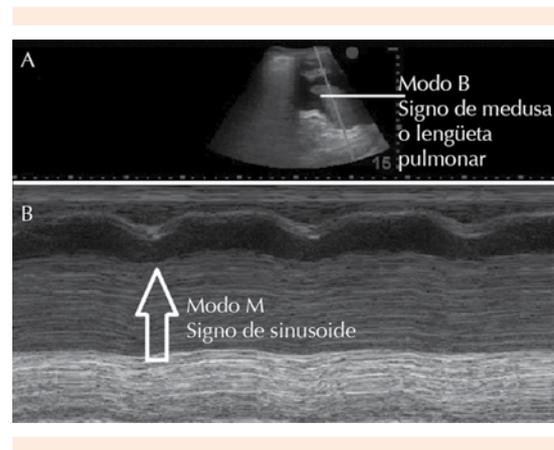


Figura 8. **A.** Se observa en modo bidimensional la existencia de líquido libre en la cavidad torácica con colapso pulmonar que genera el signo de medusa o lengüeta pulmonar. **B.** En modo M (*motion time*) se observa el signo de senoide, que representa líquido libre en la cavidad torácica y el tejido pulmonar flotando sobre el líquido pleural.

En la actualidad existen diversos protocolos de abordaje diagnóstico. Lichtenstein aborda el diagnóstico de la insuficiencia respiratoria aguda de acuerdo con un protocolo denominado *Bedside Lung Ultrasound in Emergency* (BLUE), con el uso correcto de este protocolo y los perfiles descritos se alcanza el diagnóstico correcto en 90.5%. Se basa en la combinación del análisis del sistema venoso junto con la existencia o la ausencia de deslizamiento pleural, líneas A o B y derrame o consolidación. El diagnóstico diferencial incluye asma o agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumotórax y neumonía.¹²

Protocolo cardiaco básico

Para el médico internista el ultrasonido cardiaco es actualmente una herramienta imprescindible para evaluar el corazón, que le permite determinar parámetros como actividad cardiaca efectiva, existencia de derrame pericárdico, taponamiento cardiaco, evaluar procesos que generan tensión del corazón derecho, datos de



embolia pulmonar, así como guiar la administración de volumen intravascular, evaluar el origen del estado de choque, estructura y función y, por último, cuantificar la fracción de eyección estimada del corazón.¹³

El método para evaluar el corazón mediante la ecografía se realiza valorando su tamaño, contractilidad, grosor de sus paredes, evaluación valvular y valoración de la vena cava inferior, ésta se realiza generalmente con un transductor de 2.5 a 3 MHz.¹³

Las ventanas que se pueden realizar y la adecuada orientación del transductor se esquematizan en la Figura 9.

Evaluación de la contractilidad

Para evaluar la contractilidad global del corazón se utilizan tres ventanas: apical de cuatro cámaras, paraesternal de eje largo y subxifoidea,

mientras con una ventana paraesternal de eje corto se puede evaluar la contractilidad segmentaria. La contractilidad se evalúa con base en el cambio de tamaño de las cavidades apreciado durante el ciclo cardiaco; el médico capacitado evalúa de manera precisa con base en el cambio de tamaño de las cámaras. La contractilidad se clasifica en normal, disminuida, severamente disminuida o hiperkinética.

En la contractilidad normal se observa un gran cambio en el tamaño de las cavidades y, de manera inversa, cuando está severamente disminuida, el cambio que se aprecia en el tamaño entre los dos ciclos es mínimo; asimismo, cuando el corazón está hiperkinético muestra una contracción vigorosa con cambios importantes en su tamaño. La contractilidad segmentaria evalúa la actividad de las diferentes paredes, registrando si las paredes migran de manera homogénea hacia el centro y engrosan adecuadamente, lo que

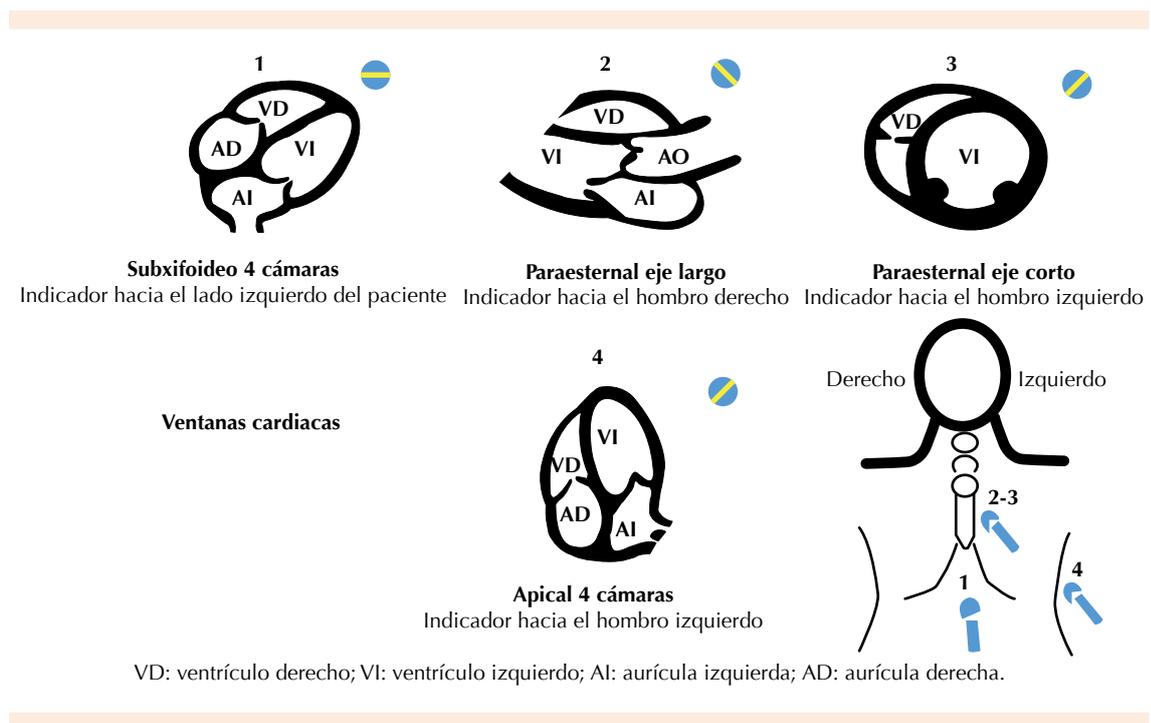


Figura 9. Ventanas ultrasonográficas del protocolo cardiaco básico.

permite valorar si existe hipocinesia o acinesia de algún segmento (Figura 10).^{13,14}

La estimación subjetiva de la fracción de eyección de manera visual es un método ampliamente usado en la práctica clínica diaria, aunque precisa de experiencia por parte del explorador; para establecer los grados de disfunción se correlaciona aceptablemente con las determinaciones cuantitativas y se puede describir como: <30% severamente deprimida, 30-40% moderadamente deprimida, 40-55% levemente deprimida y > 55% normal.¹⁵ El grosor de las paredes y diámetro de

las cavidades se puede evaluar en las diferentes ventanas y los marcos de referencia dependen de la pared o la cavidad a evaluar.¹³

Para el enfoque del médico internista no serviría realizar un examen detallado; lo que se pretende es una evaluación rápida y práctica para apoyar el diagnóstico y, con ello, la rápida toma de decisiones (Figura 11) a fin de determinar si la morfología es normal o anormal con base en si el diámetro de las cavidades y grosor de las paredes no rebasa más de lo que propone esta guía de referencia rápida.¹³

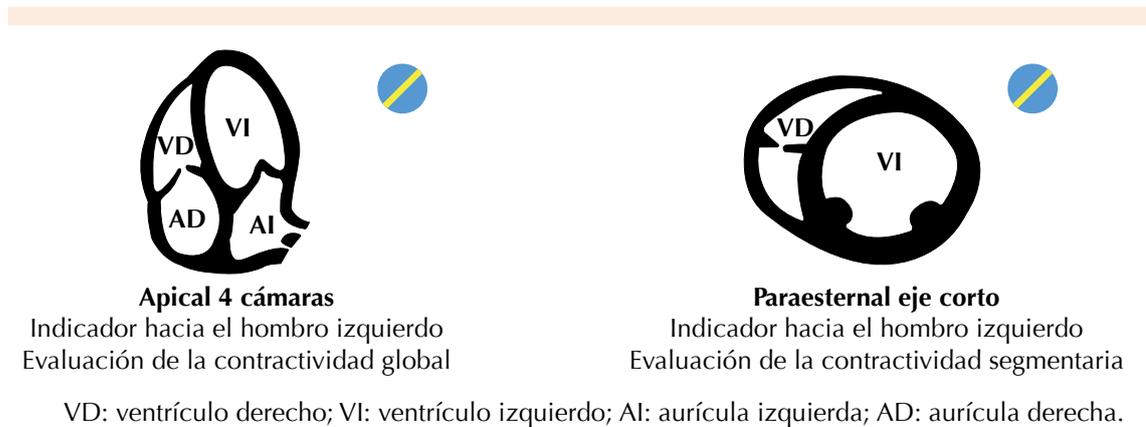


Figura 10. Ventana apical de cuatro cámaras que permite apreciar la contractilidad global; ventana paraesternal de eje corto para valorar la contractilidad segmentaria.

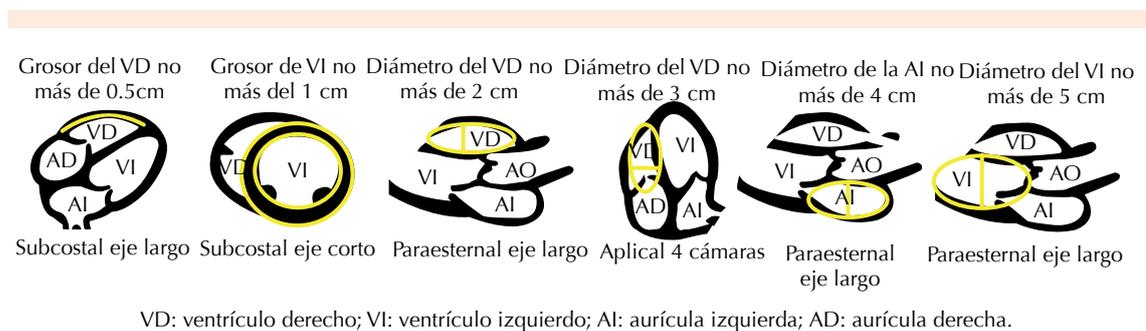


Figura 11. Guía de referencia rápida para evaluar la morfología cardíaca.



Evaluación de la vena cava inferior

La medición del diámetro de la vena cava inferior se realiza en la ventana subxifoidea con la identificación de las cuatro cámaras cardíacas, posteriormente se realiza un giro de 90° del transductor en dirección cefálica con lo que se observa la aurícula derecha, la desembocadura de la vena cava y la glándula hepática por encima de ésta. Para medir su diámetro será más allá del punto de confluencia de las venas hepáticas, que por lo general se encuentra aproximadamente a 2 cm de la desembocadura de la vena cava inferior-aurícula derecha.¹⁶ Con base en su diámetro, se puede inferir la presión en la aurícula derecha, orientar el diagnóstico y dirigir los requerimientos de líquidos (Cuadro 3). Además de la estimación de la presión de la aurícula derecha, el diámetro y los cambios ventilatorios son predictores de respuesta a la carga hídrica en el paciente como parte del protocolo de administración de líquidos. En este sentido una vena cava inferior con diámetro menor de 15 cm y colapso inspiratorio de más de 50% (ventilación espontánea) indica que este paciente será respondedor a volumen.¹⁷

Diagnóstico diferencial de edema agudo pulmonar

Cuando ocurra edema agudo pulmonar el ultrasonido permitirá aclarar el origen cardiogénico o no cardiogénico con base en los diferentes patrones ultrasonográficos que se

muestran en el Cuadro 4, mismo que evalúa los principales datos, como la regularidad y grosor de la línea pleural, ecogenicidad o heterogeneidad en la imagen del parénquima pulmonar, la existencia de áreas de consolidación y de derrame pleural.

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de agua extravascular pulmonar

Cardiológico	Inflamatorio
Bilateral	Afección localizada
Sin zonas sanas	En parches
Mantiene deslizamiento pleural	Zonas con colecciones subpleurales
Línea pleural fina y regular	Disminuye el deslizamiento
Afectación rápida	Línea pleural heterogénea y engrosada
Desaparición rápida con tratamiento	Coexisten zonas sanas Consolidación subpleural

Protocolo hemodinámico

La evaluación ultrasonográfica es una herramienta fundamental en la evaluación de los enfermos con deterioro hemodinámico y en estado de choque en los que se evalúan las siguientes variables.

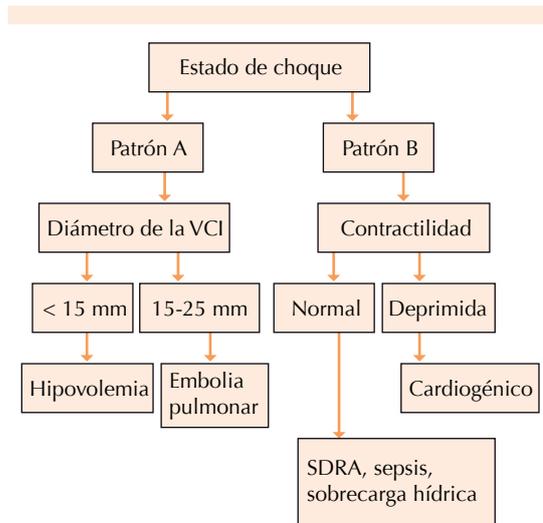
1. Existencia en el ultrasonido pulmonar de datos de congestión.
2. Diámetro de la vena cava inferior y sus modificaciones con la ventilación.
3. Contractilidad miocárdica.

Cuadro 3. Diámetro de la vena cava inferior y su correlación con la presión de la aurícula derecha

Diámetro de la vena cava inferior (mm)	Porcentaje de colapso inspiratorio	Presión estimada de la aurícula derecha	Correlación clínica
<15	100	0-5	Hipovolemia o choque distributivo
15-25	>50	5-10	Choque
15-25	<50	11-15	Choque cardiogénico u obstructivo
>25	<50	16-20	Choque cardiogénico u obstructivo
>25	0	>20	Hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha, síndrome de dificultad respiratoria agudo

4. Diámetro de las cavidades cardíacas.
5. Fenómenos de compresión (taponamiento o neumotórax).
6. Patrón de actividad cardíaca.

Ante un estado de choque el ultrasonido es una herramienta que ayuda a discriminar su causa, para optimizar aporte de volumen, inotrópico, la realización de descompresión guiada; todo esto con el fin de optimizar el gasto cardíaco y con base en la Figura 12 realizaremos el abordaje del estado de choque.¹⁷



VCI: vena cava inferior;
SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Figura 12. Algoritmo diagnóstico basado en la evaluación ultrasonográfica del estado de choque.

Si queremos evaluar si el paciente tiene o no actividad cardíaca como parte del protocolo de reanimación cardiopulmonar (RCP), la ventana recomendada es un eje paraesternal largo, se puede observar si el corazón ha perdido contractilidad adecuada y organizada, para iniciar y continuar con las maniobras de RCP teniendo en cuenta que la observación por medio del ultrasonido no debe retrasar las maniobras de reanimación; este protocolo debe iniciarse tras cinco ciclos de RCP y con actividad eléctrica sin

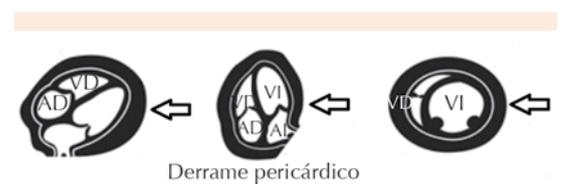
pulso, con el fin de distinguir de la pseudoactividad eléctrica sin pulso porque este grupo de pacientes tiene mayor probabilidad de responder a las maniobras de reanimación.¹⁸

Al incluir la ecografía cardíaca en las maniobras de RCP se realiza una observación entre cada ciclo, en conjunto con las maniobras clásicas de toma de pulso y valoración de ecocardiograma; la observación aún no cuenta con la aprobación necesaria para sustituir a las pruebas convencionales dentro del protocolo de reanimación cardiopulmonar.¹⁸

Los escenarios a los que más frecuentemente se enfrenta el clínico son:

Taponamiento cardíaco

Cuando se forma un derrame pericárdico éste se observa como una banda oscura (anecoica) que rodea al corazón y si la colección es pequeña se aprecia sólo una franja anecoica en la parte posterior (Figura 13).¹⁶



VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha.

Figura 13. Derrame pericárdico que se observa como una halo anecoico que rodea la silueta cardíaca en tres diferentes ventanas.

Aun con derrames grandes el paciente puede no mostrar signos de taponamiento cardíaco, que se distingue por colapso ventricular derecho telediastólico, colapso de la aurícula derecha, variación ventilatoria del flujo a través de la válvula tricúspide o mitral mayor a 40% acompañado de una vena cava inferior dilatada; además, si el taponamiento cardíaco tiene indicación para su evacuación,



ésta se puede realizar mediante punción guiada por ultrasonido con porcentaje mayor de éxito.¹⁶

Tromboembolia pulmonar

Ante la sospecha de embolia pulmonar se debe buscar de manera intencionada la dilatación del ventrículo derecho en la ventana apical cuatro cámaras como paraesternal eje corto o eje largo, así como pérdida de la relación entre el ventrículo derecho e izquierdo (diámetro del ventrículo izquierdo/diámetro del ventrículo derecho) >1.2 , disfunción septal con movimiento paradójico del tabique y desplazamiento hacia el ventrículo izquierdo, vena cava dilatada sin cambios ventilatorios o la localización del trombo en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores.¹⁹

Choque hipovolémico

En un paciente con choque hipovolémico el protocolo de estudio incluye la evaluación de la vena cava inferior, valoración de ultrasonido pulmonar y evaluación cardíaca básica. En este caso los hallazgos se distinguen por la ausencia de congestión pulmonar con una vena cava inferior pequeña colapsable durante la ventilación y en ciertos casos colapso de cámaras cardíacas, como datos clave en esta entidad que permitirán, además, guiar el tratamiento hídrico.^{17,19}

Evaluación vascular

Otro punto a resaltar de la utilidad del ultrasonido como herramienta indispensable para el clínico es la exploración vascular y ésta tendrá especial utilidad ante la sospecha de embolia pulmonar en la que se buscará el sitio de origen realizando una exploración intencionada en dos sitios, que son la vena femoral en su parte más proximal y en el hueco poplíteo identificaremos las venas por su forma más ovalada, facilidad de compresión al ejercer presión con el transductor,

además, éstas muestran cambios dinámicos en su diámetro con la ventilación.²⁰ Si el vaso no colapsa, puede indicar un coágulo intraluminal que en un inicio puede no generar una imagen característica y posteriormente evolucionar a una estructura visible; una vez que se ha identificado el coágulo es necesario realizar un corte longitudinal del vaso para evaluar su extensión.²⁰

El protocolo de exploración vascular se debe iniciar en todo paciente con inestabilidad hemodinámica con el fin de identificar la probable causa del deterioro hemodinámico del paciente, debemos recordar que en la mayor parte de las embolias no tendremos un sitio identificado de origen, por lo que la ausencia de un coágulo en los sitios de búsqueda no descarta la embolia pulmonar como causa de deterioro hemodinámico.

En el protocolo de exploración vascular se puede explorar la aorta abdominal en la que puede identificarse el aneurisma con la dilatación de más de 3 cm en un corte transversal y longitudinal, tomando como referencia de diámetros normales 2 cm en varones (1.7 ± 0.2 cm) y 1.7 cm en mujeres (1.5 ± 0.2 cm); un diámetro mayor a 5 cm implica un riesgo muy alto de rotura.²⁰ Para realizar la medición se sugiere hacer un corte longitudinal para no subestimar el diámetro con un corte transversal, la medición se debe realizar del sitio de mayor diámetro teniendo en cuenta la pared externa del aneurisma (Figura 14).

Colocación de accesos vasculares

Otra aplicación del protocolo de exploración vascular es como auxiliar durante la realización de accesos vasculares, de hecho, debido a la mayor seguridad que brinda durante el procedimiento, en la actualidad las guías de accesos vasculares recomiendan su uso siempre que se cuente con el equipo y adiestramiento necesarios. La principal justificación para el uso

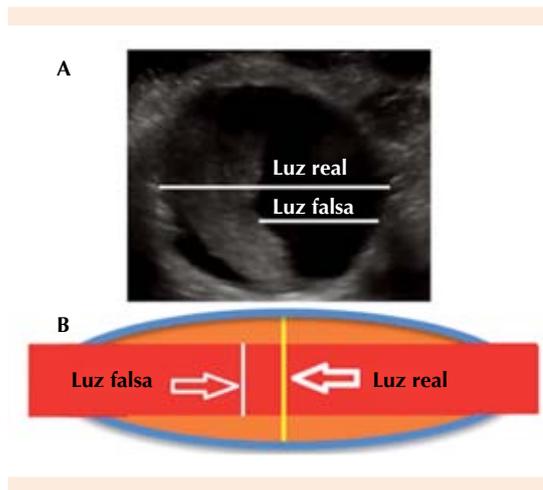


Figura 14. A. Aneurisma aórtico con disección de su pared en el que se observa una luz real y una falsa. B. Representación esquemática de corte transversal de aneurisma aórtico con luz falsa y real.

del ultrasonido como herramienta en accesos vasculares es limitar las complicaciones, porque debido a las variaciones anatómicas, realizar un acceso vascular por referencias anatómicas implica un riesgo elevado de complicaciones, como falla en la colocación como principal colocación (25%), seguida de la punción arterial (5%) en el acceso yugular. El acceso subclavio tiene como principal complicación la falla en la punción (12%), seguida de la punción arterial (3.2-4.9%) y el neumotórax (1.5-2.8%).¹²

Una vena tiene como principales características la fácil compresibilidad, la existencia de cambios en su diámetro con el ciclo ventilatorio y con mayor adiestramiento puede evaluarse mediante técnicas de doppler pulsado y color con lo que aumenta el porcentaje de éxito y requiere una curva de aprendizaje relativamente corta.

Protocolo abdominal

Una de las principales complicaciones que involucran la instrumentación de la vía aérea superior es la aspiración pulmonar. En Estados

Unidos se reporta una incidencia de 1 por cada 14,500 pacientes sometidos a intubación electiva y con ayuno previo, cifra que se incrementa de manera significativa durante la intubación en situaciones de urgencia. La mortalidad por aspiración de contenido gástrico es de 30 a 70%, evento directamente proporcional a la cantidad y características del material aspirado.²¹

El ultrasonido es de utilidad en la evaluación del contenido y volumen gástrico, parámetro de gran importancia, en especial en situaciones de intubación de urgencia con el objetivo de disminuir el riesgo de aspiración.²²

La técnica ultrasonográfica se basa en la insonación en varias proyecciones del estómago, lo que ayuda a medir mejor el área transversal del antro gástrico y de esta manera hacer diferentes mediciones que permitan la correcta medición del volumen gástrico y las características de su contenido.²⁰

Las ventanas descritas para la insonación gástrica son las siguientes (Figura 15):



Figura 15. A. Ventana subcostal para la evaluación ultrasonográfica del volumen gástrico. B. Ventana transesplénica. LHI: lóbulo hepático izquierdo; VCI: vena cava inferior; VMS: vena mesentérica superior; CG: cuerpo gástrico; LHI: lóbulo hepático izquierdo; CTA: corte transversal del antro gástrico.



Ventana epigástrica

El transductor se coloca sagitalmente en la región epigástrica, girando en sentido de las manecillas del reloj y en forma opuesta hasta obtener una vista adecuada de la sección transversal del antro, teniendo como referencias anatómicas el lóbulo hepático izquierdo, la vena cava inferior y la vena mesentérica superior. Una vez localizado el estómago, se mide el diámetro lateral y anteroposterior, mismos que se multiplican y se obtiene el área gástrica transversal en cm^2 .^{22,23}

Ventana subcostal

Se coloca el transductor en forma sagital y ligeramente angulado hacia el área subcostal izquierda, girando nuevamente el transductor en contra y hacia las manecillas del reloj para localizar el antro gástrico. En esta ventana se puede observar el corte transversal del cuerpo gástrico teniendo como referencia a la derecha un corte transversal hepático, la vena cava inferior y la vena mesentérica superior.²³

Ventana transesplénica

Se coloca el transductor en el margen subcostal izquierdo a nivel de la línea axilar media, desplazando el transductor en forma de abanico de izquierda a derecha hasta observar el fondo gástrico, teniendo como referencia anatómica el hilio esplénico.

Con base en el conocimiento generado por la ultrasonografía gástrica se acuñó el concepto de "estómago de riesgo". Bouvet lo define cuando el volumen gástrico supera 0.8 mL/kg de peso, medido por ultrasonido transversal en el antro gástrico.

Después de realizar la medición del área gástrica transversal (AGT), el resultado se utiliza para

calcular el volumen intragástrico mediante la siguiente fórmula propuesta por Perlas:

Volumen = $27.0 + [14.6 \times \text{ATG en cm}^2 - (1.28 \times \text{edad en años})]$, medido en decúbito lateral derecho. Este modelo puede predecir volúmenes de 0 a 500 mL y es válido para pacientes adultos. La sensibilidad y especificidad de este modelo es de 100%, que lo convierte en el patrón de referencia para la valoración no invasiva del estómago en riesgo de aspiración gástrica pulmonar. El margen de error de la medición es de ± 6 mL. Se sugiere que un volumen de 100 mL es común en adultos en ayuno y se correlaciona con un volumen seguro para hacer procedimientos.²³

Protocolo FAST abdominal

Otro protocolo de utilidad para el médico internista es el protocolo FAST (*Focused Assessment of Sonography for Trauma*) y tiene como prioridad identificar líquido colectado en la cavidad abdominal realizando la búsqueda en las áreas de mayor acumulación, como el cuadrante superior derecho o el espacio hepatorenal, conocido como espacio de Morrison (Figura 16), el cuadrante superior izquierdo o el espacio periesplénico y el espacio que se forma alrededor de la vejiga en el que evalúa el fondo de saco de Douglas y el espacio rectovaginal en mujeres o rectovesical en hombres.^{3,5,24,25}

Las imágenes anecoicas (oscuras) representan líquido, con la capacidad de detectar colecciones de incluso 100 mL.²⁶

El uso del ultrasonido enfocado a la clínica no tiene el objetivo de realizar un estudio de gabinete con un reporte detallado, su objetivo es responder preguntas con base en la clínica para obtener una evaluación más objetiva, ofrecer un mejor diagnóstico, implementar el tratamiento específico y dar seguimiento en tiempo real con estrecha vinculación con la evaluación clínica.



Figura 16. Espacio hepatorenal (espacio de Morrison) de características normales.

CONCLUSIÓN

La Medicina Interna es una disciplina que centra su actividad en la deducción clínica, que en los últimos años se ha favorecido de un gran armamentario tecnológico. La ultrasonografía se había concentrado en la práctica del radiólogo, pero en los últimos años su implementación a la cabecera del enfermo ha permitido hacer más objetiva nuestra práctica, enriqueciendo la actividad clínica. Es necesario que se implemente en la formación del internista un adiestramiento en ultrasonografía básica aplicada a la clínica, hecho que no compite con la práctica del radiólogo, sino que enriquece al clínico, porque es una extensión más de sus sentidos, muy semejante al estetoscopio o al martillo de reflejos, lo que de seguro repercutirá de manera positiva en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos y pondrá al internista a la vanguardia de la práctica de la medicina. El médico clínico debe romper el paradigma del estetoscopio como única herramienta diagnóstica indispensable en su práctica diaria, los diagnósticos y el seguimiento guiados por ultrasonido simplifican

la práctica clínica y mejoran la calidad y seguridad de la atención médica.

REFERENCIAS

1. Shriki J. Ultrasound physics. *Crit Care Clin* 2014;30:1-24.
2. Gibbs V, Cole D, Sassano A. *Ultrasound Physics and Technology*. China: Elsevier Health Sciences, 2009.
3. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008;134:117-125.
4. Lobo V, Weingrow D, Perera P, Williams SR, Gharahbaghian L. Thoracic ultrasonography. *Crit Care Clin* 2014;30:93-117.
5. Chiumello D, Froio S, Bouhemad B, Camporota L, Coppola S. Clinical review: Lung imaging in acute respiratory distress syndrome patients - an update. *Crit Care* 2013;17:243.
6. Arbelot C, Ferrari F, Bouhemad B, Rouby JJ. Lung ultrasound in acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:70-74.
7. Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, López-Milena G. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva* 2010;34:620-628.
8. Vollmer I, Gayete A. Ecografía torácica. *Archivos de Bronconeumología* 2010;46:27-34.
9. García BP, Gallego GM, Pereira BD, Sánchez PM. La ecografía torácica en la enfermedad pleuro-pulmonar. *Radiología [Internet]* 2012; disponible en: www.elsevier.es
10. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-591.
11. Quintana Puerta JE. Ecografía para anestesiólogos. *Rev Col Anestesiol* 2013;42:33-36.
12. Maecken T, Grau T. Ultrasound imaging in vascular access. *Crit Care Med* 2007;35:S178-S185.
13. Wu TS. The CORE Scan: Concentrated Overview of Resuscitative Efforts. *Crit Care Clin* 2014;30:151-175.
14. Ayueta JM, Clau-Terré F, Ochagavía A, Vicho PR. Papel de la ecocardiografía en la monitorización hemodinámica de los pacientes críticos. *Med Intensiva* 2012;36:220-232.
15. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol* 2005;101:209-212.
16. Goodman. The role of bedside ultrasound in the diagnosis of pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5:72-75.
17. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavía A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. 2012;36:45-55. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569111001161>



18. Breikreutz R, Price S, Steiger HV, Seeger FH, et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and periresuscitation of emergency patients: A prospective trial. *Resuscitation* [Internet] 2010;81(11):1527-1533. Disponible en: <http://www.resuscitationjournal.com/article/S0300957210004168/fulltext>
19. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 1999;21:700-707.
20. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:29-56.
21. Carrillo ER, Carrillo-Córdova JR. Patrones ultrasonográficos pulmonares en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2011;25:24-32.
22. Perlas A, Chan VWS, Lupu CM, Mitsakakis N, Hanbidge A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Anesthesiology* 2009;111:82-89.
23. Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, Handley LJ, et al. The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis. *Anesth Analg* 2006;103:941-947.
24. Lichtenstein D, Karakitsos D. Integrating lung ultrasound in the hemodynamic evaluation of acute circulatory failure (the fluid administration limited by lung sonography protocol). *J Crit Care* 2012;27:533.e11-9.
25. Gracias VH, Frankel HL, Gupta R, Malcynski J, et al. Defining the learning curve for the Focused Abdominal Sonogram for Trauma (FAST) examination: implications for credentialing. *Am Surg* 2001;67:364-368.
26. Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, Albert NP, et al. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *J Trauma* 1995;39:375-380.



Enfermedad ampollosa diabética

RESUMEN

La enfermedad ampollosa diabética es una enfermedad ampollosa espontánea, no inflamatoria, de la piel distal, que afecta únicamente a pacientes con diabetes mellitus; es una entidad poco frecuente, al momento sólo se han reportado aproximadamente 100 casos desde su primera descripción en 1930. Comunicamos el caso de una paciente de 57 años que acudió a consulta por un traumatismo craneoencefálico; sin embargo, a la exploración se encontraron ampollas distales y se inició el protocolo de estudio de la paciente. Se revisa también la bibliografía.

Palabras clave: enfermedad ampollosa diabética, *bullosis diabeticorum*, manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus.

Andrés Domínguez-Borgúa¹
Diana Vide Sandoval-Cabrera²
Víctor Francisco Izaguirre-Gutiérrez³
Cristhian Omar Gutiérrez-Sánchez⁴

¹ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

² Residente de cuarto año de Medicina Interna.

³ Residente de segundo año de Medicina Interna.

⁴ Residente de primer año de Medicina Interna.

Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMYM.

Diabetic Blistering Disease

ABSTRACT

Bullosis diabeticorum is a bullous, spontaneous and non-inflammatory condition of distal skin affecting only patients with diabetes mellitus; it is a rare condition, only about 100 cases have been reported since its first description in 1930. We report the case of a 57-years-old female patient who consulted by a head trauma, but at the exploration blisters were found in distal members and began the study protocol of the patient. We present a review of the literature.

Key words: diabetic blistering disease, bullosis diabeticorum, cutaneous manifestations of diabetes mellitus.

Recibido: 30 de octubre 2013

Aceptado: 27 de marzo 2014

Correspondencia: Dr. Andrés Domínguez Borgúa
Hospital Regional Tlalnepantla
Av. Paseo del Ferrocarril 88
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México
dr_dominguezb@hotmail.com
drizaguirreg@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Borgúa A, Sandoval-Cabrera DV, Izaguirre-Gutiérrez VF, Gutiérrez-Sánchez CO. Enfermedad ampollosa diabética. Med Int Méx 2014;30:468-473.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 57 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 desde hacía 18 años en tratamiento en un inicio con hipoglucemiantes orales y posteriormente con insulina glargina a dosis de 35 UI/día, con mal control; también padecía hipertensión arterial sistémica de cinco años de diagnóstico en tratamiento con losartán con hidroclorotiazida cada 12 horas. Oclusión tubaria bilateral hacía 29 años.

Inició su padecimiento actual el 9 de mayo de 2013 por la noche, posterior a la ingestión de alimentos, comenzó con mareo, cayó de su plano de sustentación, lo que provocó traumatismo craneoencefálico en la región frontal izquierda del cráneo posterior a contusión con el piso, atribuido a un síncope.

Los familiares la encontraron con pérdida del estado de alerta, sin relajación de esfínteres ni crisis convulsivas, por lo que decidieron trasladarla a la Unidad de adscripción de Cuautitlán Izcalli, donde fue valorada neurológicamente y se decidió realizar tomografía axial computada de cráneo, misma que no mostró alteraciones; sin embargo, a la exploración física se encontraron lesiones ampollosas, por lo que la paciente fue referida al servicio de Medicina Interna, donde se encontró con escala de Glasgow de 14 puntos (M6 V5 O4), deshidratación de la piel, las mucosas y los tegumentos, pupilas isocóricas, campos pulmonares con murmullo vesicular, ruidos cardiacos rítmicos, sin agregados, abdomen globoso, blando, depresible, sin datos de irritación peritoneal, extremidades superiores sin alteraciones, las inferiores con edema y 15 lesiones ampollosas de diferente tamaño, desde 1 hasta 5 cm (algunas ampollas en fase de erosión), tensas, con aparente contenido hemático, con borde hemático, no pruriginosas, no dolorosas, de predominio en ambos tobillos (Figura 1), signos de Nikolsky y Asboe-Hansen negativos, a la



Figura 1. Lesiones ampollosas.

exploración neurológica se evidenció neuropatía sensitiva bilateral “en calcetín”.

Los estudios de laboratorio arrojaron lo siguiente: leucocitos 8.30, neutrófilos 83.9%, hemoglobina 11.0, hematócrito 32.4%, VCM 86.1, HCM 29.1, plaquetas 21,000; examen general de orina: leucocitos incontables, eritrocitos incontables, células epiteliales ++, bacterias +++, densidad 1.07, glucosa negativo, proteínas ++, sangre +++, nitritos negativo. Glucosa 201.8 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, BUN 42 mg/dL, urea 89.88 mg/dL, Na 135.7 mEq/L, K 3.74 mEq/L, Cl 109.2 mEq/L, bilirrubina total 4.9 mg/dL, bilirrubina directa 3.9 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.0 mg/dL, AST 20 UI/L, ALT 19 UI/L, albúmina 2.0 g/dL, GGT 57 UI/L, fosfatasa alcalina 155 mg/dL, deshidrogenasa láctica 365 UI/L, INR 1.57, TP 18.8s, TTPa 29.8s; frotis sanguíneo periférico: linfocitos 15, monocitos 6, segmentados 71, bandas 6, eosinófilos 2, hipocromía ++, acantocitosis +++,

plaquetas cualitativamente bajas. El ultrasonido hepático fue normal.

Se inició tratamiento empírico contra la infección de las vías urinarias y posterior a éste hubo elevación de la cuenta plaquetaria, la trombocitopenia se atribuyó al proceso infeccioso porque previamente se descartaron causas infecciosas virales que pudieran causar la trombocitopenia. Posteriormente se realizó cultivo del líquido de las ampulas para descartar infección secundaria; sin embargo, no hubo crecimiento de patógenos.

La biopsia de piel de la zona afectada y de piel sana reportó una vesícula intraepidérmica, sin mostrar acantólisis, en la base se observó material de fibrina (Figura 2). En los vasos adyacentes se observaron neutrófilos y linfocitos que disecaban la pared de las mismas (Figura 3). Se realizó el diagnóstico de enfermedad ampollosa diabética.

Se inició tratamiento con sulfato de cobre para secar las lesiones y como bacteriostático se mantuvo el mismo tratamiento, con el que egresó. La Figura 4 muestra las lesiones al egreso de la paciente.

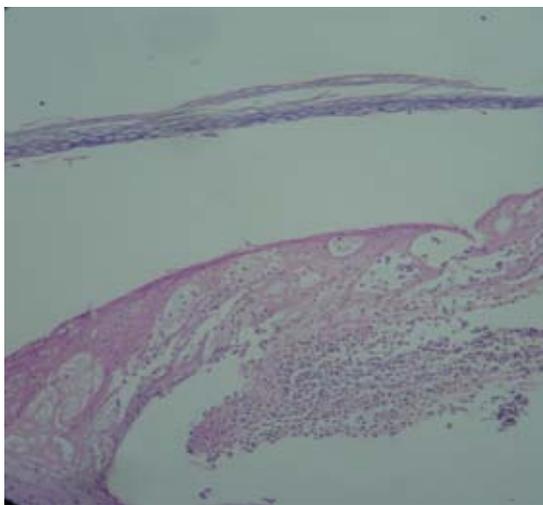


Figura 2. Vesícula intraepidérmica.

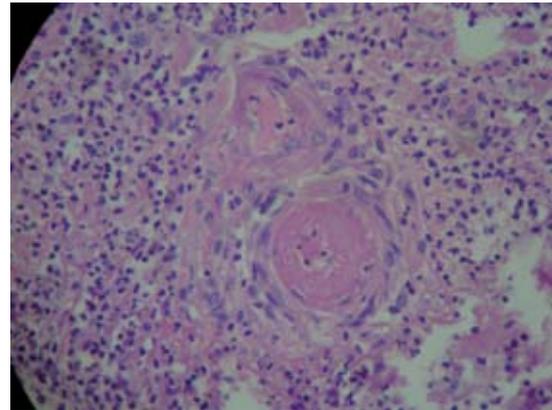


Figura 3. Infiltrado perivascular de neutrófilos y linfocitos.



Figura 4. Lesiones ampollosas después del tratamiento secante con sulfato de cobre.

Con miras a estandarizar el abordaje diagnóstico con el fin de reducir tiempos y costos para realizar el diagnóstico y tener un mejor tratamiento, proponemos un algoritmo diagnóstico para los pacientes con enfermedades ampollosas (Figura 5).

DISCUSIÓN

La enfermedad ampollosa diabética es una entidad ampollosa espontánea no inflamatoria de la piel acral que afecta únicamente a los pacientes con diabetes mellitus. Kramer fue el primero en reportar lesiones pseudoampollosas en pacientes

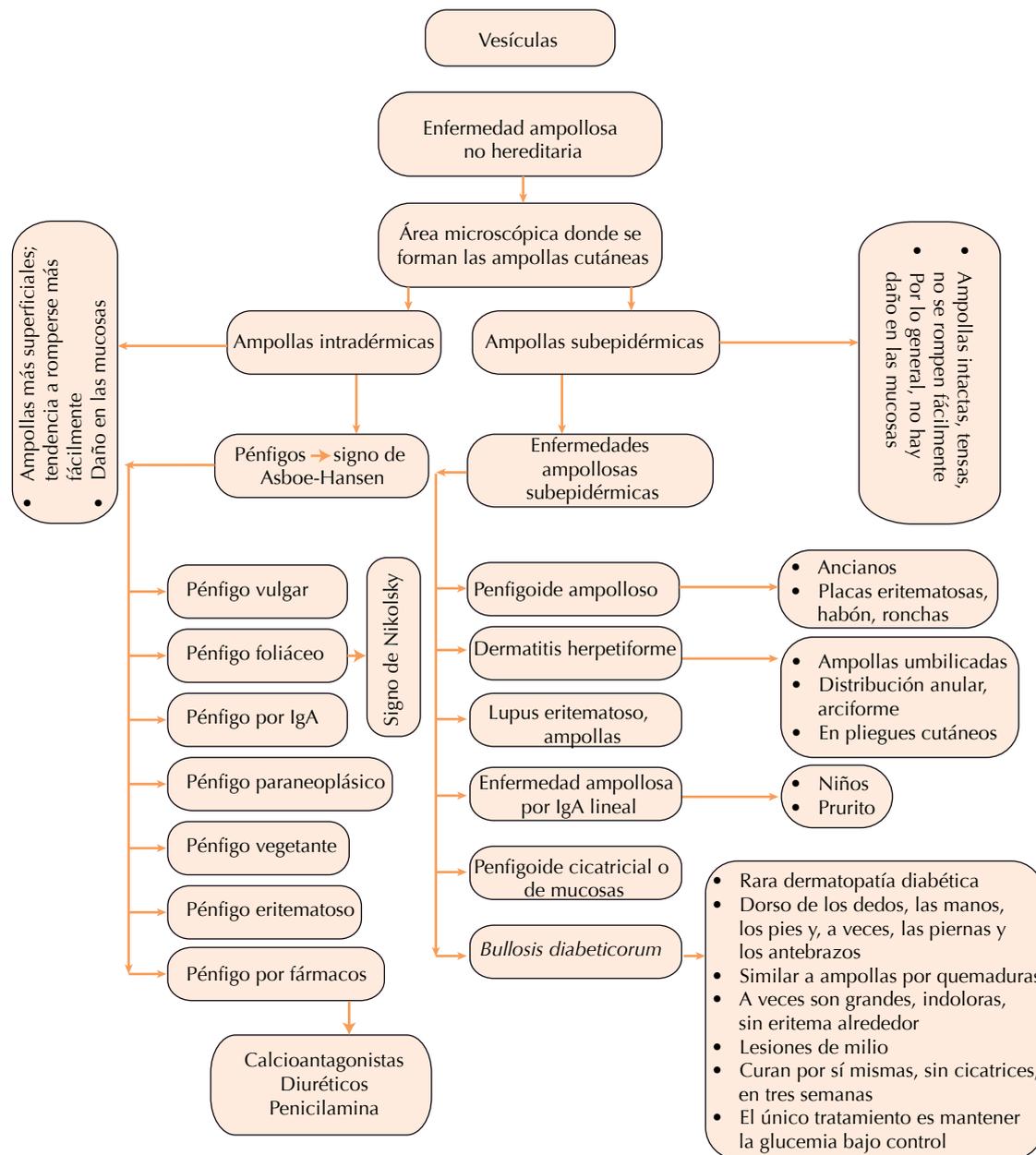


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de enfermedades ampollosas.

diabéticos en 1930;¹ Rocca y Pereyra caracterizaron por primera vez esta enfermedad como una flictena (que aparece como una ampolla

inducida por quemadura) en 1963;² Cantwell y Martz en 1967 reportaron cuatro casos de pacientes con ampollas en las extremidades, que

mediante histología se comprobó que se trataban de vesículas intraepidérmicas con material amorfo y heterogéneo. Tras la comunicación de estos casos se acuñó el término de *bullosis diabeticorum*. En nuestro idioma se denomina enfermedad ampollosa de la diabetes o ampollas diabéticas.³ Aproximadamente 100 casos de esta enfermedad se han publicado desde su primera descripción en 1930.

La causa de la enfermedad ampollosa diabética no se conoce aún. Los pacientes con diabetes han mostrado tener un umbral más bajo para la formación de ampollas inducidas por succión y, debido al predominio de las partes distales en las ampollas diabéticas, se especula el papel del traumatismo en la formación de las lesiones; sin embargo, el traumatismo no explicaría las múltiples lesiones en varios lugares. La fisiopatología es probablemente multifactorial. Muchos pacientes padecen nefropatía, neuropatía o retinopatía, las ámpulas diabéticas son más comunes en pacientes con cardiopatía, angiopatía periférica o ambas. La hialinosis de pequeños vasos de la zona que se encuentra en las muestras de biopsia ha llevado a algunos autores a especular que exista una microangiopatía asociada con la inducción de ampollas.⁴ En los pacientes con nefropatía la formación de ampollas se relaciona con la exposición a los rayos ultravioleta. Se han planteado condiciones específicas que pueden tener un papel importante en la génesis de las ámpulas, como la vibración, alteraciones en electrolitos (magnesio y calcio), la presión, la temperatura y la isquemia microangiopática.⁵⁻⁷

Las ampollas diabéticas aparecen de manera espontánea y súbita, a menudo por la noche, y por lo general sin antecedente de traumatismo; suelen ser asintomáticas; sin embargo, pueden manifestarse molestias leves que se describen como quemantes. Las ampollas son tensas, no dolorosas a la palpación, rodeadas de piel sana

sin datos de eritema, son múltiples y de varios tamaños. Estas ámpulas afectan habitualmente los pies o ambas piernas, pero también pueden afectar los dedos de las manos o los pies, las manos y los brazos (muy rara vez el tronco). Las lesiones desaparecen espontáneamente en dos a seis semanas y generalmente no dejan cicatriz, cuando lo hacen puede aparecer atrofia del sitio. López y su grupo, en 2009, comunicaron el caso de dos pacientes con prediabetes con enfermedad ampollosa diabética. Lipsky y colaboradores, en el año 2000, realizaron una de las revisiones más grandes de pacientes con enfermedad ampollosa diabética (12 pacientes en 8 años) y se obtuvo que el grupo de edad afectado varía de 40 a 77 años;⁸ sin embargo, hay bibliografía que reporta casos desde la edad de 17 años.⁹ Hay más afección en el género masculino, con proporción de 2:1 con respecto a las mujeres. Las ampollas pueden volver a aparecer en el mismo sitio que afectaron previamente.¹⁰ Un estudio de 350 pacientes diabéticos reveló que de las manifestaciones cutáneas, las ampollas diabéticas corresponden a 0.6% y en otro estudio no se encontraron pacientes con ampollas.^{11,12}

Se puede realizar biopsia de las lesiones para distinguirlas de otros padecimientos ampollosos similares, como el pénfigo ampollosa no inflamatorio, epidermolisis ampollosa, porfiria cutánea tarda y ampollas secundarias a fármacos;¹³ entre los diagnósticos diferenciales está el pénfigo paraneoplásico, que se ha asociado con neoplasias del sistema linfóide, ya sean malignas (leucemia linfática crónica o linfoma no Hodgkiniano) o benignas (enfermedad de Castleman, timoma). Se debe realizar aspiración del fluido mediante técnica estéril para descartar infección primaria o secundaria.⁴

Existen tres tipos de ámpulas diabéticas: el más común es el que contiene fluido estéril y se cura sin dejar cicatriz; en términos histológicos



se observan hendiduras intraepidérmicas sin acantólisis y pueden situarse desde la capa subcorneal a la suprabasal. El segundo tipo es hemorrágico y se cura dejando atrofia en la piel afectada; desde el punto de vista histológico, existe división por debajo de la unión dermoepidérmica con destrucción de las fibrillas de anclaje. El tercer tipo implica en su mayor parte ampollas múltiples que no dejan cicatrices en zonas expuestas al sol; en términos histológicos muestran la separación de la lámina lúcida. Se ha realizado inmunofluorescencia en las biopsias de los pacientes sin encontrar alteraciones en la mayoría; en algunos casos se observa IgM, complemento y fibrinógeno en las paredes de los vasos sanguíneos.^{7,14}

La microscopia electrónica ha mostrado separación de la membrana celular de la lámina basal, precedida de la pérdida de filamentos de anclaje y medio-desmosomas. Esta heterogeneidad puede suponerse por el resultado de diferentes eventos patológicos o estadios diferentes de la misma enfermedad.^{4,7,14}

El tratamiento en esta afección es innecesario por ser de alivio espontáneo. Deben mantenerse las ámpulas intactas siempre que sea posible para mantenerlas estériles y evitar infección secundaria.^{14,15}

REFERENCIAS

1. Kramer D. Early or warning signs of impending gangrene in diabetes. *Med J Rec* 1930;132:338-342.
2. Rocca F, Pereyra E. Phlyctenar lesions in the feet of diabetic patients. *Diabetes* 1963;12:220-222.
3. Cantwell A, Martz W. Idiopathic bullae in diabetics. *Bullosis diabeticorum*. *Arch Dermatol* 1967;96:42-44.
4. Poh-Fitzpatrick M, Elston D, Junkins-Hopkins J. Bullous disease of diabetes. *Medscape reference* 2012.
5. Basarab T, et al. Bullous diabeticorum. A case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:21-22.
6. Sreedevi C, et al. Dermatologic lesions in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2002;31:147-159.
7. Ferringer T, Miller OF. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002;20:483-492.
8. Lipsky B, Baker P, Ahroni J. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 2000;39:196-200.
9. Allen G, Hadden D. Bullous lesions of the skin in diabetes (bullosis diabeticorum). *Br J Derm* 1970;82:210.
10. Ngo B, et al. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:225-237.
11. Ahmed K, et al. Prevalence of cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21:76-79.
12. Ghulam H, et al. Cutaneous manifestations of type-II diabetes mellitus. *J Lum Hs* 2008;12.
13. Hurley M, Mattox A. Diagnosis and management of bullous disease. *Clin Geriatr Med* 2013;29:329-359.
14. Hayat A. Updates in the management of cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *World Appl Sci J* 2010;8:394-399.
15. Craike P. Bullous diabeticorum: a treatment conundrum. *J Foot Ankle Res* 2011;4:12.



Variante AMAN del síndrome de Guillain-Barré en un paciente de 40 años de edad

RESUMEN

La polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, o síndrome de Guillain-Barré, es una enfermedad autoinmunitaria progresiva que se manifiesta de manera secundaria a un proceso infeccioso viral en casi 60 a 70% de los casos, con recuperación espontánea, que se distingue por debilidad muscular, con posterior parálisis motora, simétrica, con o sin pérdida de la sensibilidad y puede acompañarse de alteraciones autonómicas. En la variante neuropatía motora axonal aguda (AMAN), la lesión afecta las terminales nerviosas, ocurre neuropatía axonal mediada por macrófagos, bloqueo de los canales iónicos en el axolema y la infiltración linfocitaria puede ser escasa o nula. Se comunica el caso de un paciente de 40 años de edad con esta variante axonal del síndrome de Guillain-Barré.

Palabras clave: polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, síndrome de Guillain-Barré, variante neuropatía motora axonal aguda, variante AMAN.

Andrés Domínguez Borgúa¹
Alfredo Valenzuela Plata²
José Andrés Jiménez Sánchez³
José Luis Méndez Chagoya³
Anabel Bailón Becerra⁴
Alan Gabriel Nophal Cruz⁴

¹ Jefe del servicio de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Residente de segundo año de Medicina Interna.

⁴ Residente de primer año de Medicina Interna.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, ISSEMyM.

Variant AMAN of the Guillain-Barre Syndrome in a 40-Year-Old Male Patient

ABSTRACT

Acute inflammatory polyradiculoneuropathy, or Guillain-Barre syndrome, is a progressive autoimmune disease manifested secondary to a viral infectious process in almost 60% to 70% of cases, with spontaneous recovery, that is characterized by muscle weakness, motor and symmetric paralysis, with or without lost of sensitivity that may be accompanied by autonomic disorders. In the acute motor axonal neuropathy variant (AMAN), lesion affects nerve terminals, there is axonal neuropathy mediated by macrophages, blockage of ion channels in the axolema and the lymphocitary infiltration may be limited or null. This paper reports the case of a 40-year-old male patient with this axonal variant of Guillain-Barre syndrome.

Key words: acute inflammatory polyradiculoneuropathy, Guillain-Barre syndrome, acute motor axonal neuropathy variant, AMAN variant.

Recibido: 26 de noviembre 2013

Aceptado: 29 de abril 2014

Correspondencia: Dr. José Andrés Jiménez Sánchez
horus04@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Borgúa A, Valenzuela-Plata A, Jiménez-Sánchez JA, Méndez-Chagoya JL y col. Variante AMAN del síndrome de Guillain-Barré en un paciente de 40 años de edad. Med Int Méx 2014;30:489-495.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años de edad con una variante axonal del síndrome de Guillain-Barré, con los siguientes antecedentes: contador público, casado, católico, antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 por parte de su madre y un hermano e hipertensión por parte de dos hermanos. Antecedentes personales no patológicos: vivienda propia construida de materiales perdurables con todos los servicios básicos de urbanización, negó hacinamiento y promiscuidad, refirió convivencia con un perro, hábitos higiénicos regulares y alimenticios en mala cantidad y calidad. Negó haber hecho viajes recientes, la última vacunación que recibió fue contra influenza dos años previos a su ingreso sin reacciones aparentes. Antecedentes personales patológicos: negó enfermedades crónico-degenerativas, infecciones recientes, padecimientos alérgicos, transfusiones, tabaquismo y alcoholismo; refirió haber sufrido un accidente automovilístico un año antes del ingreso, con impacto frontal a baja velocidad, sin secuelas de lumbalgia o cervicalgia. Antecedentes quirúrgicos: apendicetomía 20 años antes, cirugía de clavícula derecha por fractura de la misma 12 años atrás y orquiectomía derecha un año previo al ingreso sin complicaciones.

Su padecimiento actual lo inició cuatro semanas previas a su ingreso con cuadro caracterizado por dolor en la pierna derecha, punzante, intensidad 7/10 durante dos días, posteriormente se agregó alteración de la marcha por debilidad muscular de ambas piernas, negó otro síntoma acompañante, por lo que acudió a atención de primer nivel en donde se le administró complejo B, sin alivio del cuadro, por lo que acudió nuevamente con el médico familiar una semana después, en donde se le inició protocolo de estudio; sin embargo, se decidió su envío al Hospital Regional de Tlalnepantla (clínica de segundo nivel correspondiente) para estudiarle con mayor

detalle, debido a no encontrar la causa aparente de su padecimiento y al agregarse disminución de la fuerza muscular de ambos brazos y dificultad para la escritura, por lo que en esta unidad se decidió su ingreso para ser estudiado por parte del servicio de Medicina Interna para protocolo de polineuropatía vs miopatía. A su ingreso el paciente refirió sólo dificultad para la marcha que refería “en puntas”, así como dificultad para escribir, sin otro síntoma acompañante.

A la exploración el paciente se encontró con signos vitales dentro de parámetros normales, edad aparente igual a la cronológica, consciente, orientado en sus tres esferas, sin alteración craneofacial, ni en los nervios craneales, con funciones mentales superiores conservadas, sin alteración en la exploración neurológica de cerebelo, cuello sin adenomegalias palpables ni ingurgitación yugular, sin afectación cardiorrespiratoria, genitales sin alteraciones, extremidades con fuerza muscular 4/5 distal, sensibilidad sin alteración, reflejos osteotendinosos ausentes, marcha estepante. Los estudios de laboratorio, el electrocardiograma y la radiografía de tórax fueron normales.

Durante su estancia hospitalaria a lo largo de seis semanas, y dado el contexto del paciente, se investigaron las posibles causas de su padecimiento, como el síndrome de Eaton-Lambert por el antecedente de criptorquidia derecha, el ultrasonido testicular izquierdo y los marcadores tumorales fueron normales, además, las pruebas de función tiroidea tampoco mostraron alteración, por lo que se descartó ese síndrome. Como parte del protocolo diagnóstico de polineuropatía, se realizaron los siguientes estudios al paciente, quien siempre evolucionó asintomático y con mejoría gradual de la fuerza muscular.

Electromiografía: se encontró anormal, indicativa de polineuropatía motora de tipo de degeneración axonal con leve afectación secundaria

a la mielina, de predominio en los miembros inferiores.

Punción lumbar: con aspecto de agua de roca, sedimento con eritrocitos 3-5 por campo, leucocitos 0-1 por campo. Estudio citológico: pH 7.5, densidad 1.010, leucocitos 0 células, eritrocitos 3-5. Estudio citoquímico: glucosa 56 mg/dL, proteínas 76 mg/dL.

Resonancia magnética de cráneo simple: sistema ventricular supra e infratentorial de tamaño y morfología habituales, con hiperintensidad puntiforme en la región frontal bilateral, sugerentes de áreas de gliosis vs áreas de desmielinización. El resto del parénquima, los núcleos de la base, el mesencéfalo, el tallo, el bulbo y la médula con señal y morfología habituales (Figura 1).

Resonancia magnética de la columna cervical, dorsal y lumbar: se encontró con señal ósea normal, con rectificación de la lordosis cervical

y lumbar, sin evidencia de escoliosis. Con discopatía en C4-C5-C6 con protrusión discal central que contactaba la porción ventral del saco dural sin daño neuroforaminal ni radicular. La señal medular sin alteración, con partes blandas normales (Figura 2).

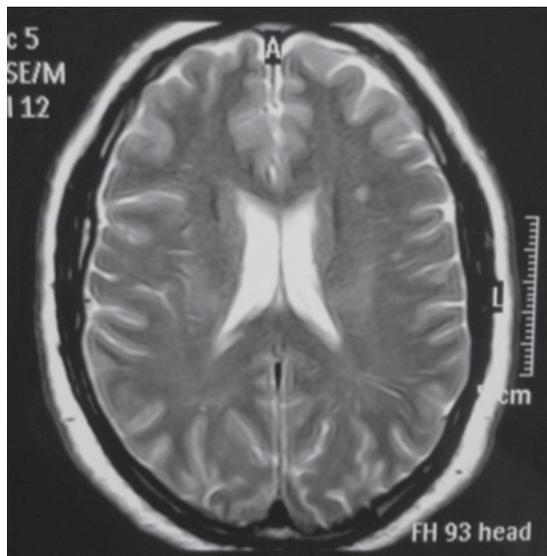


Figura 1. Resonancia magnética de cráneo en T2 con dos lesiones hiperintensas delimitadas de manera periventricular.



Figura 2. Resonancia magnética en T1 en la que no se observan placas de desmielinización o compresión medular.

Anticuerpos antiherpes IgG: positivos 49 unidades (positivo > 1.1 unidades). IgM negativos.

Anticuerpos antirubéola IgG: positivos 18.4 unidades (positivo > 10 UI/mL). IgM negativos.

Anticuerpos antitoxoplasma IgM e IgG: negativos.

Anticuerpos anticitomegalovirus IgG: positivos 43.7 UI/mL (positivo > 14 UI/mL). IgM negativos.

Debido a los resultados de los estudios, se decidió pedir valoración por parte del servicio de Neurología –previa administración de metilprednisolona en pulsos durante cinco días con 1 g IV cada 24 horas– con diagnóstico probable de síndrome de Guillain-Barré vs polineuropatía crónica desmielinizante; sin embargo, luego de la valoración por ese servicio se diagnosticó esclerosis múltiple y se solicitaron anticuerpos antimielina y bandas oligoclonales para revaloración posterior, con los siguientes resultados:

Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo: con método de tinción de plata: negativa.

Anticuerpos antimielina: negativos con 1.56 MoM.

Anticuerpos antigangliósidos IgG: positivos 1:102,400 (normal < 1:800). IgM negativos.

Por lo que se concluyó que el paciente tuvo la variante AMAN del síndrome de Guillain-Barré. A continuación se hace una revisión del tema.

DISCUSIÓN

La polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, o síndrome de Guillain-Barré, es una enfermedad autoinmunitaria progresiva que se manifiesta de manera secundaria a un proceso infeccioso viral en casi 60 a 70% de los casos, con recuperación espontánea, que se distingue por debilidad muscular, con posterior parálisis motora, simétrica, con o sin pérdida de la sensibilidad y puede acompañarse de alteraciones autonómicas.

La debilidad muscular característica del síndrome de Guillain-Barré alcanza su pico máximo a las dos a tres semanas posteriores al inicio de los síntomas y la recuperación es parcial.

Epidemiología

El síndrome de Guillain-Barré es causa común de parálisis neuromuscular en todo el mundo. La incidencia anual se reporta en 1.2 a 2.3 por cada 100,000 habitantes. Afecta casi 1.5 veces más a hombres que a mujeres, predomina en los extremos de la vida: niños mayores de cinco años o adultos mayores. Algunos estudios han identificado una relación entre la incidencia y la predilección estacional, con mayor incidencia en otoño e invierno, lo que se relaciona con las infecciones de vías respiratorias predominantes en esos meses. Los meses con mayor frecuencia de casos fueron de septiembre a febrero (62%) y de marzo a agosto (38%), con incremento del subtipo AMAN en los meses de verano.

Causa

El síndrome de Guillain-Barré se relaciona estrechamente con infecciones previas en casi 60 a 70% de los casos. Entre los antecedentes infecciosos en pacientes con este síndrome destacan la infección por *Campylobacter jejuni* (13 a 39%), citomegalovirus (5 a 22%), virus de Epstein-Barr (1 a 13%) y *Mycoplasma pneumoniae* (5%).

Clasificación

El síndrome de Guillain-Barré se puede subclasificar según las características electrofisiológicas. De acuerdo con esto se puede dividir en seis subtipos electrofisiológicos: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía axonal motora aguda, neuropatía axonal motora sensitiva aguda, neuropatía sensitiva aguda, síndrome de Miller-Fisher y pandisautonomía aguda.

Con respecto a la incidencia mundial de estos subtipos predomina el subtipo polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda en 85 a 90% de los casos en Estados Unidos, Canadá y



Europa. En México y Sudamérica predomina la variedad axonal (30 a 45% de los casos), aunque no existe un registro epidemiológico en México de estas variantes.

Fisiopatología

Los hallazgos fisiopatológicos están confinados al sistema nervioso periférico, la desmielinización inflamatoria multifocal es el marco patológico del síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, el espectro de cambios patológicos varía entre desmielinización extensa y focal en presencia o ausencia de infiltración celular, hasta la aparición de degeneración axonal con o sin infiltrados inflamatorios o desmielinización.

La teoría de mimetismo es uno de los modelos que mejor explica cómo se inicia el síndrome de Guillain-Barré. Esta teoría indica que por medio de un mecanismo de mimetismo molecular entre el agente infeccioso (*C. jejuni*) y los gangliósidos, se producen autoanticuerpos IgM anti-GM1 en la variante AMAN e IgM antiGQ1b en el síndrome de Miller-Fisher. También se ha relacionado la producción de antigangliósidos GM1 IgG e IgM anti-GM2 en citomegalovirus. Numerosos gangliósidos, como el GM1, están presentes en los nódulos de Ranvier, ellos podrían representar blancos susceptibles para ataques autoinmunitarios, los nervios oculomotores son ricos en GQ1b, lo que sugiere una explicación del daño regional en el síndrome de Miller-Fisher asociado con anticuerpos dirigidos contra este gangliósido. Se ha informado un gran número de anticuerpos antiglicolípidos en relación con el síndrome de Guillain-Barré, que incluyen: GM1, asialo-GM1, GM1b, GalNAcGD1a, GD1b, 9-O-acetyl-GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, SGPB y LM1.

Neuropatía motora axonal aguda (AMAN)

La lesión afecta las terminales nerviosas, ocurre neuropatía axonal mediada por macrófagos,

bloqueo de los canales iónicos en el axolema, la infiltración linfocitaria puede ser escasa o nula.

Características clínicas

Las características típicas de manifestación del síndrome de Guillain-Barré son:

Debilidad muscular progresiva de ambos miembros pélvicos o torácicos, con déficit máximo en cuatro a cinco días. Pueden existir patrones ascendentes en casi 62%, generalizados en 22% y descendentes en 17%.

Arreflexia. Ocurre mayor afectación de los reflejos de estiramiento muscular en casi 97% de los pacientes. Puede haber hiporreflexia en 24% de los pacientes y arreflexia en 76%.

Parestesias. Se pueden observar en 64% de los pacientes.

Ataxia y oftalmoplejía. Se ha encontrado en menor porcentaje de pacientes, llega a ocurrir en 8%.

Alteraciones de los nervios craneales. Ocurre en 60% de los casos, de éstos se encuentran con mayor afectación los nervios craneales bulbares IX, X y XI en 53%, los nervios faciales en 35% y finalmente los oculomotores en casi 12% (III, IV y VI).

El comienzo de la recuperación ocurre entre dos y cuatro semanas. Las secuelas son menores y el pronóstico es mejor. Las causas de mortalidad son disautonomía e insuficiencia respiratoria sin signos de dificultad respiratoria. Las recaídas son impredecibles, las formas recurrentes no se logran distinguir en un episodio y puede haber periodos de exacerbación y remisión.

Diagnóstico

Es importante tener en cuenta las características clínicas mencionadas, debido a que en los pa-

cientes en los que aparece por primera vez con debilidad progresiva en más de una extremidad, arreflexia, hiporreflexia, progresión simétrica y ascendente, parestesias o disestesias, afectación de los pares craneales, disfunción autonómica, datos de infección en semanas previas (en las vías respiratorias o gastrointestinal), deberá investigarse el síndrome de Guillain-Barré. La valoración inicial requiere una anamnesis detallada, buscando posibles infecciones virales, bacterianas e inmunizaciones antes de la aparición de los síntomas.

El diagnóstico deberá confirmarse con la punción lumbar. Se sugiere la toma del líquido cefalorraquídeo posterior a la primera semana de iniciados los síntomas, el líquido cefalorraquídeo se distingue por la existencia de proteínas elevadas y ausencia de pleocitosis (leucocitos $<10/\text{mm}^3$). El resultado negativo no excluye la enfermedad y la punción lumbar puede repetirse en 72 horas.

Se recomienda realizar estudios electrofisiológicos para establecer el subtipo neurofisiológico del síndrome y descartar otros padecimientos. Se sugieren los siguientes criterios para confirmar neuropatía axonal motora aguda (AMAN):

1. Disminución de la amplitud del potencial de acción menor a 80% del límite inferior normal.
2. No se demuestra desmielinización.
3. No se observan anormalidades sensoriales.
4. En el estudio de electromiografía se registran ondas positivas y fibrilaciones en los músculos de las extremidades.

La toma de antigangliósidos en líquido cefalorraquídeo también es de utilidad diagnóstica, se observan en casi 60% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré, con sensibilidad de 93% y especificidad de 91%. Los antigangliósidos GM1 tienen dos tipos IgG e IgM, en síndromes motores agudos se observa elevación de IgG GM1, que se relaciona con afección axonal por *C. jejuni* o citomegalovirus. En el caso específico del subtipo AMAN existe elevación de IgG GM1 en 15% de los pacientes. En la infección por citomegalovirus existe igualmente 15% de elevación de antigangliósidos que se relaciona con IgG GM1 y GM2.

gliósidos GM1 tienen dos tipos IgG e IgM, en síndromes motores agudos se observa elevación de IgG GM1, que se relaciona con afección axonal por *C. jejuni* o citomegalovirus. En el caso específico del subtipo AMAN existe elevación de IgG GM1 en 15% de los pacientes. En la infección por citomegalovirus existe igualmente 15% de elevación de antigangliósidos que se relaciona con IgG GM1 y GM2.

CONCLUSIONES

En el contexto del paciente con datos clínicos poco comunes decidió realizarse el abordaje de la polineuropatía con enfoque en una probable polineuropatía desmielinizante aguda, el líquido cefalorraquídeo fue de ayuda sustancial, a pesar de que la toma no se repitió a las 72 horas porque la primera muestra obtenida fue bastante orientativa. Los potenciales evocados en este caso no fueron concluyentes con los datos clínicos del paciente y, junto con la resonancia magnética, de primera instancia nos orientaron a esclerosis múltiple. El paciente respondió adecuadamente al tratamiento con esteroides con mejoría notable en las primeras 48 horas.

Como se evidencia en este caso, el problema fundamental son los datos clínicos atípicos en relación con el cuadro esperado de una polineuropatía desmielinizante aguda, en este caso, una de las formas paralíticas con electrofisiología axonal: la neuropatía motor axonal aguda. El hecho de que se manifieste con líquido cefalorraquídeo de características específicas podría sugerir que es secundario a un proceso infeccioso viral, probablemente citomegalovirus; en otras revisiones se menciona la capacidad de afectar raíces motoras selectivamente. La falta de daño sensitivo clínico y por potenciales evocados permite excluir AMAN y la falta de patrón desmielinizante por el mismo medio dio cabida a confusión hacia el diagnóstico de Guillain-Barré típico. La recuperación y el pronóstico de los



pacientes con esta entidad nosológica se han estudiado ampliamente; se considera recuperación lenta cuando los pacientes no son capaces de caminar por sí solos a seis meses y recuperación rápida cuando los pacientes responden en las primeras cuatro semanas. Un estudio menciona que incluso 10% de los pacientes tienen recuperación lenta, pero ese estudio incluyó una población reducida, lo que podría limitar sus resultados; por lo general se ha establecido que no se puede esperar mayor recuperación más allá de dos a tres años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo-Pérez DL. Síndrome de Guillain-Barré en un Hospital de Referencia en México. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2012;13:15-21.
2. Yu RK. Ganglioside molecular mimicry and its pathological roles in Guillain-Barre syndrome and related diseases. *Infect Immun* 2006;74:6517-6527.
3. Acosta MA. Síndrome de Guillain-Barré. *Revista de posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2007.
4. Van Doorn PA. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939-950.
5. Zúñiga-González EA. Subtipos electrofisiológicos del síndrome de Guillain-Barré en adultos mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:463-468.
6. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Guillain-Barré en el segundo y tercer nivel de atención, Guía de referencia rápida.
7. Khalili-Shirazi A. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome after a recent cytomegalovirus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:376-379.
8. Lunn M, Hughes R. The relationship between cytomegalovirus infection and Guillain-Barre syndrome. *CID* 2011;52.
9. Orlikowski D. Guillain-Barre syndrome following primary cytomegalovirus infection: A prospective cohort study. *CID* 2011;52.
10. Tabbanella G, Nowzri H. Cytomegalovirus-associated periodontitis and Guillain-Barre. *J Periodontol* 2005;76:2306-2311.



Cistitis enfisematosa

RESUMEN

Se comunica el caso de una mujer de 63 años de edad, diabética, en hemodiálisis, con diagnóstico de cistitis enfisematosa. Acudió por padecer síntomas urinarios bajos, neumaturia y fiebre. El urocultivo mostró crecimiento de *Klebsiella pneumoniae*. La tomografía computada evidenció cistitis enfisematosa. La cistitis enfisematosa es una enfermedad poco frecuente, los factores predisponentes incluyen diabetes mellitus y enfermedad renal terminal. El tratamiento conservador con antibióticos, cateterización de la vejiga y estricto control glucémico es generalmente exitoso.

Palabras clave: cistitis enfisematosa, diabetes mellitus tipo 2, infección de vías urinarias.

Venice Chávez-Valencia
Citlalli Orizaga-de la Cruz

Servicio de Nefrología, Hospital General Regional
núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Emphysematous Cystitis

ABSTRACT

We report the case of 63-year-old woman, on haemodialysis with emphysematous cystitis. She was a diabetic patient. She complained of urinary symptoms and pneumaturia, but without fever. Urine culture showed growth of *Klebsiella pneumoniae*. A computed tomography scan was suggestive of emphysematous cystitis. Emphysematous cystitis is a rare clinically entity, predisposing factor include diabetes mellitus and end stage renal disease. A conservative treatment approach using antibiotic therapy, bladder catheterization and strict glycemic control is generally successful.

Key words: emphysematous cystitis, diabetes mellitus type 2, urinary tract infection.

Recibido: 7 de noviembre 2013

Aceptado: 28 de marzo 2014

Correspondencia: Dr. Venice Chávez Valencia
Gral. Manuel de la Peña y Peña Oriente 445
58260, Morelia, Michoacán, México
drvenicehv@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Chávez-Valencia V, Orizaga-de la Cruz C. Cistitis enfisematosa. Med Int Méx 2014;30:474-477.



ANTECEDENTES

Las infecciones de vías urinarias son un problema clínico común en mujeres con diabetes mellitus,¹ es dos a tres veces más frecuente en esta población; 60% de los pacientes con bacteriuria tendrán afección renal.²

La cistitis enfisematosa, descrita por Hueper en 1926,³ es una entidad rara que se distingue por existencia de gas en la pared o la luz de la vejiga.^{4,5} La existencia de gas en la vejiga obliga a descartar antecedentes de instrumentación urológica, fístula vesicovaginal (neoplasias), fístula vesicocólica (diverticulitis, tumores del colon), fístulas vesicoentéricas, absceso pelviano y cistitis enfisematosa.⁴ La existencia de gas es producida por la fermentación de la glucosa por la bacteria en la submucosa y el lumen de la vejiga urinaria;⁶ sin embargo, su mecanismo es poco entendido.

Los factores de riesgo más frecuentes incluyen: diabetes mellitus en 50% de los casos,⁴ vejiga neurogénica, uropatía obstructiva, uso de catéteres uretrales, reflujo vesicoureteral, enfermedad renal terminal e infecciones recurrentes de vías urinarias.⁶ El género femenino es predominantemente el más afectado y los microorganismos causales más frecuentes son *E. coli* en 58% de los casos. Otros organismos implicados son *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Candida sp*, *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis*, *Clostridium perfringens* y *C. welchii*.^{6,7}

Comunicamos el caso de una paciente con cistitis enfisematosa por *K. pneumoniae* con diagnóstico temprano y tratamiento exitoso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 63 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 de 23 años de evolución en tratamiento con insulina glargina,

hipertensión arterial sistémica de 15 meses de diagnóstico en tratamiento con enalapril, insuficiencia renal crónica terminal diagnosticada hacía 15 meses en hemodiálisis desde hacía 12 meses, recibiendo tres sesiones por semana. Negó antecedentes de infecciones recurrentes de vías urinarias.

Inició su padecimiento actual siete días antes de su ingreso con dolor en el flanco izquierdo irradiado a la fosa iliaca izquierda 9/10, fiebre de 39°C, disuria, hematuria macroscópica y neumaturia.

Los estudios de laboratorio al ingreso arrojaron: hemoglobina 11.3 g/dL, leucocitos 13.7 x 10⁹/L, neutrofilia 89.7%, glucosa 256 mg/dL, creatinina 7.8 mg/dL, urea 102 mg/dL, hemoglobina glucosilada 8.7%. Examen general de orina: turbio, pH 8, proteínas 500 mg/dL; en sedimento leucocitos y eritrocitos incontables, piocitos y bacterias abundantes, sin dismorfismo eritrocitario. El urocultivo reportó más de 100,000 unidades formadoras de colonias/mL de *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, resistente a ampicilina, piperacilina-tazobactam, cefazolina, ceftriaxona, aztreonam, tobramicina y ciprofloxacina y sensible a carbapenem y aminoglucósidos. El hemocultivo se reportó sin desarrollo.

El ultrasonido renal reportó riñón derecho de 93 x 39 x 44 mm, riñón izquierdo de 108 x 44 x 45 mm con ectasia, sin litos ni hidronefrosis. La vejiga urinaria estaba distendida, de pared regular, anecoica, bordes definidos, regulares, midió 73 x 61 x 39 con volumen de 91 cc.

La tomografía axial computada abdominal mostró riñón derecho de 98 x 48 mm, riñón izquierdo de 102 x 55 mm, sin litiasis ni gas. El hueco pélvico de la vejiga de morfología y situación normal, densidad homogénea, pared vesical engrosada y con gas en su interior (Figura 1), placas de ateroma calcificadas en la aorta y

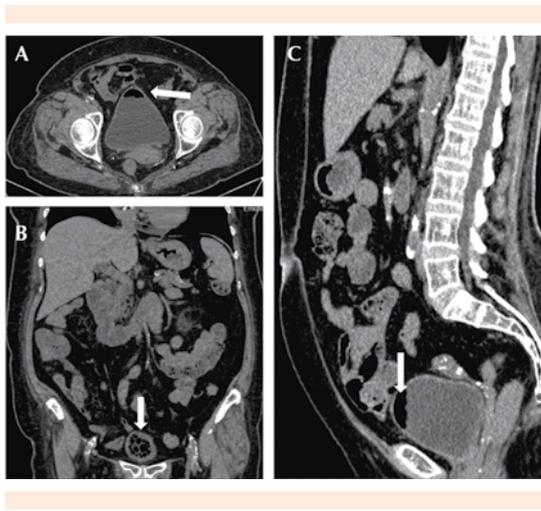


Figura 1. Imagen axial (A), coronal (B) y sagital (C) de pelvis que muestra neumovejiga y engrosamiento de la pared vesical (flecha).

las arterias ilíacas, renales, esplénica, mesentéricas superior y afluentes.

La paciente recibió tratamiento con antibiótico imipenem, colocación de sonda en vejiga urinaria, hidratación intravenosa, sesiones de hemodiálisis y control glucémico estricto con insulina glargina e insulina de acción rápida con respuesta adecuada. Completó el tratamiento de 10 días con carbapenémicos con resultados óptimos, afebril, estudio de imagen de control normal, por lo que egresó sin complicaciones.

DISCUSIÓN

La paciente tenía una infección complicada de vías urinarias, alteraciones funcionales y estructurales del aparato urinario, por lo que su tratamiento difirió de manera sustancial del de las infecciones de vías urinarias no complicadas; con frecuencia este grupo de pacientes están infectados por gérmenes resistentes al tratamiento antibiótico habitual, por lo que es preciso conocer su sensibilidad antibiótica.

Al inicio del tratamiento de las infecciones complicadas de vías urinarias se recomienda siempre asociar cefalosporinas, aminoglucósidos, imipenem-cilastina, piperacilina-tazobactam e intentar la corrección de las alteraciones del aparato urinario.²

En nuestro caso, *K. pneumoniae* mostró BLEE positivo, sensible sólo a amikacina y antibióticos carbapenémicos. La radiografía convencional no mostró gas intravesical⁴ y el estudio ecográfico no evidenció pared vesical engrosada, ni focos irregulares asociados con sombras acústicas en el interior de la luz,⁴ quizá por estar en fase temprana.

Debido al antecedente de hematuria y neumaturia se realizó tomografía axial computada abdominopélvica (el método diagnóstico más utilizado) que demostró la neumovejiga; la tomografía axial computada es la técnica de imagen de mayor sensibilidad para detectar lesiones tempranas y es mejor cuando se trata de evaluar su extensión,^{4,5} asimismo, permite la visión global del contenido pélvico.

Los datos clínicos y los estudios de imagen descartaron las demás afecciones que pueden ocasionar gas en la vejiga.

En 2011 Toyota y su grupo⁶ revisaron 153 casos de cistitis enfisematosa publicados en los últimos 50 años; encontraron una media de edad de 69 años, mayor afección en mujeres (63.4%) y diabetes mellitus en dos terceras partes de los pacientes, características que coinciden con nuestra paciente.

Si bien *E. coli* es causa frecuente de cistitis enfisematosa con 57.1%,⁷ *Klebsiella pneumoniae* es el segundo microorganismo aislado con más frecuencia (21.8%).⁶

El descontrol glucémico crónico en esta paciente fue factor importante a corregir porque se en-



contraba lejos de las metas establecidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), cuya recomendación es mantener concentraciones de Hb1Ac menores de 7% para reducir las complicaciones microvasculares y neuropáticas sin hipoglucemia.⁸

La mortalidad por cistitis enfisematosa es de 7%, puede asociarse con pielitis enfisematosa o pielonefritis enfisematosa, lo que eleva la mortalidad a 20 y 50%, respectivamente.⁵

En este caso el diagnóstico oportuno y el tratamiento apropiado resultaron en un pronóstico favorable, por lo que debemos tener presente este padecimiento en pacientes geriátricos y diabéticos.

REFERENCIAS

1. Harding G, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Math M. For the Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-1583.
2. Romero González R. Infección del aparato urinario. En: *Nefrología Clínica*. Hernando Avendaño L, Alijama García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Egido de los Ríos J, Lamas Peláez S, editores. 3ª ed. Madrid: Panamericana, 2009;529-543.
3. Hueper W. Cystitis emphysematous. *Ann J Pathol* 1926;2:159-166.
4. Amendola MA, Munuera F, Cassillas J. Próstata, vesículas seminales. En: *Diagnóstico por imagen. Tratado de Radiología Clínica. Volumen II*. Pedrosa CS, Casanova Gómez R, editores. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001;1010-1011.
5. Srinivasan S, Teh HS, Clarke MJ. Clinics in diagnostic imaging (138). Emphysematous pyelitis. *Singapore Med J* 2012;53:214-217.
6. Toyota N, Ogawa D, Ishii K, Hirata K, et al. Emphysematous cystitis in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama* 2011;65:129-133.
7. Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, Remer EM, et al. Emphysematous cystitis. A review of 135 cases. *BJU Int* 2007;100:17-20.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11-S66.



Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica pertenece al grupo de las anemias hemolíticas microangiopáticas, se distingue por la fragmentación de eritrocitos y consumo de plaquetas. Es una enfermedad muy rara y para su diagnóstico se debe reunir una pentada de síntomas: anemia, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y daño renal. En este trabajo se comunican cinco casos de púrpura trombocitopénica trombótica atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la ciudad de Oaxaca, Oaxaca, en un periodo de cuatro años (abril de 2010 a marzo de 2013), de los que dos cumplieron criterios para considerarse con púrpura trombocitopénica trombótica resistente; uno del sexo femenino y el otro masculino, de 20 y 55 años de edad, respectivamente, ambos de causa idiopática. Se comunica también la respuesta terapéutica al rituximab de estos dos pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente, que habían sido tratados de manera convencional (esteroides + recambio plasmático) durante siete días sin respuesta adecuada.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica trombótica resistente, recambio plasmático, rituximab.

Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Treatment with Rituximab

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura belongs to the group of microangiopathic hemolytic anemia; it is characterized by fragmentation of erythrocytes and consumption of platelets. It is a very rare disease and its diagnosis is based on a pentad of symptoms: anemia, thrombocytopenia, fever, neurological abnormalities and kidney damage. This paper reviews five cases of thrombotic thrombocytopenic purpura treated in the area of Internal Medicine of the General Hospital Dr. Aurelio Valdivieso in the city of Oaxaca, Mexico, in a period of four years (April 2010 to March 2013), of which two met criteria to be considered as having refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, one female and one male, aged 20 and 55 years old, respectively, both of them with idiopathic etiology. It is reviewed the therapeutic response to rituximab in these two patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, who had been treated in a conventional manner (steroids + plasma exchange) for seven days without adequate response.

Key words: refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, rituximab.

Víctor Cruz-Hernández¹
Samuel León-Tapia²
Yazmin Santos-Blas²
Ana Acevedo-Cruz²
Eduardo Pérez Campos³

¹ Médico hematólogo.

² Médico internista.

Hospital General de Oaxaca Dr. Aurelio Valdivieso.

³ Doctor en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina y Cirugía. Coordinador general del Centro de Investigación de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

Recibido: 7 de enero 2014

Aceptado: 14 de abril 2014

Correspondencia: Dr. Víctor Cruz Hernández
Calzada Porfirio Díaz 400
68040 Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México
adulvictor@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Santos-Blas Y, Acevedo-Cruz A, Pérez-Campos E. Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab. Med Int Méx 2014;30:496-501.



ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica pertenece al grupo de anemias hemolíticas microangiopáticas, las otras son el síndrome urémico hemolítico, más común en niños, y el síndrome HELLP, complicación grave del embarazo. La púrpura trombocitopénica trombótica fue descrita en 1924 por Eli Moschowitz en una paciente de 16 años de edad. Es una enfermedad poco frecuente, existen dos formas: congénita o familiar y adquirida o secundaria. La forma congénita, conocida como síndrome de Upshaw-Schulman, es una anemia crónica recurrente, de aparición en la niñez, que cursa con concentraciones de ADAMTS13 inferiores a 10%.^{1,2}

La forma adquirida o secundaria es la más común, los estudios epidemiológicos de Estados Unidos y Europa reportan 4 casos por millón de habitantes por año, predomina en el sexo femenino, en los grupos de edad de 20 a 60 años. Para integrar el diagnóstico debe reunirse una pentada consistente en: anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y daño renal; aunque solamente 40% de los pacientes tiene los cinco datos.

Las manifestaciones neurológicas están presentes incluso en 90% de los pacientes, la fiebre en 60% y la insuficiencia renal en 10%. Otros hallazgos clínicos, como dolor abdominal, pancreatitis o daño cardiovascular, son menos frecuentes. En los estudios de laboratorio encontramos anemia, trombocitopenia, reticulocitosis, basofilia difusa y esquistocitos; deshidrogenasa láctica y bilirrubina indirecta elevadas, haptoglobina disminuida, Coombs directo y criterios de coagulación intravascular diseminada negativos.³⁻⁵

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida se asocia con inhibidores o anticuerpos del tipo de la IgG anti-ADAMTS13 y las recurrencias suelen ser poco frecuentes. La proteasa ADA-

MTS13 es la responsable de fragmentar o dividir el enlace peptídico 842tirosina-843metionina del dominio A2 del factor de von Willebrand, convirtiéndolo en multímeros de menor tamaño; si el factor de von Willebrand no se fragmenta, habrá oclusión de la microcirculación. El gen de la proteasa ADAMTS13 se encuentra en el cromosoma 9q34 y es expresado principalmente por las células endoteliales, células estrelladas del hígado y podocitos del glomérulo renal. La causa de la púrpura trombocitopénica trombótica se asocia principalmente con infecciones por VIH o virus de hepatitis C en tratamiento con interferón; se le relaciona también con tratamientos con medicamentos como ciclosporina, ticlopidina, clopidogrel, derivados de la quinina, gemcitabina, mitocina C y con enfermedades autoinmunitarias y cáncer.⁶

El patrón de referencia para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica es el recambio plasmático asociado generalmente con esteroides; 10% de los pacientes que reciben ese tratamiento pueden ser resistentes al mismo y 50% de ellos cursa con exacerbación del cuadro clínico. En los casos resistentes a este tratamiento, algunos reportes sugieren administrar rituximab.⁸⁻¹⁰

En este trabajo se da a conocer la experiencia obtenida con la revisión de los expedientes de cinco casos de púrpura trombocitopénica trombótica atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la ciudad de Oaxaca, Oaxaca, en un periodo de cuatro años (abril de 2010 a marzo de 2013), de los que se seleccionaron dos casos que cumplieron con los criterios para considerarse con púrpura trombocitopénica trombótica resistente: uno del sexo femenino y el otro masculino, de 20 y 55 años de edad, respectivamente (Cuadro 1), ambos de causa idiopática y que fueron tratados con antiCD20 (Cuadros 2, 3 y 4).

Cuadro 1. Edad, sexo y causa del padecimiento

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Causa
1	20	Femenino	Púrpura trombocitopénica trombótica	Idiopática
2	51	Masculino	Púrpura trombocitopénica trombótica	Idiopática

Cuadro 2. Signos y síntomas al ingreso

Clínica	Caso 1	Caso 2
Palidez	Presente	Presente
Equimosis	Presente	Presente
Petequias	Presentes	Presentes
Datos neurológicos	Presentes	Ausentes
Fiebre	Presente	Ausente
Ictericia	Presente	Presente
Daño renal	Ausente	Ausente

Cuadro 3. Resultados de laboratorio confirmatorios de púrpura trombocitopénica trombótica

Estudios de laboratorio	Paciente 1	Paciente 2	Porcentaje de pacientes
Hemoglobina (g/dL)	8	9.9	100
Plaquetas	6,000	6,000	100
Esquistocitos	Presentes	Presentes	100
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	10	4	50
Reticulocitos (%)	18.9	9.16	100
Coombs directo	Negativo	Negativo	100
ADAMTS13 (%)	66	40	
Deshidrogenasa láctica (UI)	762	941	100

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 20 años de edad sin antecedentes de importancia. Al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de dos semanas de evolución con petequias y equimosis generalizadas que predominaban

Cuadro 4. Resultados de laboratorio al terminar las cuatro dosis de rituximab

Estudios de laboratorio	Paciente 1	Paciente 2
Hemoglobina (g/dL)	12.4	13
Plaquetas	140,000	184,000
Esquistocitos	Ausentes	Ausentes
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.4	0.5
Reticulocitos (%)	1.2	2
Coombs directo	Negativo	Negativo
Deshidrogenasa láctica (UI)	255	450

en los miembros pélvicos; la exploración de los ganglios, el hígado y el bazo fue normal. Biometría hemática inicial con hemoglobina 12 g/dL, leucocitos 5,500 con diferencial normal, plaquetas 5,000/mm³ y en el frotis 0-1 por campo. La química sanguínea y las pruebas de funcionamiento hepático con deshidrogenasa láctica fueron normales, VIH y virus de hepatitis C negativos. El estudio de médula ósea correspondió a trombocitopenia inmunitaria primaria, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona durante tres días sin observarse respuesta, se agregó gammaglobulina 400 mg/kg/dosis durante cuatro días. La biometría hemática de control mostró: plaquetas 3,000/mm³, hemoglobina 10 g/dL, leucocitos 10,500. Una semana después de iniciado el tratamiento como trombocitopenia inmunitaria primaria, la paciente sufrió llanto fácil, agresividad, desorientación, palidez, ictericia conjuntival y fiebre de 38°C; los estudios de control mostraron: hemoglobina 8 g/dL, leucocitos 12,000, plaquetas 5,000/mm³, reticulocitos 6%, Coombs directo negativo, bilirrubina indirecta 3.5 mg/dL, deshidrogenasa láctica 1,200 UI/L, química sanguínea normal. El frotis de sangre evidenció abundantes esquistocitos, se confirmó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. Se determinaron las concentraciones de ADAMTS13 con resultado de 40%. Anti-ADN, Sm y antinucleares negativos. Se inició tratamiento de recambio plasmático más esteroide, al no haber respuesta después de ocho días del recambio plasmático se agregó rituximab 375 mg/m² de superficie corporal semanal durante



cuatro dosis, con lo que se observó respuesta parcial a partir de la segunda dosis y respuesta completa posterior a la cuarta dosis. La paciente egresó por mejoría y hasta el momento no ha tenido recurrencia del padecimiento.

Caso 2

Paciente masculino de 51 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Fue hospitalizado por gingivorragia y petequias como síntomas principales de dos semanas de evolución. A la exploración física no se documentaron enfermedades concomitantes. Estudio de citometría hemática: hemoglobina 14 g/dL, leucocitos 8,750, plaquetas 6,000, frotis de sangre 0 a 1 plaqueta por campo, el aspirado de médula ósea reportó trombocitopenia inmunitaria. Los estudios de VIH, virus de hepatitis C y anticuerpos para lupus eritematoso fueron negativos. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona por tres dosis. El control posterior mostró: hemoglobina 13 g, leucocitos 14,000, plaquetas 1,000/mm³. Ante la nula respuesta se inició tratamiento con gammaglobulina a dosis de 400 mg/kg durante cuatro días, además de transfusión de plaquetas por aféresis. El siguiente control mostró: hemoglobina 12 g/dL, leucocitos 12,000, plaquetas 4,000/mm³, se agregó azatioprina 50 mg cada 12 horas y se mantuvo el esteroide. A las tres semanas de haber iniciado el tratamiento y al no observar el efecto favorable esperado, se suministró 1 g de ciclofosfamida intravenosa. En los días siguientes el paciente mostró palidez, persistencia de petequias y equimosis y coluria. La biometría hemática de control mostró: hemoglobina 7 g/dL, leucocitos 9,600, plaquetas 2,000/mm³. El frotis de sangre no mostró plaquetas, esquistocitos, basofilia difusa. Deshidrogenasa láctica 1,800 UI, bilirrubina indirecta 2.8 mg/dL; se repitió el estudio de Coombs que fue negativo. Se realizó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y se procedió al tratamiento con

recambio plasmático; posterior al tercer recambio, se observó respuesta parcial, hemoglobina 8 g/dL y plaquetas 50,000/mm³, se continuó con recambio plasmático y posterior al quinto recambio, la cuenta de plaquetas disminuyó a 10,000/mm³ con hemoglobina 7 g/dL, reticulocitos 8% y esquistocitos, deshidrogenasa láctica 2,500 UI, ADAMTS13 60%. Después del séptimo recambio plasmático nuevamente se hicieron estudios de control y, al no haber respuesta, se consideró resistente, por lo que se combinó el recambio plasmático con rituximab 375 mg/m² de superficie corporal a cuatro dosis semanales; al término de este tratamiento se observó respuesta hematológica completa; un año después de egresado el paciente continúa asintomático.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica la describió por primera vez, en 1924, Eli Moschcowitz en una paciente de 16 años de edad. En esa época no existía un tratamiento específico, por lo que la mortalidad era de 90 a 100%. En 1976 se introdujo el recambio plasmático, procedimiento terapéutico que en la actualidad sigue siendo el patrón de referencia, con el que se logra respuesta favorable en 90% y reduce la mortalidad a 10%. El tratamiento promedio de la púrpura trombocitopénica trombótica con recambio plasmático es de un recambio durante 15 días, con límites entre 3 y 35 días, hasta lograr la respuesta clínica y normalización de las cifras de hemoglobina, plaquetas y deshidrogenasa láctica. Los pacientes que no muestran respuesta hematológica favorable después de siete días de recambio plasmático se consideran resistentes al tratamiento, esto sucede en 10% de los casos.⁷⁻⁹ Este grupo de pacientes es un verdadero reto, por lo que se ha prescrito tratamiento con inmunomoduladores (como ciclofosfamida, que ofrece 50% de respuesta) y otros medicamentos con menor índice de respuesta, como

vincristina y ciclosporina, a pesar de que estos medicamentos pueden propiciar la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica. Se han prescrito también antiagregantes plaquetarios y en algunos pacientes se ha realizado esplenectomía. En 2002 se introdujo el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal antiCD20 que inhibe la producción de autoanticuerpos, aun cuando el mecanismo exacto de este efecto no se conoce en la actualidad. La administración de este anticuerpo ha cambiado el pronóstico de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente que no responden al tratamiento con recambio plasmático, su efecto contra los inhibidores o autoanticuerpos anti-ADAMTS13 ha mostrado ser favorable.

Los dos casos que comunicamos fueron tratados inicialmente como trombocitopenia inmunitaria primaria porque no cumplían criterios de púrpura trombocitopénica trombótica al no haber respuesta al tratamiento establecido y al descartar un origen viral, anemia hemolítica autoinmunitaria y, por ende, síndrome de Fisher-Evans; además, ya habían pasado 10 a 15 días de estancia hospitalaria con el tratamiento contra trombocitopenia inmunitaria primaria y con los resultados de los estudios de control realizados periódicamente, se integraron los criterios para diagnosticar en estos dos pacientes púrpura trombocitopénica trombótica adquirida e idiopática, por lo que se inició tratamiento con recambio plasmático, con una semana de tratamiento en ambos casos y, al no obtener respuesta al recambio plasmático y corticoesteroides, consideramos conveniente administrar rituximab a dosis semanal de 375 mg/m² de superficie corporal durante cuatro dosis y entonces se obtuvo respuesta hematológica completa con concentraciones normales de hemoglobina, plaquetas y deshidrogenasa láctica en los dos pacientes.⁹⁻¹²

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad poco frecuente y de diagnóstico difícil, su tratamiento tiene un alto costo eco-

nómico y es mortal sin tratamiento; éste debe darse en un centro especializado que cuente con el equipo de aféresis y personal capacitado. En la actualidad, en nuestro medio, sigue siendo difícil el acceso al tratamiento por las dificultades mencionadas. Esto ha hecho que se sigan buscando nuevas formas de tratamiento; el recambio plasmático ha mostrado efectividad si se le agrega rituximab, sustancia relativamente nueva, especialmente en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente; en estos pacientes establecer el tratamiento efectivo es aún más complejo. Hace poco aparecieron en el armamento terapéutico para seguir mejorando el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad el eculizumab, anticuerpo monoclonal anti C5 creado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, y bortezomib, inhibidor del proteosoma prescrito para el tratamiento del mieloma múltiple, ambos medicamentos parecen ser prometedores, asimismo, ADAMTS13 podrá considerarse un medicamento en el futuro.¹³⁻¹⁵

CONCLUSIÓN

Los dos casos comunicados apoyan la utilidad del rituximab en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica resistente, información que agregamos a lo ya reportado en la bibliografía médica.

REFERENCIAS

1. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. 1925. Mt Sinai J Med 2003;70:352-355.
2. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am Soc Nephrol 2003;14:1072-1081.
3. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. NEJM 2002;347:589-600.
4. Tsui HM, Chun E, Liand Y. Antibodies to Von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. NEJM 1998;339:1580-1593.



5. Chu QD, Medeiros LJ, Fisher AE, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and HIV infection. *South Med J* 1995;88:82-86.
6. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-494.
7. De la Rubia J, Lopez A, Arriaga F, et al. Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1999;102:12-16.
8. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 1988;339:1578-1584.
9. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746-1753.
10. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136:451-461.
11. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *J Clin Apheresis* 1998;13:20-22.
12. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, et al, on behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-335.
13. Van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol* 2013. doi: 10.1111.
14. Poddar N, Wang JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with interferon treated hepatitis c successfully treated with rituximab. *Hematol Rep* 2013;5:5-7.
15. Goyal J, Adamski J, Lima JL, Marques MB. Relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with rituximab. *J Clin Apher* 2013;28:390-395.



Muerte súbita asociada con esófago negro

RESUMEN

La esofagitis necrotizante aguda (esófago negro) es una rara entidad de causa desconocida. Los hallazgos endoscópicos muestran una coloración negruzca de la mucosa esofágica de forma circunferencial y necrosis de la mucosa. Comunicamos el caso de un hombre de 59 años, con antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, cirrosis hepática por alcohol y hepatitis C. Cursó con sepsis y al séptimo día de estancia intrahospitalaria tuvo melena y vómito en posos de café. La endoscopia mostró esófago negro y úlcera Forrest IIB en el bulbo; 72 horas posteriores al diagnóstico tuvo muerte súbita.

Palabras clave: esofagitis necrotizante aguda, esófago negro, hemodiálisis, sepsis, México.

Venice Chávez-Valencia
Citlalli Orizaga-de la Cruz
Omar Aguilar-Bixano
Eliud Villagómez-Vázquez

Servicio de Nefrología, Hospital General Regional
núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sudden Death Due to Black Esophagus

ABSTRACT

Acute esophageal necrosis (black esophagus) is a rare entity whose etiology is unknown. The endoscopic findings show a black circumferential coloration of the esophageal mucosa and mucosal necrosis. We report the case of a 59-year-old man with a history of diabetes mellitus, hypertension, haemodialysis, alcoholic liver cirrhosis and hepatitis C. He developed sepsis and on the seventh day after he was hospitalized, he presented melena and vomiting in coffee grounds, diagnostic endoscopy showed black esophagus and bulb ulcer Forrest IIB; 72 hours after diagnosis presented with cardiac arrest sudden death without responding to resuscitation.

Key words: acute esophageal necrosis, black esophagus, haemodialysis, sepsis, Mexico.

Recibido: 10 de noviembre 2013

Aceptado: 11 de marzo 2014

Correspondencia: Dr. Venice Chávez Valencia
Gral. Manuel de la Peña y Peña Oriente 445
58260 Morelia, Michoacán, México
drvenicechv@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Chávez-Valencia V, Orizaga-de la Cruz C, Aguilar-Bixano O, Villagómez-Vázquez E. Muerte súbita asociada con esófago negro. Med Int Méx 2014;30:478-481.



ANTECEDENTES

La necrosis esofágica aguda, referenciada como “esofagitis necrotizante aguda” o “esófago negro”, es una enfermedad poco frecuente que se distingue por el hallazgo en la esofagogastroduodenoscopia de una imagen difusa, circunferencial, de apariencia negra en la mucosa distal del esófago que para abruptamente en la unión esofagogástrica.¹

La esofagitis necrotizante aguda fue descrita por primera vez por Goldenberg en 1990.¹⁻⁴ Su causa es multifactorial, se asocia con la combinación de isquemia, daño a la mucosa esofágica y reflujo gastroesofágico.¹ Múltiples factores, como el género masculino, edad avanzada, diabetes mellitus, cáncer, desnutrición, insuficiencia renal y trombosis vascular predisponen a la esofagitis necrotizante aguda.^{1,2,4,5} Si bien la biopsia se recomienda, no es necesaria para establecer el diagnóstico.^{1,4}

La incidencia de la esofagitis necrotizante aguda es baja, varía de 0 a 0.2% en estudios de autopsias y de 0.01 a 0.2% en estudios clínicos.^{1,2}

Entre 1965 y 2006 se comunicaron 88 casos en la bibliografía,⁴ quizá por la falta de diagnóstico endoscópico.

La manifestación clínica más frecuente es el sangrado del tubo digestivo alto, hematemesis y melena, presentes en más de 70% de los casos.¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 59 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución, retinopatía diabética proliferativa bilateral e hipertensión arterial sistémica de 10 años de evolución. Etilismo crónico durante más de 10 años, insuficiencia renal diagnosticada hacía dos años, con tratamiento con diálisis

peritoneal continua; ingresó procedente de su hospital de zona con cuadro de peritonitis resistente de 15 días de evolución. Se retiró catéter de Tenckhoff y se colocó catéter Mahurkar yugular derecho para sesiones de hemodiálisis; el panel viral con anticuerpos antihepatitis C fue positivo en 38.3.

Los estudios de laboratorio al ingreso arrojaron: hemoglobina 11.7 g/dL, leucocitos $17 \times 10^9/L$ mm^3 , polimorfonucleares (PMN) 85.3%, plaquetas 269,000, creatinina 5.7 mg/dL, INR 1.34, sodio 125 mmol/L, gammaglutamil transferasa 278 U/L, TGO 26 U/L, TGP 34 U/L, albúmina 2 g/dL, bilirrubina total 1.1 mg/dL, bilirrubina directa 0.89 mg/dL. Citoquímico de líquido de diálisis de aspecto turbio, 17,500 leucocitos, 90% polimorfonucleares. El ultrasonido hepato-biliar mostró cirrosis hepática, porta de 14.2 mm y lodo biliar.

A pesar del tratamiento antibiótico el paciente continuó con sepsis abdominal y al séptimo día de estancia intrahospitalaria se diagnosticó neumonía intrahospitalaria basal izquierda, con melena y vómito en posos de café. La endoscopia de urgencia mostró la mucosa esofágica con apariencia negruzca en el tercio inferior, hernia hiatal de 5 cm y úlcera Forrest IIB en el bulbo (Figura 1). El paciente recibió tratamiento con ayuno, inhibidor de la bomba de protones y continuó el tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro. Sin embargo, 72 horas posteriores a la endoscopia tuvo paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación.

DISCUSIÓN

La esofagitis necrotizante aguda es un padecimiento poco frecuente cuya causa se desconoce, el mecanismo patogénico es multifactorial y participa fundamentalmente el daño isquémico, mismo que es frecuente en pacientes con hipotensión. En el caso comunicado el paciente se

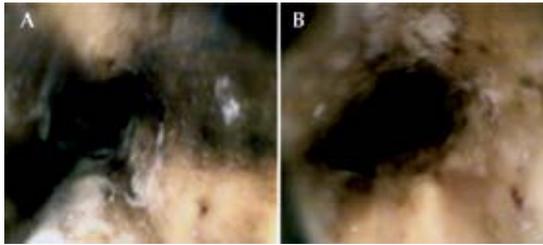


Figura 1. Hallazgo endoscópico. Esófago negro: necrosis esofágica aguda circunferencial en el tercio distal del esófago.

mantuvo hemodinámicamente estable durante su estancia en piso y en las sesiones de hemodiálisis, por lo que se sospecha que la causa de esófago negro fue hipoperfusión por sepsis con foco abdominal y pulmonar, lo que se observa frecuentemente en esta enfermedad al considerar al tercio inferior del esófago el área sector menos vascularizada del esófago y más expuesta a reflujo gástrico.⁵

Las características del paciente coinciden con las reportadas en la bibliografía médica: mayor afección en hombres (81%),^{1,2} pero nuestro paciente era más joven que el promedio reportado en la bibliografía (67 años).^{1,2}

La bibliografía reporta a la diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y el abuso de alcohol como factores de riesgo de esofagitis necrotizante aguda con 24, 20 y 10%, respectivamente,¹ lo que en nuestro paciente, aunado a la sepsis, la insuficiencia renal, la hepatopatía y la hipoalbuminemia tuvieron un papel preponderante para la aparición de la esofagitis necrotizante aguda.

Entre las causas infecciosas, los microorganismos patógenos más asociados son *Klebsiella pneumoniae*, citomegalovirus, virus herpes simple, *Candida* y otras micosis.¹

El estudio de citomegalovirus del paciente fue negativo, por lo que se descartó esta enfermedad, que suele asociarse en pacientes inmunodeprimidos.⁵

Los hemocultivos, al igual que el cultivo de líquido peritoneal y el cultivo de expectoración, no mostraron desarrollo; sin embargo, el paciente recibía tratamiento antibiótico.

Otras condicionantes para la aparición de esofagitis necrotizante aguda en nuestro paciente fueron: úlceras bulbares, mismas que, como otros autores sugieren, pudieron causar retraso en el vaciamiento gástrico, provocando daño a la mucosa esofágica.^{1,2}

La manifestación clínica es variable; sin embargo, los datos de nuestro paciente (masculino con múltiples comorbilidades, con sangrado del tubo digestivo alto –hematemesis y vómito en posos de café–) corresponden a 90% de los casos.¹

El diagnóstico se realiza mediante endoscopia, al observar la mucosa esofágica de color negruzco de manera difusa con afección principal a la porción distal (97% de los casos),¹ aunque puede afectarse uno o todos los segmentos del esófago, terminando abruptamente en la línea Z.² La biopsia esofágica o el cepillado del área afectada no se requieren para el diagnóstico.¹

Esta entidad debe diferenciarse del melanoma maligno, pseudomelanosis, melanocitosis, acumulación de polvo de carbón y acantosis nigricans.^{1,2,6-8}

La mortalidad general reportada es de 32,^{1,4} 36,⁸ y 38%,³ relacionada principalmente con las comorbilidades de base. La mortalidad exclusivamente por esofagitis necrotizante aguda es de 6%.¹

La complicación más importante de la esofagitis necrotizante aguda es la perforación con



incidencia de 6.8%,¹ y se sospechó en nuestro paciente por el deterioro súbito.

Otras complicaciones de la esofagitis necrotizante aguda son: estenosis (10.8%), perforación esofágica (6.8%), mediastinitis y abscesos (5.7%).^{1,2,4}

El tratamiento principal es conservador, debe darse tratamiento de la enfermedad de base, hidratación intravenosa, corregir la anemia, ayuno y nutrición parenteral total. La administración de antibióticos es controvertida, sólo se recomienda en caso de identificar microorganismos infecciosos. Se recomienda el tratamiento con inhibidor de la bomba de protones vía intravenosa; sin embargo, el tiempo y dosis no están bien definidos.^{1,2}

El tratamiento recomendado es con inhibidor de la bomba de protones, ayuno y valorar nutrición parenteral total; a pesar del mismo, el paciente sufrió dolor epigástrico intenso, súbito y paro cardiorrespiratorio que no respondió a las maniobras de resucitación.

CONCLUSIÓN

El esófago negro es un hallazgo endoscópico poco común, con frecuencia se manifiesta como

sangrado del tubo digestivo alto y debemos tenerlo presente en pacientes con factores de riesgo, porque, en comparación con otras causas de sangrado gastrointestinal, sus tasas de complicaciones y de mortalidad son altas.

REFERENCIAS

1. Gurvits GE. Black esophagus: Acute esophageal necrosis syndrome. *World J Gastroenterol* 2010;16:3219-3225.
2. Carmona Aguilera GJ, Ramírez Luna MA, Estradas Trujillo J. Esófago negro: reporte de un caso y revisión de la literatura (con video). *Endoscopia* 2012;24:75-78.
3. Gurvits GE, Shapsis A, Lau N, Gualtieri N, Robilotti JG. Acute esophageal necrosis: a rare syndrome. *J Gastroenterol* 2007;42:29-38.
4. Singh D, Singh R, Laya AS. Acute esophageal necrosis: a case series of five patients presentin g with "Black esophagus". *Indian J Gastroenterol* 2011;30:41-45.
5. Trappe R, Pohl H, Forberger A, Schindler R, Reinke P. Acute esophageal necrosis (black esophagus) in the renal transplant recipient: manifestation of primary cytomegalovirus infection. *Transplatn Infectious Disease* 2007;9:42-45.
6. Grudell ABM, Mueller PS, Viggiano TR. Black esophagus: report of six cases and review of the literature, 1963-2003. *Dis Esophagus* 2006;19:105-110.
7. Hong JW, Kim SU, Park HN, Seo JH, et al. Black esophagus associated with alcohol abuse. *Gut Liver* 2008;2:133-135.
8. Kanaparthi C, Singhal S, Guillaume C, Sharma S, Anand S. Acute gastrointestinal necrosis: "black esophagus" o "black gut". *Tropical Gastroenterology* 2011;32:3223-3326.



Neumonía atípica

RESUMEN

La neumonía es la infección del parénquima pulmonar, tiene alta morbilidad y mortalidad, primordialmente se distingue por manifestaciones respiratorias, fiebre y hallazgos radiológicos. Su origen más frecuente son bacterias y virus, ambos difíciles de diferenciar clínicamente, el comportamiento clínico y causal varía según el grupo de edad y el sitio probable donde se adquirió la infección (neumonía adquirida en la comunidad o en el hospital). El término neumonía atípica describe la manifestación inusual de las neumonías. El término ha evolucionado para ser mucho más amplio en su significado, se describe como la neumonía causada por un grupo de agentes patógenos relativamente comunes (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp y algunos virus).

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, neumonía atípica.

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra¹
Rodolfo Palencia Díaz²

¹ Práctica clínica privada. Guadalajara, Jalisco.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 14, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Atypical Pneumonia

ABSTRACT

Pneumonia is an infection of parenchymal lung with high morbidity and mortality, characterized primarily by respiratory manifestations, fever and radiological findings. Most common etiology are bacteria and viruses, both difficult to differentiate clinically, with etiological and clinical behavior according to age groups and likely sites where the infection was acquired (community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia). Atypical pneumonia describes an unusual presentation of pneumonia. The term in its broadest meaning described a pneumonia caused by a group of relatively common pathogens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp and some viruses).

Key words: community-acquired pneumonia, atypical pneumonia.

Recibido: 22 de noviembre 2013

Aceptado: 25 de marzo 2014

Correspondencia: Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
Emilio Castelar 222
44130 Guadalajara, Jalisco, México
rokoyuse@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Palencia-Vizcarra RJ, Palencia-Díaz R. Neumonía atípica. Med Int Méx 2014;30:482-488.



La neumonía es la infección del parénquima pulmonar. El término neumonía atípica se utiliza para describir la manifestación inusual de neumonía. El término ha evolucionado para ser mucho más amplio en su significado, se describe como la neumonía causada por un grupo de agentes patógenos relativamente comunes (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae*, *Legionella* spp y algunos virus).

En 2011 la Secretaría de Salud (SSA) de México reportó 143,632 casos de neumonía, con incidencia de 131.51 por cada 100,000 habitantes. Ocupa la décima causa de enfermedades transmisibles. En el grupo de edad de 10 a 14 años se reportaron 4,097 casos y en el grupo de edad de 15 a 19 años, 2,575 casos. En lo que se refiere a mortalidad, se reportaron 15,620 casos en el año 2010, con tasa de 14.4 por cada 100,000 habitantes en el grupo de 5 a 14 años, ocupando el octavo lugar, con 170 casos reportados.

Existe la disyuntiva de si la atención en salud del grupo de edad de la adolescencia (12 a 17 años) debe ser proporcionada por el pediatra o por el médico internista. Por ello, no es raro que los médicos internistas nos tengamos que enfrentar a la atención de este grupo de pacientes, motivo por el que se comunican dos casos de neumonía atípica y se revisa la bibliografía al respecto.

La UNICEF en México informó que en 2009 había 12.8 millones de adolescentes entre 12 y 17 años de edad; 6.3 millones eran del género femenino y 6.5 millones del masculino.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 15 años de edad, originario y residente de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, estudiante de preparatoria. Negó tabaquismo, toxicomanías, padecimientos

alérgicos y antecedentes de transfusión y quirúrgicos. Sus padres y dos hermanos eran sanos. Convivió con dos perros. Hermano del caso 2.

Inició su padecimiento tres días previos a la consulta, con fiebre de incluso 38.9°C, accesos de tos seca, hiporexia, leves molestias osteomusculares generalizadas y fatiga. Sin náusea ni vómito. Las evacuaciones intestinales eran normales, no refirió síntomas urinarios. Negó cefalea y odinofagia. Se automedicó con paracetamol.

A la exploración física se observó: temperatura de 38.3°C, frecuencia cardiaca 119 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto, presión arterial 123/73 mmHg, saturación de O₂ de 96%, peso corporal 47.5 kilogramos, altura 1.72 metros, índice de masa corporal 15 kg/m² (límites normales para su edad: 16.7-23.7 kg/m²). El paciente estaba consciente, tranquilo, bien orientado en las tres esferas. Los oídos, los conductos auditivos externos y las membranas timpánicas estaban normales. Tenía hiperemia faríngea sin secreciones ni hipertrofia amigdalina. No se observaron adenomegalias en ninguna zona ni tiromegalia. Los campos pulmonares sin estertores, sibilancias o datos de sospecha de condensación pulmonar. Área cardiaca: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplo, frote o galope. El abdomen era simétrico, peristalsis normal, sin dolor a la palpación, ni visceromegalia o tumor palpable. Sin edemas.

Se estableció el diagnóstico de faringitis, se inició tratamiento con antibiótico betalactámico (amoxicilina 850 mg cada 12 h, vía oral). Después de 72 horas de tratamiento y ante la falta de respuesta al mismo (persistencia de accesos de tos no productiva y fiebre) se solicitaron estudios paraclínicos y radiografía posteroanterior de tórax.

Resultados de laboratorio: citología hemática: hemoglobina 16.3 g/dL, hematócrito 47, volu-

men globular medio 89.8 fl, leucocitos 6,590, neutrófilos segmentados 71% (4,679), eosinófilos 1%, basófilos 0%, monocitos 5%, linfocitos 22% (1,516), plaquetas 281,000, creatinina 0.90 mg/dL, urea 15 mg/dL, glucosa 101 mg/dL. Proteínas totales 7.6 g/dL, albúmina 4.90 g/dL, globulinas 2.70 g/dL. Examen general de orina: densidad < 1.005, pH 6.5, proteínas negativas, glucosa negativa, bilirrubina negativa, esterasa leucocitaria negativa, urobilina normal, nitritos negativos, leucocitos 1-2 por campo, eritrocitos 0-1 por campo.

Con base en el cuadro clínico y su evolución, además de los hallazgos de laboratorio y radiológicos que mostraron zona de infiltrado basal izquierdo (Figura 1), se estableció el diagnóstico de neumonía atípica (neumonía adquirida en la comunidad) y se cambió el esquema antibiótico a moxifloxacino 400 mg cada 24 h, con respuesta clínica satisfactoria a las 48 horas, con tratamiento de duración de 10 días y alivio total de cuadro clínico.



Figura 1. Telerradiografía de tórax con infiltrado basal izquierdo.

Caso 2

Paciente masculino de 13 años de edad, originario y residente de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, estudiante de secundaria. Negó tabaquismo, toxicomanías, padecimientos alérgicos, antecedentes de transfusión y quirúrgicos. Sus padres y dos hermanos eran sanos. Convivía con dos perros. Hermano del caso anterior, con el que compartía la habitación.

Inició su padecimiento dos semanas después del alivio de la enfermedad de su hermano. Tres días previos a la consulta inició con alzas térmicas incluso de 39.5°C, tos no productiva, cefalea holocraneal leve a moderada, odinofagia, vómito de contenido gástrico en una sola ocasión. Refirió hiporexia, fatiga, sin síntomas urinarios, las evacuaciones intestinales eran normales. Se automedicó con paracetamol.

A la exploración física se observó: temperatura de 37.1°C, frecuencia cardíaca 100 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, presión arterial 100/60 mmHg, saturación de O₂ de 94%, peso corporal 41.5 kilogramos, altura 1.58 metros (valor normal: 1.47 m ± 6 cm), índice de masa corporal 16 kg/m² (límites normales para su edad: 15.5-21.9 kg/m²). El paciente estaba consciente, tranquilo, bien orientado en las tres esferas. Los oídos, los conductos auditivos externos y las membranas timpánicas estaban normales. Tenía hiperemia faríngea sin secreciones ni hipertrofia amigdalina. No se observaron adenomegalias en ninguna zona ni tiromegalia. Los campos pulmonares sin estertores, sibilancias ni datos de sospecha de condensación pulmonar. Área cardíaca: ruidos cardíacos rítmicos, sin soplo, frote o galope. El abdomen estaba simétrico, peristalsis normal, leve dolor a la palpación profunda del hipocondrio derecho, sin visceromegalia ni tumor palpable. Sin edemas.

Se estableció el diagnóstico de faringitis, por lo que se inició tratamiento con antibiótico beta-

lactámico (cefixima 400 mg cada 24 h, vía oral). Se solicitaron estudios paraclínicos y radiografía posteroanterior de tórax por los antecedentes del contacto y padecimiento del hermano.

Resultados de laboratorio: citología hemática: hemoglobina 15.5 g/dL, hematócrito 45.9%, volumen globular medio 89 fl, leucocitos 6,030, neutrófilos segmentados 71% (4,280), eosinófilos 0%, basófilos 0%, monocitos 8%, linfocitos 20% (1,250), plaquetas 301,000, bilirrubina total 0.68 mg/dL, aspartato aminotransferasa 31 U/L, alanina aminotransferasa 18 U/L, antistreptolisinas < 200 UI/mL. Examen general de orina: densidad 1.015, pH 6, proteínas negativas, glucosa negativa, esterasa leucocitaria negativa, urobilina normal, hemoglobina libre negativa, nitritos negativos, leucocitos 0-1 por campo y eritrocitos 0-1 por campo.

Con base en el cuadro clínico, los antecedentes del hermano y su evolución, además de los hallazgos de laboratorio y radiológicos que mostraron zona de infiltrado basal derecho (Figura 2), se estableció el diagnóstico de neumonía atípica (neumonía adquirida en la comunidad) y se agregó al esquema claritromicina 500 mg cada 12 h, con respuesta clínica satisfactoria a las 48 horas, con tratamiento de duración de 10 días y alivio total del cuadro clínico.

DISCUSIÓN

Se trató de dos pacientes en la pubertad, hermanos y con cuadro clínico con comportamientos semejantes, fiebre persistente, accesos de tos seca, con ausencia de hallazgos clínicos a la auscultación pulmonar, con falta de respuesta en el primer caso a tratamiento con betalactámico, lo que llevó a realizar exámenes de laboratorio y radiografía posteroanterior de tórax, donde se corroboró infiltrado pulmonar compatible con neumonía basal izquierda que, en conjunto con el cuadro clínico, llevó al diagnóstico de



Figura 1. Telerradiografía de tórax con infiltrado basal derecho.

neumonía atípica. El segundo caso tuvo un cuadro similar, sin manifestaciones auscultatorias pulmonares y también se realizaron exámenes de laboratorio y radiografía posteroanterior de tórax, que corroboró infiltrado pulmonar compatible con neumonía basal derecha, por lo que ambos pacientes recibieron un esquema que cubriera la sospecha de neumonía atípica, con buena respuesta clínica y alivio del cuadro en ambos casos.

La neumonía adquirida en la comunidad es la infección aguda del parénquima pulmonar que afecta a los pacientes no hospitalizados y que se distingue por la aparición de fiebre, síntomas respiratorios o ambos, junto con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.¹ El diagnóstico se basa en criterios clínicos, analíticos, radiológicos y epidemiológicos; de esta manera, se establece el tratamiento racional.² La neumonía adquirida en la comunidad se clasifica clásicamente en tres grandes síndromes: típica

o bacteriana, atípica (producida por bacterias atípicas o virus) y no clasificable (casos que no cumplen los criterios que permitan incluirlos en ninguno de los dos primeros grupos).

Neumonía atípica es el término originalmente utilizado para describir la manifestación inusual de la neumonía. El término ha evolucionado para ser mucho más amplio en su significado, se describe como la neumonía causada por un grupo de agentes patógenos relativamente comunes (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp y algunos virus).³

El origen de la neumonía en edad pediátrica y en la etapa de la pubertad es basada en grupos de edad, debido a que es el mejor predictor disponible. Los patógenos atípicos afectan a más de una tercera parte de este grupo de pacientes.⁴

Las causas más frecuentes en el grupo de edad de 5 a 15 años son: *Mycoplasma pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *M. tuberculosis*.⁵

El cuadro clínico no permite distinguir con seguridad entre neumonía viral, bacteriana o neumonía atípica.⁶ La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* es más común en jóvenes y se distingue por progresión lenta, dolor faríngeo, fiebre moderada y tos seca irritativa. Evoluciona en tres a cinco días, aunque algunos casos inician abruptamente con la aparición de síntomas o fiebre alta. No existen pruebas rápidas de laboratorio que establezcan el diagnóstico específico y que distingan entre neumonía clásica y atípica. La neumonía atípica se puede manifestar también con síntomas no respiratorios, como artralgias y cefalea (Cuadro 1).

Los estudios microbiológicos permiten establecer el diagnóstico etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, esto es habitualmente difícil y complejo, especialmente

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial entre neumonía típica y atípica⁷

1. Fiebre > 39°C de aparición brusca
2. Dolor pleural (torácico o epigástrico)
3. Auscultación focal (crépitos, disminución del murmullo vesicular o soplo tubárico)
4. Leucocitosis $\geq 12,000/\text{mm}^3$ o neutrofilia $\geq 6,000/\text{mm}^3$
5. Radiografía de tórax con zona de consolidación.

Neumonía adquirida en la comunidad típica: tres o más criterios; atípica: uno o ningún criterio; indeterminada: dos criterios.

en el caso de agentes patógenos de las neumonías atípicas.⁸ En cuanto a estudios serológicos, existen métodos sensibles y específicos que determinan anticuerpos frente a diversos patógenos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, virus), pero sus resultados no son lo suficientemente rápidos como para influir en decisiones terapéuticas. El diagnóstico de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* puede hacerse por medio de la prueba de ELISA para IgM en suero o plasma o mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de muestra nasal, faríngea o esputo, pero ninguno de estos estudios se ha validado como sumamente sensible o específico en múltiples estudios.

La radiografía posteroanterior de tórax, más allá de evidenciar infiltrados, no se relaciona con los síntomas clínicos y no ayuda a diferenciar con seguridad la neumonía viral de la bacteriana.^{9,10} En términos radiológicos, *Mycoplasma pneumoniae* puede mostrar infiltrados difusos, fuera de proporción con el cuadro clínico; se han descrito consolidación lobar, atelectasias, infiltrado nodular y adenopatía hilar.¹¹

En el caso de agentes patógenos causantes de neumonía atípica, como *Mycoplasma pneumoniae*, que afectan con mayor frecuencia el grupo de edad escolar y pacientes mayores, se recomienda el tratamiento con antibióticos macrólidos. La Sociedad de Enfermedades Infec-



ciosas en Pediatría (PIDS) y Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), ambas de Estados Unidos, recomiendan amoxicilina como tratamiento empírico de la neumonía en este grupo específico de edad y azitromicina o claritromicina como tratamiento primario en mayores de cinco años que no tienen datos clínicos, de laboratorio o radiológicos para distinguir entre neumonía clásica y neumonía atípica.¹² Por lo general, el grupo de las fluoroquinolonas se evita en pacientes menores de 18 años debido a la preocupación de artropatía, pero la experiencia con su administración para tratar a este grupo de pacientes contra una variedad de enfermedades infecciosas ha dado lugar a declaraciones de consenso de que las fluoroquinolonas pueden tratar infecciones específicas con seguridad y eficacia.¹³⁻¹⁹

CONCLUSIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad, su causa y comportamiento en el grupo de edad que comprende la pubertad (12 a 17 años), como los dos casos descritos, es de importancia para el médico internista, porque no es raro atender a este grupo de pacientes. Los dos casos comunicados tuvieron un comportamiento clínico característico; en el primer caso se llegó al diagnóstico por un cuadro clínico que tuvo un comportamiento con fiebre y accesos de tos seca irritativa, que no respondió al esquema inicial de antibiótico (amoxicilina) y obligó a practicar exámenes de laboratorio y radiografía de tórax, con lo que se llegó al diagnóstico de neumonía atípica por la edad del paciente, comportamiento clínico, hallazgos radiológicos y respuesta al tratamiento (fluoroquinolona). En el segundo caso, que apareció dos semanas después del primero y hermano del paciente del caso 1, se sospechó el padecimiento, se solicitaron exámenes de laboratorio y radiografía de tórax que corroboró el foco neumónico, se obtuvo buena respuesta al tratamiento con betalactámico + macrólido.

De ambos casos se informó la situación y seguimiento a los padres y su atención se continuó en el domicilio. Se utilizó, además, el teléfono inteligente (como herramienta de tecnología de la información) para estar en contacto con los padres a través del correo electrónico, *chats* y llamadas telefónicas. Ambos casos se aliviaron sin complicaciones.

REFERENCIAS

1. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-437.
2. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
3. Murdoch DR, Chambers ST. Atypical pneumonia-time to breathe new life into a useful term? *Lancet Infect Dis* 2009;9:512-519.
4. Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, et al. Role of *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalized children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:742-745.
5. Burroughs M, Horga MA, Murrell MT, Moscona A. Respiratory infections. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Disease of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby, 2004;493-529.
6. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143-148.
7. Del Castillo Martín F, García Miguel MJ, García García S. Manejo racional de la neumonía aguda de la comunidad. *An Esp Pediatr* 1999;51:609-616.
8. García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A. Neumonía aguda. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, editores. *Pediatría Extrahospitalaria*. 4^a ed. Madrid: Ergon, 2008;299-302.
9. Hazir T, Fox LM, Nisar YB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin or treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet* 2008;371:49-56.
10. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-441.
11. Korppi M, Don M, Valent F, et al. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97:943-947.
12. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community acquired pneumonia in infants and children

- older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76.
13. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006;118:1287-1292.
 14. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:868-878.
 15. Iroh Tam PY. Approach to common bacterial infections: Community-Acquired Pneumonia. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:437-453.
 16. Bradley JS, McCracken GH. Unique considerations in the evaluation of antibacterials in clinical trials for pediatric community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:S241-248.
 17. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009;9:185-196.
 18. Eslamy HK, Newman B. Pneumonia in normal and immunocompromised children: An overview and update. *Radiol Clin N Am* 2011;49:895-920.
 19. Wolf J, Daley AJ. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: atypical pathogens. *Paediatr Resp Rev* 2007;8:212-220.



Señor editor

Queremos llamar la atención sobre el interesante trabajo del Dr. Cesar Raúl Aguilar-García: "Colonización por *Candida* en pacientes no neutropénicos en la unidad de cuidados intensivos" (Med Int Méx 2013;29:595-599), quien señala que las infecciones fúngicas han aumentado en las últimas décadas, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos y que la colonización por *Candida* sp es uno de los principales factores de riesgo de candidiasis invasiva. En su trabajo en pacientes adultos no neutropénicos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Ecatepec Las Américas en 54 pacientes encontró en 42.6% colonización con alguna especie de *Candida*, y el sitio de mayor colonización fue el aspirado de secreción bronquial en 57.7%, aislando *Candida albicans* en 91.3%.

En un estudio nuestro (Romero-Piña M, Arenas R, Poletti-Vázquez ED, et al. titulado "Candidiasis de decúbito. Estudio clínico y micológico en 30 casos"), publicado en Dermatología CMQ 2009; 7(3):164-170, damos cuenta de la prevalencia de candidiasis de decúbito observada en la cara posterior del tronco y región glútea en pacientes que permanecen periodos prolongados en camas de hospitales. En efecto, revisamos 135 pacientes con estancia hospitalaria con promedio de 36.5 días demostrando la candidiasis en 23% y aislamos *Candida albicans* en 57% y en ese trabajo concluimos que estas manifestaciones deben buscarse intencionadamente en pacientes hospitalizados por más de dos semanas e inmovilidad completa. Ambos trabajos constituyen un buen estímulo para que los médicos mexicanos, que laboran en áreas hospitalarias, lo consideren como buen referente. Su conocimiento y los factores de riesgo nos orientarán para prevenir la extensión y complicaciones asociadas, tal como el autor de este artículo comenta enfatizando el riesgo en pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos.

Dr. Roberto Arenas
Dr. Eduardo David Poletti-Vázquez

Texcoco de Mora, Estado de México a 16 de junio de 2014

Dr. Manuel Ramiro H.

En relación con el comentario del Dr. Guillermo Murillo-Godínez con respecto al caso reportado: García-Acosta J, Aguilar-García CR. Infección de tejidos blandos por *Aeromonas salmonicida*. Primer reporte de caso en México y revisión de la bibliografía en Med Int Méx 2014;30:221-226, hace alusión a dos citas bibliográficas: Frías-Salcedo JA. El género *Aeromonas* como patógeno humano. Rev Sanid Milit Mex 2004;58:321-323 y Frías SJA, Díaz BRE. El género *Aeromonas* como patógeno humano en Rev Enfer Infec Pediatr Mex 2001;15:49-53, en donde se menciona "en el Hospital Central Militar se ha identificado un caso de úlcera cutánea en pie de un pescador", se hacen las siguientes aclaraciones.

Los artículos mencionados son de revisión y no reportes de caso; da la impresión de ser el mismo artículo en dos revistas diferentes y en tiempos distintos; el caso de la úlcera en pie de un pescador no fue reportado como tal, por lo que no existe en la literatura, y el artículo a que se hace mención es una revisión del género *Aeromonas* en general y el reporte de caso que nos ocupa es específicamente de la especie *Salmonicida*.

Por todo lo anterior el caso publicado sí es considerado como primer reporte de caso en México, ya que en la literatura nacional no se encontró un caso similar reportado.

Dr. Cesar Raúl Aguilar-García
miymc2010@hotmail.com

Dr. Jesús García-Acosta
dr_jg_acosta@yahoo.com.mx



Manuel Ramiro H

Mario Bunge
Filosofía para médicos

Gedisa
Buenos Aires 2012

Mario Bunge es un Físico dedicado a la filosofía de la ciencia, argentino, que por motivos de la dictadura militar argentina de los setenta, salió de su país, estuvo temporalmente en México, y se instaló en Canadá en la Universidad McGill de Montreal donde ha desarrollado una brillantísima carrera. Se ha distinguido por su argumentación sólida en contra de las pseudociencias y su insistencia en la solidez del método científico. Aunque es un muy prestigiado filósofo de la ciencia, siempre causa cierto reparo el título de la obra proviniendo de un profesional que no ejerce la medicina. Sin embargo, la obra es extraordinaria, muy compleja, seguramente una sola lectura no basta para entender lo muy complejo de los conceptos que se vierten. A lo largo del libro insiste en la importancia de ejercer una medicina científica; hace énfasis en las dificultades que el diagnóstico tiene en la mayoría de los casos, desprecia un poco la clínica y resalta la importancia de la comprobación de las hipótesis a través de los métodos bioquímicos y de imagen.

A lo largo del libro insiste de manera muy intensa en lo falso de las pseudociencias y el daño que hacen para la atención de los enfermos y el desarrollo de la verdadera ciencia, incluye desde la medicina china tradicional incluida

la acupuntura hasta las nuevas tendencias de medicina naturista; pasando por algunas que aunque aceptadas, como la homeopatía y la quiropráctica, no han demostrado su utilidad a través de pruebas científicas. Menciona, lo que desde su punto de vista, es un gran retraso en el desarrollo científico de la psicología y la psiquiatría y la necesidad del desarrollo de la neurociencia para que el diagnóstico y tratamiento de los problemas psiquiátricos estén basados en fundamentos puramente científicos. Acerca de la ética no hace mucha insistencia, porque menciona que el médico debe ver siempre por el bienestar de los pacientes y el que no lo hace no sólo falta a ética si no a la ley.

Mencionaba ya la complejidad del libro y es difícil, además de comprender todos los conceptos, estar completamente de acuerdo en todo lo expresado. Bunge, cuyo padre era médico y su madre enfermera, confiesa que no hubiera poder ser médico por que no tendría paciencia para escuchar las quejas de los pacientes.¹ Incluye en su concepto de pseudociencia a algunas actividades como la medicina narrativa y la medicina basada en evidencia, concepto con el que es difícil coincidir, no toma en cuenta que son actividades o disciplinas que se desarrollan para facilitar el trabajo del médico y la atención de los enfermos.

REFERENCIA

1. <https://es-es.facebook.com/MarioBungeFilosofiaParaMedicos>

Manuel Ramiro H

Mario Bunge

La ciencia, su método y su filosofía

Nueva Imagen

México 1989

Habiendo leído la obra que comentamos previamente, revisamos ésta, que en realidad está formada por cuatro ensayos realizados entre 1957 y 1958 y aparecidos en diferentes fuentes. Bunge tiene una amplísima bibliografía, entre sus libros destacan: El tratado de filosofía (en 8 volúmenes), Emergencia y Convergencia, Filosofía Política, Filosofía de la psicología, entre otros. Epistemología publicado en 1980, podría constituir una extensión o una continuación de *La ciencia, su método y su filosofía*. Sin embargo, este libro conformado por ensayos

publicados al final de los años cincuenta, continúa teniendo una vigencia extraordinaria. Planteando preguntas y respuestas acerca de qué es la ciencia, qué es el método científico, su enorme importancia y trascendencia, lo fundamental que resultan para el desarrollo. Plantea finalmente la importancia del desarrollo de la filosofía de la ciencia, expresa su opinión acerca de los requisitos y prerrequisitos para estudiarla, el Dr. Bunge plantea que los estudios los deben emprender científicos de cualquier ramo menos los egresados de Letras, de Historia, de Derecho y de la propia Filosofía. Tomando en cuenta la conveniencia de encarar filosóficamente la ciencia, entendiéndola que la filosofía rigurosa y fecunda es una ciencia y no un género literario.